UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

# Hongos Macromicetos: biofábricas alternativas de compuestos con potencial de aplicación en cosmecéutica y nutricosmecéutica

**Guinnet Paola Fuquene Bustos**

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Químicas
Bogotá D.C., Colombia

2022

# Hongos Macromicetos: biofábricas alternativas de compuestos con potencial de aplicación en cosmecéutica y nutricosmecéutica

**Guinnet Paola Fuquene Bustos**

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

**Magister en Ciencias – Química**

**Modalidad Profundización**

Directora:

Dr. Sc. Ivonne Jeannette Nieto Ramírez

Grupo de Investigación:

Química de Hongos Macromicetos

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Química

Bogotá, Colombia

2022

Este trabajo está dedicado a las personas que amo, ya que con su esfuerzo y dedicación han forjado mi camino, sin su apoyo y motivación no hubiera logrado este objetivo.

“Sólo aquellos que tengan la firme determinación de que nada les impedirá conseguir su propósito,serán los que, con perseverancia y valor,se harán con los laureles de la victoria. Para aquellos que luchan con fuerza y constancia, los sueños se convierten en objetivos y los objetivos en logros y realidades.”

**JOSEPH MURPHY**

# Declaración de obra original

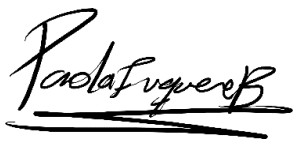
Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



Guinnet Paola  Fuquene Bustos

Fecha 28/02/2022

# Agradecimientos

Le agradezco a Dios por la vida, y por permitirme forjar mi camino en el posgrado.

A mi familia y personas especiales en mi vida, ya que su apoyo incodicional han sido mi fuente de motor para realizar este trabajo, también por las enseñanzas de perseverancia, compromiso y dedicación que han forjado mi camino para ir cumpliendo mis objetivos sin ellos no seria posible.

A mi Directora y profesora Ivonne J. Nieto, por su tiempo, compromiso, conocimientos y apoyo incondicional durante el posgrado, a quien aprecio mucho.

A todos los docentes que impartieron sus conocimientos en las diferentes asignaturas a pesar de las dificultades de la pandemia.

Al grupo de investigación de Hongos Macromicetos Colombianos y a la profesora Carolina Chegwin por sus conocimientos, apoyo y amabilidad. Asi como sus consejos para el trabajo realizado.

# Resumen

**Hongos Macromicetos: biofábricas alternativas de compuestos con potencial de aplicación en cosmecéutica y nutricosmecéutica**

En los últimos años, las sociedades modernas se han vuelto más conscientes de los tratamientos “naturales”, lo que ha promovido el desarrollo de nuevos productos provenientes de fuentes naturales, a lo que no ha sido ajena la industria cosmética. El empleo de los biocompuestos en las formulaciones cosméticas ha permitido la aparición de los denominados “biocosméticos”, término que engloba a dos grupos de especial importancia que son los cosmeceúticos y los nutricosmeceúticos. La fuente tradicional y más estudiada para la búsqueda de bioactivos son las plantas, pero el empleo de este recurso natural tiene limitaciones como son crecimiento lento y variación apreciable en el contenido y clase de sus bioactivos, particularidad no deseada en la producción de biocosméticos.

Los macrohongos biosintetizan compuestos similares y, en algunas ocasiones, estructuralmente diferentes a los procedentes de las plantas y es esta fuentenatural poco explotada la que puede posicionarse como una promisoria alternativa para la obtención de bioactivos, con la ventaja de que pueden cultivarse rápidamente y de manera rentable, mediante la aplicación de procesos biotecnológicos como la Fermentación en Estado Líquido, convirtiéndose en una opción más sustentable.

El objetivo de esta monografía es la recopilación exhaustiva de información que proporcione una visión actualizada del empleo de los productos naturales como ingredientes en la formulación de biocosméticos y evidenciar el potencial que los macrohongos exhiben en este campo. Esta revisión se convertirá en el soporte teórico para la creación de una nueva línea de investigación en el grupo Química de Hongos Macromicetos Colombianos.

**Palabras claves:** Cosmeceuticos, Nutricosmeceuticos, Hongos Macromicetos, Fermentacion en estado liquido, Bioactivos.

# ABSTRACT

**Macromycetes fungi: alternative biofactories of compounds with potential application in cosmeceuticals and nutricosmeceuticals**

In recent years, modern societies have become more aware of "natural" treatments, which has promoted the development of new products from natural sources and the cosmetic industry has been no stranger to this. The use of biocompounds in cosmetic formulations has led to the emergence of the so-called "biocosmetics", a term that encompasses two groups of particular importance: cosmeceuticals and nutricosmeceuticals. The traditional and most studied source for the search of bioactives are plants, however the use of this natural resource has limitations such as slow growth and appreciable variation in the content and class of its bioactives, a particularity not desired in the production of biocosmetics.

Macrofungi biosynthesize similar compounds and in some occasions, structurally different to those coming from plants and it is this little exploited natural source that can be positioned as a promising alternative for obtaining bioactives. It has the advantage that they can be cultivated quickly and in a profitable way, through the application of biotechnological processes such as Liquid State Fermentation, becoming a more sustainable option.

The objective of this monograph is the exhaustive compilation of information that provides an updated vision of the use of natural products as ingredients in the formulation of biocosmetics and evidences the potential that macrofungi exhibit in this field. This review will become the theoretical support for the creation of a new line of research in the Chemistry of Colombian Macromycetes Fungi group.

**Keywords:** Cosmeceuticals, Nutricosmeceuticals, Macromycete Fungi, Fermentation in liquid state, bioactives.

# Contenido

**Pág.**

**1. CAPITULO 1: IMPORTANCIA DE LOS COSMECÉUTICOS Y NUTRICOSMECÉUTICOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA** ..... 21

1.1 Introducción ..... 22

1.2 Cosmecéuticos ..... 22

1.2.1 Formulación de cosmecéuticos ..... 25

1.2.2 Clases de cosmecéuticos y sus ingredientes activos ..... 27

1.3 Nutricosmecéuticos ..... 52

**2. CAPITULO 2: COMPUESTOS DE ORIGEN VEGETAL EMPLEADOS COMO COSMECÉUTICOS Y NUTRICOSMECEÚTICOS** ..... 57

2.1 Introducción ..... 58

2.2 Plantas / hierbas / ingredientes naturales más utilizados en la industria cosmeceútica y nutricosmeceutica ..... 61

2.3 Productos comercializados que contienen ingredientes de origen alimentario ... 67

**3. CAPÍTULO 3: HONGOS COMO PRODUCTORES DE BIOACTIVOS Y SU POTENCIAL EN EN EL CAMPO COSMECÉUTICO Y NUTRICOSMECÉUTICO ..... 69**

3.1 Introducción ..... 70

3.2 Los hongos ..... 70

3.3 Macrohongos y su utilidad en el campo cosmecéutico y nutricosmecéutico ..... 73

3.4 Actividades y/o efectos biológicos de macrohongos en el campo cosmecéutico 80

3.4.1 Actividad antioxidante ..... 80

3.4.2 Actividad antiinflamatoria ..... 81

3.4.3 Actividad antimicrobiana ..... 83

3.4.4 Actividad anti-tirosinasa ..... 84

3.4.5 Actividad Anti-hialuronidasa ..... 86

3.4.6 Actividad anti-colagenasa- y antielastasa ..... 87

3.5 Comparación de bioactivos entre especies vegetales y fúngicas presentes en la biocosmética ..... 90

3.6 Potencial de los macrohongos nativos en el campo de la cosmeceútica y nutricosmecéutica ..... 92

**4. CAPITULO 4: PRODUCCIÓN BIOTECNOLÓGICA DE MACROMICETOS POR FERMENTACIÓN EN ESTADO LÍQUIDO** ..... 102

4.1 Introducción ..... 103

4.2 Biotecnología ..... 104

4.3 Fermentaciones ..... 104
4.3.1 Fermentación en estado sólido (FES) ..... 104
4.3.2 Fermentación en estado Líquido (FEL) ..... 105
4.3.3 Principales macromicetos cultivados por FEL ..... 108
5. **Conclusiones** ..... 111
6. **Recomendaciones** ..... 112
7. **Bibliografía** ..... 113

# Lista de figuras

**Pág.**

**Figura 1-1** Representación esquemática de las capas epidérmicas superiores de la piel ..... 24
**Figura 1-2** Interior de la capa cornea y sus componentes ..... 25
**Figura 2-1**. Fitoconstituyentes con aplicación en formulaciones cosméticas ..... 58
**Figura 2-2.** Estructuras químicas de bioactivos presente en *Aloe vera* ..... 62
**Figura 2-3**. Bioactivos presentes en *Adansonia digitata* ..... 63
**Figura 2-4**. Bioactivos reportados para *Malva sylvestris L.* ..... 64
**Figura 2-5.** Bioactivos de *Centella asiática.* ..... 65
**Figura 2-6.** Estructura química de bioactivos de *Avena sativa*. ..... 66
**Figura 2-7**. Estructura química de bioactivos de *Oryza sativa* ..... 66
**Figura 3-1.** Características morfológicas de Ascomycota y Basidiomycota ..... 72
**Figura 3-2.** Estructuras del cuerpo fructífero de un hongo basidiomiceto ..... 72
***Figura 3-3.*** Cosméticos a base de setas o sus extractos ..... 75
**Figura 3-4** .Ácidos fenólicos presentes en extractos metanólicos de macrohongos. ..... 75
**Figura 3-5** Compuestos de carácter terpenoidal aislados de Ganoderma ..... 76
**Figura 3-6**. Recopilación de algunos bioactivos de macrohongos con potencial aplicación en cosmeceútica y sus estructuras ..... 89
**Figura 3-7**. Distribución de hongos por regiones en Colombia ..... 94
**Figura 3-8.** Distribuciónde macrohongos en la zona del Sumapaz ..... 98
**Figura 4-1.** Biorreactor para FES . ..... 105
**Figura 4-2.** Fermentaciones en estado líquido A) A escala laboratorio en erlenmeyers. B) Bioreactor convencional con control de aireación, pH, viscosidad, entre otros ..... 106

# Lista de Tablas

**Pág.**

**Tabla 0-1**. Productos cosméticos que contienen extractos de hongos..... 17
**Tabla 1-1** Filtros químicos presentes en productos de protección solar..... 28
**Tabla 1-2.** Compuestos antioxidantes presentes en formulaciones cosmecéuticas. ..... 32
**Tabla 1-3.** Categoría de hidroxiácidos con su respectiva estructura química..... 37
**Tabla 1-4.** Retinoides empleados en formulaciones cosméticas y cosmecéuticas..... 40
**Tabla 1-5**. Tipos de humectantes cosméticos comunes ..... 43
**Tabla 1-6** .Tipos de agentes humectantes y sus beneficios..... 45
**Tabla 1-7.** Principales componentes y su acción en formulaciones hidratantes..... 45
**Tabla 1-8.** Ejemplos de algunos blanqueadores utilizados en cosméticos y sus efectos . 48
**Tabla 1-9** Grupos de péptidos utilizados en cosmecéuticos y sus efectos en ensayos in vitro e in vivo..... 50
**Tabla 1-10.** Péptidos señal, portadores e inhibidores utilizados en cosmecéuticos ..... 51
**Tabla 1-11**-.Nutricosmeceúticos a base de carotenoides adquiridos en el mercado minorista de Río de Janeiro en 2012..... 55
**Tabla 2-1.** Aplicaciones cosmecéuticas tradicionales y modernas de plantas..... 59
**Tabla 2-2**. Ejemplos de productos de referencia para aplicación tópica que contienen ingredientes activos de origen alimentario ..... 67
**Tabla 3-1.** Contenido de ácidos fenólicos y ergosterol en los extractos metanólicos de los hongos y en las formulaciones cosmecéuticas. ..... 77
**Tabla 3-2.** Especies de macrohongos presentes en cosmeceúticos con sus correspondientes compuestos bioactivos y efectos medicinales y/o cosméticos..... 78
**Tabla 3-3.** Hongos reportados con potencial en actividad antioxidante ..... 81
**Tabla 3-4**. Hongos reportados con actividad antiinflamatoria comprobada..... 82
**Tabla 3-5**. Hongos reportados con potencial antimicrobiano, efectos y bioacivos..... 84
**Tabla 3-6.** Hongos reportados con potencial anti-tirosinasa, efectos y bioactivos..... 85
**Tabla 3-7.** Actividad Anti-hialuronidasa presentada por extractos y /o bioactivos de macrohongos..... 87
**Tabla 3-8**. Hongos reportados con potencial actividad anti-colagensa anti-elastasa ..... 88
**Tabla 3-9**. Ejemplos de compuestos aislados de plantas con aplicación en cosmeceútica y su similitud estructural con compuestos extraidos de hongos..... 90
**Tabla 3-10.** Distribución de los macromicetos por Orden y Familia ..... 95
**Tabla 3-11.** Diversidad fúngica en las diferentes regiones de Colombia..... 97
**Tabla 3-12**. Cuadro comparativo de los hongos nativos colombianos frente a hongos con potencial aplicación en cosmeceútica y nutricosmeceútica..... 99
**Tabla 4-1.** Estudios realizados por FEL en diferentes géneros de macromicetos..... 108

# Lista de abreviaturas

## Abreviaturas

| Abreviatura | Término |
|---|---|
| AHA | Alfahidroxiácidos |
| AINE | Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos |
| BHA | Beta-hidroxiácidos |
| CAGR | Tasa de crecimiento anual compuesto |
| COLIPA | Asociación Europea de Cosmética y Perfumería |
| COX-2 | Ciclooxigenasa-2 de tipo inducible |
| ERO | Especies reactivas de oxigeno |
| FDA | Administración de Alimentos y Medicamentos |
| FEL | Fermentación en estado liquid |
| FES | Fermentación en estado solido |
| GPx | Glutatión peroxidasa |
| GSH | Glutatión |
| HA | Ácido hialurónico |
| HaCaT | Linea cellular de queratinocitos |
| HNE | Elastasa de neutrófilos humanos |
| HPLC-PDA | Cromatografía líquida de alta resolución: acoplado detector de fotodiodos |
| $IC_{50}$ | Concentración inhibitoria media máxim |
| ICAM-1 | Molécula de adhesión intercelular-1 |
| INOS | Oxido Nitrico sintasa |
| Ley FD&C | Ley federal de alimentos, medicamentos y cosmeticos |
| MIC | Concentración inhibitoria mínima |
| MMP | Metaloproteinasas de la matriz |
| NF-_B | Factor de necrosis tumoral |
| NFxB | Factor nuclear de transcripción kappa B |
| PGE2 | Prostaglandina E2 |
| PHA | Poli-hidroxiácidos |
| ROS | Especies reactivas de oxígeno |
| RUV | Radiación ultravioleta |
| SOD | Superoxidasa dismutasa |
| SPF | Factor de protección solar |
| TEWL | Pérdida transepidérmica de agua |
| TNF- | Factor de necrosis tumoral |
| UE | Union europea |
| UVA | Rayos ultravioletas A |
| UVB | Rayos ultravioleta B |

# Objetivos

## ➢ Objetivo General

Proporcionar una visión actualizada del empleo de los productos naturales como ingredientes en la formulación de cosmecéuticos y nutricosmecéuticos y evidenciar el potencial que los macrohongos exhiben en este campo.

## ➢ Objetivos específicos

- Proporcionar una visión general de cosmecéuticos y nutricosmecéuticos y su impacto en la industria farmacéutica.
- Brindar una recopilación de las principales investigaciones sobre las fuentes naturales con función en nutri y cosmeceútica y los compuestos químicos responsables de su aplicación.
- Presentar un panorama actual de los macrohongos y/o sus bioactivos como ingredientes en cosmecéuticos y nutricosmecéuticos y las ventajas que ellos presentan frente a la fuente vegetal tradicional.
- Explorar el potencial de los macrohongos nativos en el campo de la cosmeceútica y nutricosmecéutica.

# Introducción

El uso de cosméticos por el hombre se remonta a tiempos inmemoriales. Las culturas más antiguas obtuvieron sus productos cosméticos de compuestos naturales, tales como frutas, leches, verduras, flores, y semillas, incluyendo también compuestos minerales como ñcenizas y arcillas. La cosmética se relacionó inicialmente con aspectos religiosos y ornamentales, dirigiéndose posteriormente a la belleza en general.

En la civilización egipcia usaban la malaquita (mineral de Cu) y Kohl: galena (PbS) con trazas de antimonio (Sb) para delinear los ojos, con la finalidad de que se vieran más grandes y brillantes, en el rostro se aplicaban ungüentos a base de polvo de incienso, aceite de oliva virgen, resina de ciprés (*Cupressus L.)* etc; y para teñirse el cabello usaban hojas de henna (*Lawsonia inermis L*.) (Witkowski & Parish, 2001). Las costumbres se trasladaron a Grecia y Roma, civilizaciones que utilizaron plomo blanco (cerusa) para blanquear el rostro, y la variedad de plomo rojo (minio) en la fabricación de coloretes.

En china entre los siglos del VII-XVII las clases altas hicieron un gran uso de los productos naturales, especialmente de las fragancias. En Japón, para pintar las cejas, ojos y labios, utilizaban los pétalos de cártamo triturados (*Carthamus tinctorius L.)* y el polvo de arroz (*Oryza sativa* L.) para blanquear el color del rostro. En el siglo XVI al comienzo del Renacimiento, gracias a Paracelso, la química y los minerales comienzan a usarse como medicina, y en países como España e Italia son la vanguardia de la belleza europea (González & Bravo, 2017). A finales del siglo XVIII surge la fabricación industrial del jabón contribuyendo asi a la higiene y cosmética de millones de personas (Carrau et al., 2010). Las empresas más importantes en cosméticos fueron fundadas en el siglo XX por químicos y farmacéuticos en EE. UU y Francia, siendo Hollywood el primero y más tarde la televisión a color en actuar como detonantes, a los estereotipos de belleza (Oumeish,2001).

La exploración de nuevos ingredientes activos de origen natural, empleados como ingredientes en la preparación de los cosméticos, se definen como sustancias destinadas

a ser aplicadas al cuerpo humano para limpiar, embellecer y promover el atractivo, sin afectar a la estructura y función. La piel es el órgano más grande de nuestro cuerpo y desempeña un papel importante en la protección contra el estrés ambiental externo y los patógenos (Slominski et al., 2008). Sin embargo, una gama de factores ambientales y de estilo de vida causan problemas cosméticos y dermatológicos.

No obstante, los productos cosméticos de origen sintético han sido ampliamente criticados debido a sus efectos negativos para la salud. Es así como, al igual que la industria farmacéutica, la industria de la belleza humana está haciendo un regreso a la naturaleza tomándola como un reservorio de nuevos productos cosméticos naturales para emplearse en formulaciones cosméticas libres de productos químicos sintéticos y con relativamente menos efectos secundarios. Como resultado, la prospección de la biodiversidad en la búsqueda de esta clase de compuestos ha pasado a ser de suma importancia (Fongnzossie et al., 2017).

En los últimos años la creciente conciencia de salud y belleza y el deseo de disminuir la apariencia de envejecimiento y los cambios cutáneos no estéticos, sumado al avance tecnológico y al mayor conocimiento de la fisiopatología cutánea, ha propiciado el desarrollo de nuevos productos para el cuidado de la piel dentro de los cuales se encuentran los cosmecéuticos y nutricosmecéuticos, en donde los primeros contienen ingredientes activos, que al ser aplicados tópicamente ejercen una acción determinada que ayuda en la piel a mantenerla y a protegerla, mientras que los segundos se administran vía oral con la finalidad de retrasar el envejecimiento natural, proceso multifactorial controlado por una combinación de factores fisiológicos, genéticos y ambientales, aumentando así la expectativa humana de bienestar y juventud (Kligman,2000).

A nivel mundial, se presenta una creciente demanda de productos de belleza, incluyendo jabones, limpiadores faciales, champús, acondicionadores, lociones para la piel, tónicos, astringentes, cremas frías y otras formulaciones hidratantes, perfumes, tintes, polvos, maquillaje de ojos y cara, etc. con efectos adversos mínimos, lo que ha permitido calcular que el mercado mundial de cosmecéuticos alcanzará los 430.000 millones de dólares en EE.UU. en el 2020 (https://www.alliedmarketresearch.com).

Los compuestos que pueden emplearse en la formulación de cosmecéuticos corresponden estructuralmente a varias clases de sustancias y la fuente más estudiada para la búsqueda de éstos son las plantas, organismos que ostentan posibilidades infinitas, dada la diversidad

del reino vegetal, proporcionando más variedad de la que está actualmente disponible en los productos farmacéuticos (Draelos, 2014).

Los bioactivos que presentan potencial aplicación en cosmética corresponden a compuestos fenólicos simples, polifenoles, flavonoides, terpenoides, esteroides, saponinas esteroidales, esteroles, azúcares, polisacáridos, lignanos, carotenoides, ácidos orgánicos, antocianinas y cumarinas, que exhiben acciones farmacológicas específicas tales como antialérgico, antiinflamatorio, hidratante, pro-colágeno, anticarcinogénico, anti-envejecimiento, anti-hiperpigmentación y protección UV. La mayoría de las plantas que se utilizan para la producción de ingredientes cosmecéuticos, destinados a la protección UV, antioxidantes, anti-arrugas, anti-envejecimiento, anticontaminación, hidratación, suavizado y actividades anti-hiperpigmentación, pertenecen principalmente a las familias Asteraceae, Lamiaceae, Fabaceae, Poaceae, Malvaceae y Rosaceae (Dorni et al, 2017).

El aprovechamiento de esta fuente natural en la preparación de nuevas formulaciones cosmecéuticas se ha efectuado bien mediante el empleo de extractos, o en forma de concentrados purificados con alto contenido de bioactivos como se observa en la tabla 2-2 (Dorni et al, 2017).

El empleo de los compuestos con actividad biológica obtenidos de las plantas tiene algunas limitaciones dado que por lo general crecen lentamente y su composición química cambia de una estación a otra, o de un sitio de cultivo a otro, motivo por el cual muchas veces el contenido y la variedad de sus bioactivos varía de manera apreciable. Sin embargo, hay otros productos naturales como los hongos, tanto terrestres como marinos, que sintetizan biomoléculas similares y en algunas ocasiones químicamente diferentes en comparación con las fuentes vegetales, por lo que son de interés, especialmente cuando estos organismos pueden cultivarse rápidamente y de manera rentable en grandes cantidades, mediante la aplicación de procesos biotecnológicos como es la Fermentación en Estado Líquido, siendo por lo tanto más sostenibles.

Los estudios realizados a partir de los extractos de algunos hongos silvestres y cultivables ponen de manifiesto que contienen compuestos medicinales que se utilizan en medicamentos y cosméticos tradicionales. En la actualidad algunas empresas de cosméticos están empleando en sus formulaciones macrohongos y/o sus metabolitos para la producción de cosmecéuticos (Tabla 1) (Hyde et al.,2010)

**Tabla 0-1**. Productos cosméticos que contienen extractos de hongos

| Nombre del producto | Función del producto | Hongo / extracto presente | Página Web |
|---|---|---|---|
| Máscara de ojos Surkran Grape Seed Lift | Mejora la piel del contorno de ojos. | Polisacárido de *Tremella* | www.surkran.com |
| Gel hidratante BeautyDiy Aqua Circulation | Gel hidratante | Polisacárido de *Tremella* | www.pinkybeauty.com.au |
| Sulwhasoo Hydroaid | Crema hidratante que promueve una piel clara y radiante | *Extracto de Schizophyllum commune* | www.sulwhasoo.com |
| Crema de Eterna Juventud Alqvimia Máxima Regeneración Facial | Anti-envejecimiento y lifting | *Schizophyllum commune* | www.alqvimia.com |
| Tan Ryuk Sang Crema Reafirmante | Hace la piel tersa y vitalizada | *Ganoderma lucidum, Pleurotus ostreatus* | www.coracosmetics.com<br>www.aveeno.com |
| Aveeno Positivamente Eterno | Lifting y reafirmante | *Lentinula edodes* | www.aveeno.com |
| Yves Saint Laurent Temps | Anti-envejecimiento | *Ganoderma lucidum* | www.yslbeautyus.com/ |
| Crema Kose Sekkisei | Hidratante y suprime la producción de melanina | *Cordyceps sinensis* | www.sekkisei.com |
| Solución nocturna de biología marina avanzada de La Prairie | Hidratante que nutre, revitaliza e hidrata la piel | *Tremella fuciformis* | www.shoplaprairie.com |
| Mascarilla Hidratante Facial Vitamega | Renueva y revitaliza la piel | *Agaricus subrufescens (y A. brasiliensis)* | www.vitamegacosmetic.com |
| Menard Embellir | Piel anti-envejecimiento | *Ganoderma lucidum* | www.menard-cosmetic.com |
| Nano Works Shineluxe | Anti-edad y anti-desvanecimiento | *Ganoderma lucidum, Lentinula edodes, Mucor miehei* | www.pureology.com |

Los macromicetos han sido ampliamente estudiados en términos de valor nutricional y propiedades medicinales. Sin embargo, todavía hay un progreso lento en la aplicación biotecnológica de extractos de setas en formulaciones cosméticas, ya sea como

antioxidantes, antienvejecimiento, antimicrobianos, y agentes antiinflamatorios o como correctores de hiperpigmentación. En este aspecto merecen especial mención las especies pertenecientes al género *Ganoderma* que ya se han utilizado para la elaboración de cosmeceúticos y nutricosmecéuticos con muy buenos resultados (Ahmad et al., 2021).

El potencial de metabolitos secundarios de hongos como ingredientes cosmecéuticos se ha evaluado parcialmente, ya que sólo unos pocos compuestos han sido aislados, caracterizados y utilizados como ingredientes cosméticos.

Dentro de los metabolitos fúngicos se encuentran las ceramidas, como las aisladas de *Phellinus pini* y *Tuber indicum* (Lourenço et al., 1996; Gao et al.,2004), la quitina, polímero que se encuentra en la pared celular de los hongos, la cual posee propiedades hidratantes y puede ayudar a combatir algunos de los signos del envejecimiento y tiene potencial para su uso en humectación de la piel (Gautier et al. 2008). Así mismo, las investigaciones realizadas en los extractos de algunos macrohongos como *Agaricus subrufescens* y *Agaricus bisporus* indican que sus constituyentes exhiben propiedades regenerativas, hidratantes y antioxidantes (Firenzuoli et al. 2008 ;Dubost et al. 2007) que hacen una prospectiva a la aplicación para inhibir las enzimas colagenasa, elastasa y tirosinasa asociadas con enfermedades inflamatorias, arrugas, envejecimiento e hiperpigmentación (Wu et al., 2016;Taofiq et al., 2016b, 2017; Chandrawanshi et al., 2017).

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, que establece el hecho de que muchos de los fungimetabolitos presentes en los macrohongos presentan bioacciones que los posicionan como futuros cosmeceúticos y/o nutricosmecéuticos y la experiencia de nuestro grupo en lo referente tanto al estudio químico y farmacológico, como a la producción biotecnológica en macrohongos, hemos abordado este campo de estudio con el ánimo de ampliar nuestro horizonte de prospección de los macromicetos. La investigación en estos organismos como fuente de compuestos con potencial aplicación en cosmética es relativamente reciente por lo que el profundizar en su estudio plantea un excelente futuro, ya que además de ser “perse” biofábricas de bioactivos, son una fuente natural que permite hacer aprovechamiento sostenible ya que presentan la ventaja de poderse cultivar biotecnológicamente, obteniendo biomasa en tiempo corto, y permitiendo, mediante el manejo de las condiciones de cultivo, favorecer la biosíntesis de unos de sus bioactivos según se requiera y por ende su potencial en bioprospección.

Es por todo lo anterior, que surge la necesidad de investigar el potencial real de los macromicetos en la producción comercial de nutricosmecéuticos y cosmecéuticos, ya sea con el empleo de la biomasa y/o sus bioactivos, o bien con la determinación estructural de ellos lo que permitirá direccionar su cultivo biotecnológico, con la finalidad de obtener una biomasa enriquecida en el componente activo requerido para una formulación en específico. Esta clase de investigación aportaría en gran medida al estudio de los macrohongos colombianos en este aspecto, máximo cuando esta área es inexplorada en Colombia, país que presenta una gran diversidad fúngica. Para cumplir con esta meta se hace necesario iniciar por la recopilación exhaustiva de información, la cual será tratada de manera individual en cada uno de los capítulos que conforman el cuerpo del presente escrito, revisión que se convertirá en soporte teórico para una nueva línea de investigación dentro del grupo Química de Hongos Macromicetos Colombianos.

# METODOLOGIA

La revisión bibliografica se realizó a partir de la búsqueda inicial en dos bases de datos: SCOPUS y EbscoHost. Durante la búsqueda, se empleó la combinación de palabras clave y operadores de búsqueda como: Cosmeceut*, Nutricosmeceutic*, skin*, Mushroom*, Cosmetic*, Makeup, Make-up,"Make up","Natural product" *, Bioactive*, Cosmetic formulations* Antioxidants*, Botanical extracts*. También se incluyó dentro de la búsqueda las bases de datos de SciELO y Google Scholar en donde se utilizó operadores de búsqueda más sencillas, ya que este tipo de bases de datos no poseen un motor de búsqueda con filtros y no recibe algunos operadores de búsqueda, se hizo una revisón de artículos en Science Direct, Springerlink, Journal of American Chemical Society (ACS) asi como en boletines informativos de industrias farmacéuticas. A lo largo de la búsqueda, se tuvo en cuenta los siguientes criterios de inclusión: ventana de tiempo, artículos publicados entre 1990 – 2021; idioma, inglés – español-portugues ; tipo de investigación, articulo de investigación, articulo de revisión, tesis, normatividad, literatura gris y artículos de divulgación que presente la mayor relevancia.

# 1. CAPITULO 1: IMPORTANCIA DE LOS COSMECÉUTICOS Y NUTRICOSMECÉUTICOS EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

## 1.1 Introducción

En los últimos años, las sociedades modernas se han vuelto más conscientes de los tratamientos holísticos o "naturales" para las enfermedades y están adoptando el desarrollo de nuevos productos provenientes de fuentes naturales. La industria cosmética no es ajena a esto y es por ello que los ingredientes naturales para el cuidado de la piel son cada vez más populares, debido a su papel protector y defensivo contra la generación de radicales libres y la producción reducida de enzimas oxidativas, como la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) asociada a enfermedades inflamatorias; colagenasa y elastasa que suelen causar degradación de la matriz extracelular de la piel; y la tirosinasa, la enzima que cataliza el paso más importante en la biosíntesis de melanina. Por lo tanto, encontrar fuentes naturales capaces de inhibir estas enzimas, y su uso como ingredientes cosméticos potenciales en el diseño de cremas o lociones para aplicación tópica se ha convertido en un tema importante de investigación. Estas nuevas formulaciones que contienen ingredientes bioactivos, como fitonutrientes, metabolitos microbianos, productos lácteos, minerales y proteínas animales, que muestran beneficios similares a los de los medicamentos y que por lo tanto son capaces de mejorar la estructura, la función y la apariencia de la piel, se están convirtiendo cada vez más en las mejores y más atractivas soluciones (Taofiq et al., 2016a)

El empleo de estos compuestos en las formulaciones cosméticas ha permitido la aparición de los denominados “biocosméticos”, término que engloba a dos grupos de especial importancia que son los cosmeceúticos y los nutricosmeceúticos.

En este capítulo se presenta una visión general sobre estas clases de cosméticos, sus ingredientes activos, sus efectos sobre la piel, así como un esbozo de sus mecanismos de acción.

## 1.2 Cosmecéuticos

En el último siglo los avances tecnológicos permitieron que el concepto de “cosmético” evolucionara al nuevo término “cosmecéutico”, acuñado por Albert Kligman en 1984, que hace referencia a preparados que contienen ingredientes activos con beneficios medicinales que al ser aplicados sobre la piel mejoran su apariencia y ejercen una acción positiva en la fisiología de la misma (Lage et al, 2017), de manera que satisfacen las necesidades de belleza y salud. Muchas sustancias, ya sean sintetizadas o extraídas de

plantas o animales, se pueden utilizar como ingredientes funcionales. Hoy en día, muchos productos cosméticos con ingredientes biológicamente activos se han desarrollado y comercializado, aunque hay discrepancias sobre sus regulaciones y aprobaciones gubernamentales (Gao et al, 2008). Cosmecéutico no es un término legal ni es reconocido por la Administración de Alimentos y Medicamentos y (FDA). De acuerdo con la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (Ley FD&C) los productos se clasifican como cosméticos o medicamentos de acuerdo con su uso previsto (Farris, 2013). La primera denominación corresponde específicamente a "un artículo destinado a ser frotado, vertido, rociado, introducido en, o aplicado de otra manera al cuerpo humano o cualquier parte del mismo para limpiar, embellecer, promover el atractivo, o alterar la apariencia", en contraste con un medicamento que se define como "un artículo destinado al uso en la mitigación, prevención o tratamiento de enfermedades" (Kligman, 2000).

Es cuestionable que la mayoría de cosmecéuticos en el mercado actual se mantengan con el término de cosmético, a pesar del hecho de que contienen ingredientes activos diseñados. Esto se debe a que las compañías que desarrollan y comercializan productos cosméticos prefieren el estado "cosmético", ya que se requiere un proceso de aprobación previa menos rigurosa y no se requiere una nueva aplicación de medicamentos evitando cualquier tipo de reclamo o que estos ingredientes sean vistos como fármacos (Farris,2013). Los productos con mayor demanda y por ende con aumento constante de ingresos en los últimos años son los de antienvejecimiento, por lo cual los fabricantes de ingredientes y productos en este campo están centrando sus esfuerzos en desarrollar tecnologías innovadoras que les brinden un posicionamiento único en el mercado. Muchos de los últimos ingredientes son una mezcla entre bioactivos de fuentes botánicas y marinas y se encuentran entre los más buscados en la industria (Farris,2013).

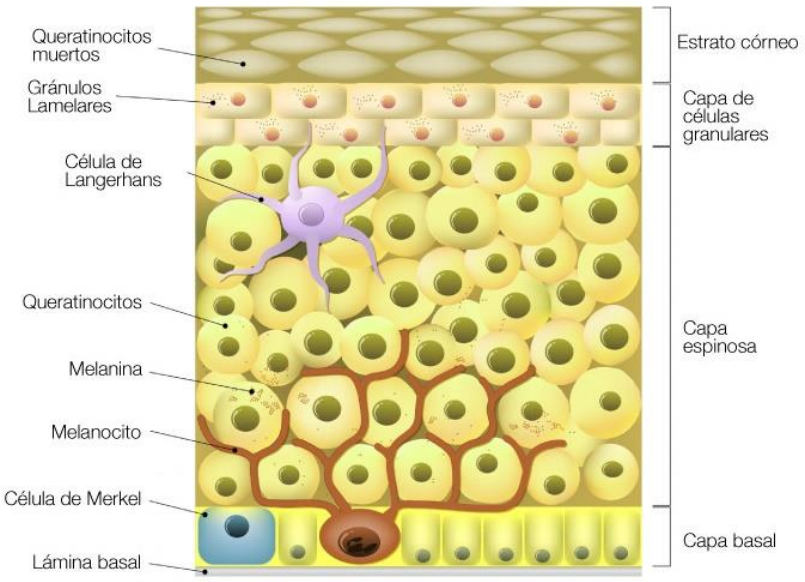
Los cosmecéuticos se han convertido en una parte integral de la práctica de la medicina estética, hasta el punto de que ya se encuentran dermatólogos y cirujanos plásticos comercializando sus propias líneas cosmecéuticas. En su mayoría se venden en grandes almacenes, en infomerciales y tiendas minoristas. Estas líneas han sido ampliamente aceptadas por lo que, en el 2011 las mismas generaron US $ 302,9 millones en ventas en comparación con los US $ 425 millones vendidos en spas y salones, según una investigación de mercado realizada por Kline & Company (Brandt, 2011). Los cosmecéuticos se han empleado también para pacientes con acné, rosácea, eccema y

otras afecciones de la piel donde se usan comúnmente en combinación con medicamentos recetados.

La piel es vital para nuestra salud y bienestar globales. Además de actuar como primera línea defensiva del organismo frente a bacterias y virus, la piel sana mantiene el equilibrio de líquidos y contribuye a regular la temperatura corporal. Es muy sensible y reconoce el toque más suave, así como el dolor. Es el órgano más grande y visible, que cubre casi 2m² y representa casi 1/6 de nuestro peso corporal.

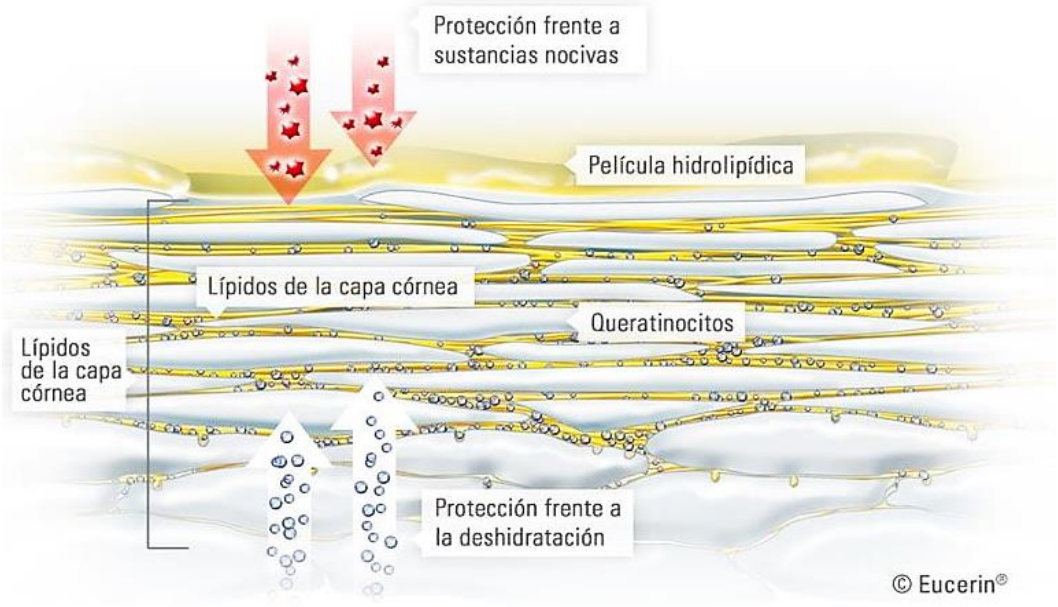
La piel posee tres capas (epidermis, dermis e hipodermis) que constituyen una barrera inmunológica innata. La epidermis es la capa más superficial y su grosor depende de la zona del cuerpo varía entre 0,1 y 3 mm (Serna,2002), el metabolismo de la epidermis cumple dos funciones principales: proteger la piel de los daños ambientales y mantener la hidratación de tejidos internos. A su vez, se divide en cuatro capas, también conocidas como estratos, a saber: córneo, granuloso, espinoso y basal (figura 1-1). Así mismo, consta de cuatro tipos celulares: queratinocitos, melanocitos, células de Merkel de las terminaciones nerviosas y células fagocíticas de Langerhans que expresan la regulación en el sistema neuroinmunocutáneo. Los queratinocitos son las células mayoritarias, germinan en estrato basal de la epidermis y van ascendiendo formando los estratos, a medida que se produce este ascenso el queratinocito va aumentando su contenido en queratina hasta que la célula se aplana, muere y finalmente se desprende (Serna,2002).

**Figura 1-1** Representación esquemática de las capas epidérmicas superiores de la piel (Salud, 2020)



La epidermis está cubierta por una emulsión de agua y lípidos (grasas) conocida como película hidrolipídica. Esta película, mantenida por secreciones de las glándulas sudoríparas y sebáceas, contribuye a mantener la piel flexible y actúa como barrera adicional frente a bacterias y hongos (Figura 1-2).

**Figura 1-2** Interior de la capa cornea y sus componentes (Tomado de: https://www.eucerin.com.co/acerca-de-la-piel/conocimientos-basicos-sobre-la piel/estructura-y-funcion-de-la-piel).



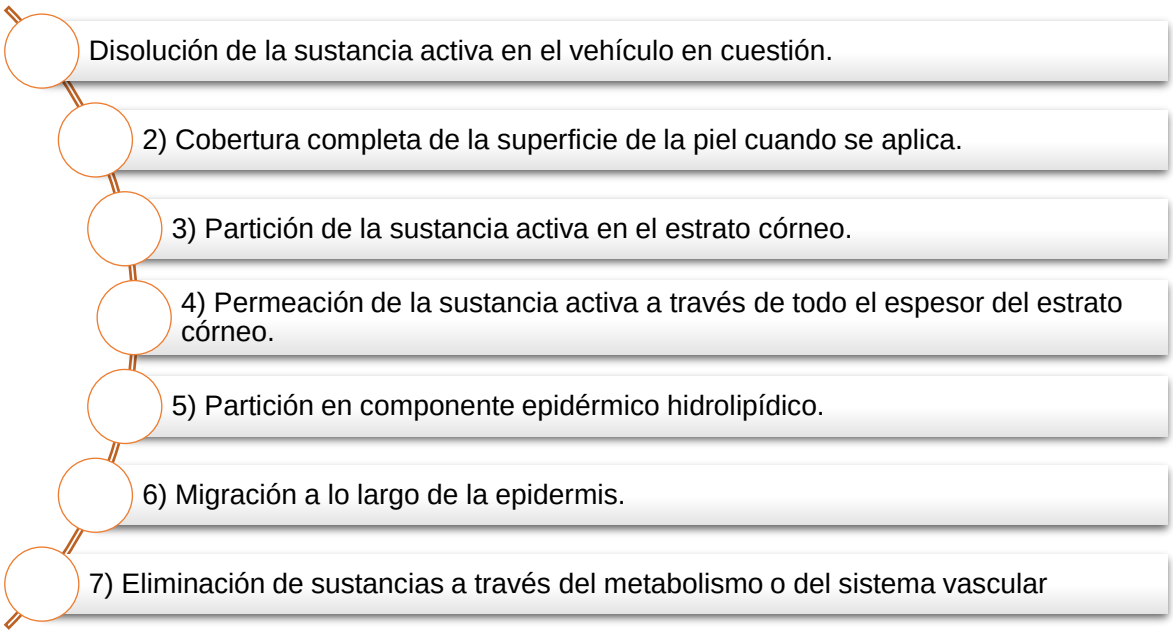

Las formulaciones cosmecéuticas al contener ingredientes biológicamente activos pueden penetrar en el estrato córneo e incorporarse en concentraciones adecuadas para lograr un impacto positivo, pero no generar efectos terapéuticos médicos (Husein el Hadmed y Castillo, 2016), por lo tanto, son más que cosméticos, pero no tienen la capacidad de actuar como medicamentos llegándose a considerar de este modo como una subcategoría de cosméticos (André et al., 2016). El carácter anfipático permite que el estrato córneo forme una barrera que, al mismo tiempo, mantiene la piel hidratada mientras evita el deterioro al protegerlo de los daños al medio ambiente. Dentro de los cosmecéuticos se encuentran filtros solares, retinoides, antioxidantes, exfoliantes, agentes para aclarar pigmentos y compuestos naturales que serán abordados en el numeral 1.2.2.

## 1.2.1 Formulación de cosmecéuticos

Para la formulación de un cosmecéutico se debe tener presente dos componentes principales: la porción estructural (vehículo) y la porción funcional (activos) (Brummer 2006;

Almeida y Bahia2006). En cuanto a la porción estructural es importante al aumentar la eficacia del ingrediente activo o mejorar la barrera cutánea por eso es esencial en la porción funcional evaluar las diferentes materias primas, combinadas y utilizadas para la efectividad del producto , por lo cual cada una de ellas debe conocerse individualmente y tener efectos sinérgicos con los constituyentes totales de la formulación para garantizar la estabilidad del producto final a lo largo de su vida útil (Brummer, 2006). Si en estos componentes no se encuentra afinidad fisicoquímica, tanto, estructurales como funcionales el resultado final será una formulación inestable e ineficaz. Igualmente, no se debe dejar de lado el estudio del pH y la carga eléctrica para el desarrollo de un Cosmecéutico (Barnes,2000).

En cuanto a la efectividad de los productos cosmecéuticos esta influye directamente los aspectos físicos y químicos como son las propiedades de consistencia ,viscosidad y flujo aspectos importantes en el proceso de fabricación (Brummer, 2006b) y en la aceptación del usuario al considerar problemas sensoriales, como la textura, la capacidad de difusión y los preceptos básicos para la aceptación inmediata del producto (Barnes2000; Brummer,2006b; Almeida y Bahia,2006). Para que un cosmecéutico actúe como se espera, debe ejercer su acción en el estrato córneo, pero también debe ser capaz de alcanzar capas más profundas de la piel. Un producto se considera cosmecéutico si cumple con algunas consideraciones farmacocinéticas dermatológicas, que son (Kligman,2005):



## 1.2.2 Clases de cosmecéuticos y sus ingredientes activos

- **Protectores solares**

Uno de los productos cosméticos más importantes para el cuidado de la piel son los protectores solares, debido a que sus propiedades fotoprotectoras ayudan a la prevención del fotoenvejecimiento, fotocarcinogénesis y fotodermatosis ocasionadas por los componentes principales de la radiación solar, los rayos UVA y UVB. La exposición a los rayos UVA están relacionados con el estrés oxidativo promoviendo el daño a macromoléculas, como proteínas, ADN y lípidos a diferencia de los rayos UVB que causan directo daño al ADN, la radiación ultravioleta por sí misma es carcinógena y su efecto inmunomodulador puede generar neoplasias (Baker et al,2017; Mancuso et al, 2017).

De manera general los protectores solares con base a los componentes encargados de interceptar la RUV y disipar la energía, se dividen en dos clases: filtros de partículas inorgánicas y filtros químicos. Los filtros inorgánicos utilizados en los protectores solares comerciales son partículas de tamaño nanométrico que, muestran una amplia absorción en el rango de longitud de onda de UV-A / B (Baker et al, 2017) , como ejemplo estos filtros contienen dióxido de titanio un compuesto no alergénico, muy eficiente solo y en combinación con otros productos orgánicos y filtros inorgánicos, es potencialmente tóxico para los pulmones en aerosoles, también contienen otro compuesto el óxido de zinc presenta Protección UVA muy alta y deja una película blanca cuando se aplica a la piel (Cavinato,2020).

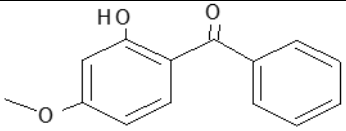
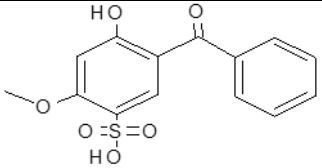
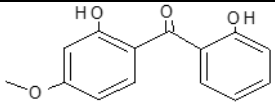
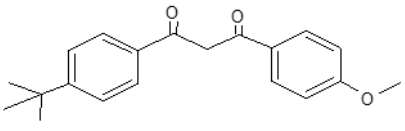
Los filtros químicos son típicamente moléculas aromáticas con un alto grado de conjugación de carga. Muestran absorciones amplias e intensas en las regiones UV-A y / o UV-B. Por medio de las formulaciones tópicas aplicadas a la epidermis, los componentes presentes en los protectores solares naturales deben disipar la energía del fotón absorbido de manera eficiente y lo mejor posible, sin perjudicar su integridad (Tuna,2016). Es este tipo de filtros los que se deben tener en cuenta cuando se piensa en la aplicación de bioactivos en las formulaciones de cosmeceúticos.

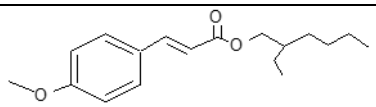
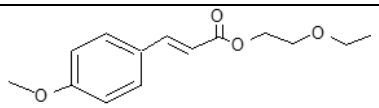
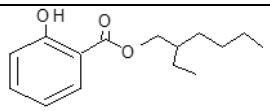
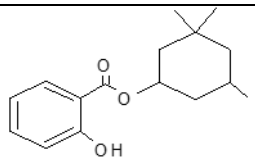
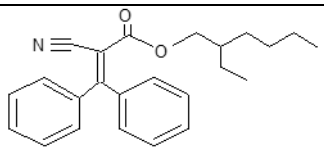
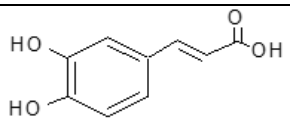
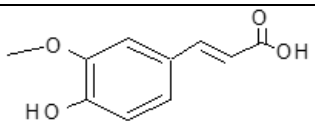
Para valorar la eficacia de los protectores solares la FDA aprobó la determinación del factor de protección solar (SPF) como equivalente a una técnica de referencia, por tanto la SPF se define como el tiempo de exposición solar necesario para producir eritema mínimo detectable en la piel; Un ejemplo es el factor de protección solar 25 (SPF 25) protege contra

el 92% de la UVB, en comparación con el factor de protección solar 30+ (SPF 30+) que protege contra más del 97,5% sin embargo, no hay consenso sobre el SPF contra la UVA, en diferentes países se han adoptado guías para determinarlo a través de métodos *in vivo* e *in vitro* observando la pigmentación inmediata o tardía (Moreno & Moreno , 2010).

En Europa los protectores solares siguen las normas vigentes para los fármacos y cosméticos, regulados por COLIPA (European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association), mientras que en EE.UU los filtros solares se consideran fármacos y son vigilados por la FDA. Los filtros químicos empleados más ampliamente en los protectores solares comerciales, se dividen de acuerdo a su acción específica a la radiación ya se UVA o UVB, y a su estructura química en grupos específicos como se observa en la tabla 1-1 (Moreno & Moreno,2010; Baker,2017).

**Tabla 1-1** Filtros químicos presentes en productos de protección solar

| Compuesto | Acción (nm) | Espectro | Estructura |
|---|---|---|---|
| **Benzofenonas** | | | |
| **Oxibenzona (OB)** | 288- 325 | UVB, UVAII |  |
| **Sulisobenzona (SB)** | 366 | UVAI |  |
| **Dioxibenzona (DOB)** | 352 | UVAI |  |
| **Dibenzoilmetanos** | | | |
| **Avobenzona (AB)** | 360 | UVAI |  |
| **Cinamatos** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Octil metoxicinamato (OMC)** | 311 | UVB |  |
| **Cinoxato (CO)** | 289 | UVB |  |
| **Salicilatos** | | | |
| **Octil salicilato (OS)** | 307 | UVB |  |
| **Homosalato (HS)** | 306 | UVB |  |
| **Otros** | | | |
| **Octocrileno (OC)** | 303 | UVB, UVAII |  |
| **Ácido cafeico (CA)** | 280~ | UVB |  |
| **Ácido ferúlico (FA)** | 287-316 | UVB |  |

*UVAI: 340-400 nm; UVAII: 320-340 nm; UVB:280- 320 nm

Las benzofenonas son un grupo de cetonas aromáticas usados a nivel mundial, en este grupo se encuentran las oxibenzonas (OB) son altamente eficientes cuando se usa en combinación con otros ingredientes, exhiben una alta biodisponibilidad, pero presenta mala absorción de rayos UVA (Cavinato,2020). Las avobenzonas (AB) hacen parte de los dibenzoilmetanos son compuestos no comedogénicos, solo filtran rayos UVA siendo aprobado en todo el mundo para prevenir los efectos de la exposición prolongada a la

radiación ultravioleta, pero puede llegar a provocar reacciones alérgica e irritaciones en la piel (Cavinato,2020).

Los Cinamatos como el cinoxato (CO) poseen formulaciones muy resistentes al agua y puede provocar reacciones alérgicas y baja irritación cutánea por absorción percutánea (Cavinato,2020). En cuanto a los octisalatos (OMC) son seguros y fotoestables, aunque son absorbentes débiles de UVB y también pueden causar sensibilidad en la piel.

Los salicilatos como el octil salicilato (OS) y homosalato (HS) general cubren un espectro entre los 290 a 310 nm, usualmente se usan para aumentar los efectos de otros filtros UVB, disminuyendo la fotodegradación (Moreno & Moreno, 2010). Otros filtros como los octocrilenos (OC) tienen un amplio espectro, son fotoestables cuando se combina con avobenzona y tiene una alta absorción percutánea, pero puede llegar a ser potencialmente cancerígeno para la piel. Por ende, otros estudios se han enfocado en compuestos como el ácido cafeico (CA) y ferúlico (FA) que reportan el refuerzo de características fotoprotectoras y en el caso del (CA) ofrece protección contra la fotocarcinogénesis inducida por UVB (Balupillai et al., 2015).

Nuevos hallazgos en el campo de la fotobiología han demostrado que algunas longitudes de onda más allá de los rayos UV, como infrarrojo o luz visible, también causa daños en la piel de hecho puede llegar a inducir la mitad de la cantidad de radicales libres observados en la piel después de la exposición al sol (Mancuso et al., 2017). Como resultado, se ha incentivado la investigación con el fin de desarrollar protectores solares con formulaciones que sean capaces de proteger la piel en un rango más amplio y que contenga compuestos bioactivos naturales que ofrezcan propiedades antioxidantes (Baker et al., 2017).

De hecho, algunos factores suplementarios en la protección solar se basan en el desarrollo de una actividad antioxidante secuestradora de electrones o radicales libres, e incluso reparadora de los daños producidos por la exposición a la luz solar. Además, la fotoprotección moderna comprende el uso de suplementos orales y cremas como coadyuvantes de otros filtros utilizando enzimas reparadoras de ADN o microesferas que actúan como refractores de luz capaces de optimizar la eficacia de pantallas solares (Cohen y Grant, 2016).

- **Antioxidantes**

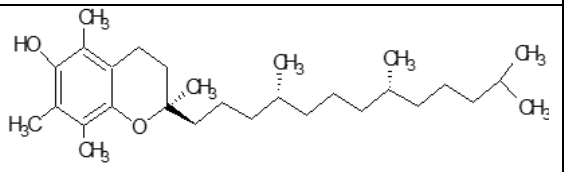
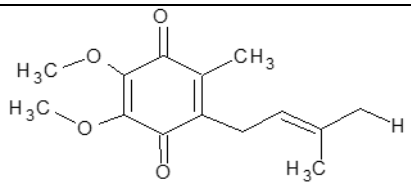
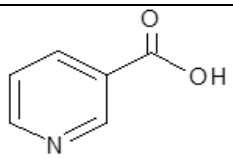
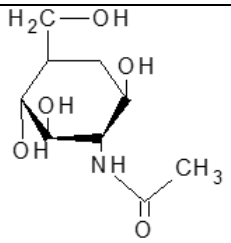
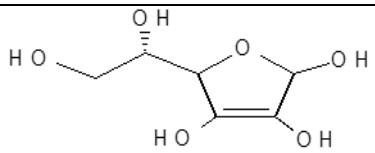
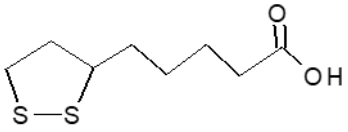
Uno de los principales procesos involucrados en el envejecimiento de la piel es la formación de radicales libres, moléculas altamente reactivas que pueden dañar varias membranas estructurales como proteínas, lípidos y ADN. En condiciones fisiológicas, estas moléculas altamente reactivas son neutralizadas inmediatamente por sistemas antioxidantes, que son compuestos que pueden inhibir o retardar la oxidación de otras moléculas inhibiendo la iniciación y/o propagación de las reacciones en cadena de los radicales libres (Orjuela,2015).

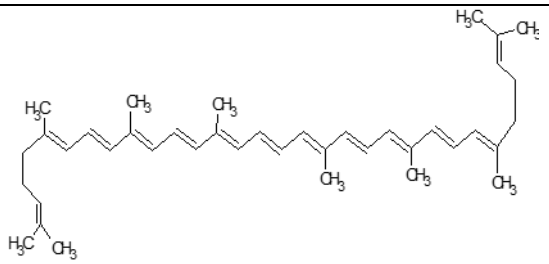
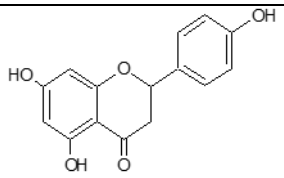
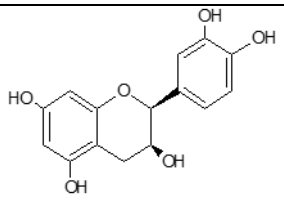
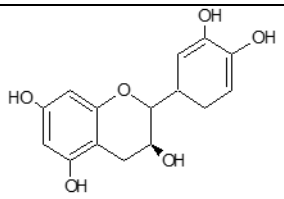
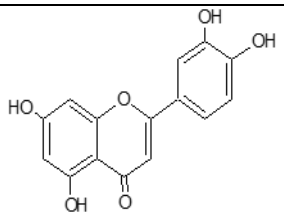
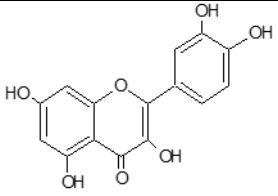
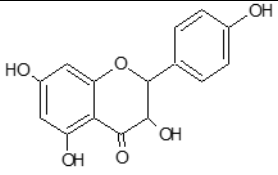
Dentro de las categorías antioxidantes se encuentran los sintéticos y naturales. Los antioxidantes sintéticos son compuestos de estructuras fenólicas con varios grados de sustitución alquílica, utilizados ampliamente en varios productos manufacturados, incluyendo productos alimenticios , farmacéuticos y cosméticos (Valenzuela & Nieto, 1996), No se han restringido medidas de precaución por efectos nocivos , por lo que a través del conocimiento etnobotánico, surge la alternativa de sustituirlos a partir de antioxidantes naturales que incluyen compuestos fenólicos (tocoferoles, flavonoides y ácidos fenólicos), compuestos nitrogenados (alcaloides, derivados de la clorofila, aminoácidos y aminas) y/o carotenoides (Londoño, 2012).

En la piel los sistemas antioxidantes actúan como dos mecanismos de defensa : El primero son antioxidantes enzimáticos (endógenos) encargados de proteger principalmente el compartimiento intracelular, como ejemplo se encuentran el glutatión, glutatión peroxidasa, cobre-zinc superóxido dismutasa, superóxido dismutasa de manganeso y superóxido dismutasa extracelular, reductasa, catalasa; y el segundo son antioxidantes no enzimáticos (exógenos) que cumplen la función de proteger la piel de radicales libres reduciéndolos y neutralizándolos como ejemplo la vitamina E, vitamina C, glutatión y ubiquinona (Ramos y perez,2010). Sin embargo, los mecanismos de defensa disminuyen con el tiempo, mientras que aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que resulta en una aceleración del envejecimiento en la piel, por lo tanto, se hace necesario el uso de antioxidantes tópicos exógenos. Siendo utilizados actualmente como un tratamiento eficaz para prevenir y combatir los efectos dañinos, dirigido específicamente a la eliminación de residuos radicales y preservar o restablecer el equilibrio redox de la piel (Amer & Maged, 2009; Lorencini et al., 2014). En este sentido, las formulaciones tópicas que contienen moléculas antioxidantes se encuentran entre los productos antienvejecimiento más populares en el mercado mundial y los antioxidantes más comúnmente utilizados en

formulaciones tópicas son las vitaminas C, B3 y E y la coenzima Q (Cavinato,2020). Adicionalmente hay otros compuestos empleados, que a su vez son obtenidos de productos naturales, como los que se presentan a modo de ejemplo en la tabla 1-2.

**Tabla 1-2.** Compuestos antioxidantes presentes en formulaciones cosmecéuticas.

| Compuesto | Acción efectuada | Estructura Química |
|---|---|---|
| **Vitamina E** | Combatir la acción de los radicales libres |  |
| **Coenzima Q10** | Mantenimiento y crecimiento celular |  |
| **Vitamina B3** | Reducir signos del envejecimiento |  |
| **N-acetil-glucosamina** | Evitar el fotoenvejecimiento |  |
| **Vitamina C** | Mejora la elasticidad e hidratación |  |
| **Ácido alfa lipoico** | Mejora la aspereza de la piel |  |

| | | |
|---|---|---|
| **Licopeno** | Acción regeneradora y combate el envejecimiento |  |
| **Naringenina** | Prevenir efectos de irradiación UVB |  |
| **Catequina** | Efecto fotoprotector |  |
| **Epicatequina** | Efecto fotoprotector |  |
| **Luteolina** | Efecto antimelanogénico |  |
| **Quercetina** | Efecto protector |  |
| **Camferol** | Combatir la acción de los radicales libres y efecto emoliente |  |

La vitamina E o $\alpha$-tocoferol actúa en la piel protegiéndola contra el daño que ocasiona los rayos UVA y UVB principalmente al eliminar los radicales libres de las células epidérmicas, proporcionando una mayor degradación antioxidante para estabilizar la superficie y membrana celular. Asi mismo posee la función de prevenir la peroxidación de lípidos, al reducir el número de células apoptóticas e inhibir la inflamación e Inmunosupresión inducida por UVR a través de la disminución en la activación del factor nuclear (Souyoul et al., 2018; Delinasios et al., 2018).

La coenzima Q10 o ubiquinona (CoQ) es un antioxidante soluble en lípidos sintetizado endógenamente que se encuentra en todas las células, es el primer antioxidante que se agota en la piel tras la exposición a la radiación UV, la disponibilidad de esta coenzima disminuye durante los procesos de envejecimiento intrínseco y extrínseco de la piel (Addor, 2017). Algunos estudios evidencian la producción de fibroblastos de la colagenasa inducida por los rayos UVA, reduciendo así la descomposición del colágeno (Choi y Berson,2006).

La vitamina B3 o niacina es una molécula precursora de una gran cantidad de coenzimas, como NADH y NADPH, teniendo la capacidad para penetrar en la piel, debido a su bajo peso molecular. Su función se basa en neutralizar el estrés oxidativo en varias reacciones bioquímicas celulares y los mecanismos de reparación del ADN después de la radiación UV (Lee, 2016).

El antioxidante N-Acetil-Glucosamina (NAG) es una forma más estable de la glucosamina, y puede ayudar a evitar que aparezcan nuevos signos del fotoenvejecimiento en la piel. Algunos estudios han demostrado la reducción superior en la pigmentación cuando se combinan producen efectos sinérgicos y desvanecer las imperfecciones existentes al interrumpir las señales químicas que promueven la producción de melanina (Katayama et al., 1993).

La vitamina C es una molécula cargada soluble en agua y debido a estas propiedades, no puede penetrar en las sustancias altamente hidrófobas, es el antioxidante más abundante presente en la piel, para mejorar la elasticidad, firmeza, aspereza, hidratación y apariencia general de la piel (Lorencini et al., 2014; Pullar et al., 2017; Ganceviciene et al., 2012). La vitamina C participa en la síntesis de colágeno en la dermis, en la inhibición de la síntesis de melanina y en la reparación de daños en la piel causados por oxidación de estrés y del ambiente (Pullar et al., 2017).

Algunos estudios respaldan el uso combinado de vitaminas E y C en la piel, ya que tiene como beneficio aumentar la resistencia de la piel a la formación de eritemas causados por UVB (Souyoul et al., 2018) supera: (1) la inestabilidad, estos compuestos pueden ser fácilmente reducido u oxidado; (2) color, es difícil producir un producto estético aceptable; (3) penetración en la piel; y (4) fotoprotección del antioxidante (Amer y Maged, 2009).

El ácido alfa lipoico (ALA) posee algunas propiedades antiinflamatorias y actúa como un exfoliante. En un estudio de rostro dividido, la aplicación tópica de ALA al 5% durante 12 semanas redujo la aspereza de la piel, y las arrugas finas (Beitner,2003). Este agente no protege contra el eritema inducido por los rayos UV, sin embargo, puede controlar y limitar la cantidad de radicales libres.

El licopeno es un antioxidante carotenoide sin acción pro-vitamina A, que ayuda a estimular la división de los queratinocitos (Florez-White 2013). Diferentes estudios se enfocan en la capacidad que posee de secuestrar radicales libres y Especies Reactivas de Oxígeno (ERO). Su función de “desactivar el oxígeno singlete” es diez veces más que la del α-tocoferol y dos veces más que el β-caroteno .Participa en la regulación de procesos como proliferación celular, apoptosis, inhibición de la progresión del ciclo celular, inducción de enzimas detoxificantes y en la modulación de las vías de transducción de señales (Torres et al.,2020).

Las categorías más recientes de antioxidantes naturales incluyen una variedad de agentes como los flavonoides, compuestos que ofrece protección contra los rayos UV (Amer y Maged, 2009). Los flavonoides pueden ayudar en la microcirculación de la piel y la sangre para mejorar la limitación del factor Crecimiento y renovación de tejidos en todo tipo de pieles y propicia tres actividades principales: 1) protección de las paredes de los vasos sanguíneos, 2) prevención de plaquetas agregación, y 3) disminución de la permeabilidad capilar (Arct y Pytkowska, 2008). Cada una de estas actividades se realiza con la participación de varios mecanismos que difieren con los tipos de receptores sobre los que actúan los flavonoides aislados de productos naturales.

Entre los flavonoides más utilizados en productos cosmeceúticos se encuentra la naringenina, su función se basa en prevenir los efectos nocivos de Irradiación UVB al mejorar la eliminación del ciclobutano, dímera de pirimidina (CPD) e inhibidora de la apoptosis. Además, aumentó la supervivencia a largo plazo de las células HaCaT en daño del ADN inducido por UVB (El-Mahdy et al., 2008).

La catequina y epicatequina han demostrado efectos fotoprotectores cuando se administran por vía oral, aumentando el flujo sanguíneo de tejidos cutáneos y subcutáneos, asi mismo observado una disminución significativa en la rugosidad de la piel (Heinrich et al., 2006). La luteolina se ha reportado un efecto antimelanogénico, atribuido a inhibidores en la melanogénesis celular tan eficazmente como la arbutina, uno de los agentes hipopigmentantes más utilizados en cosméticos (An et al,2008).

La quercetina es un potente antioxidante y tienen una fuerte interacción con enzimas, experimentos in vitro han demostrado que inhibe la peroxidación lipídica. Presenta propiedades antinflamatorias y efectos inhibidores de la elastasa, colagenasa, hialuronidasa y tirosinasa. Todas estas enzimas son las más importantes para bioactivos cosméticos, ya que permiten controlar y manipular la calidad de la piel (Brand-Garnys et al.,2007). Otro estudio indica que el camferol y la quercetina pueden aumentar de manera dosis-dependiente el nivel de ácido hialurónico en la línea celular de la epidermis, ayudando a elevar la humedad de la piel y mejorar las arrugas faciales (Kim,2005).

- **Exfoliantes**

Los exfoliantes son compuestos que ayudan a la renovación celular de la piel, mediante la eliminación de células muertas en la epidermis. Puede lograrse a través de agentes químicos o físicos, estimulando la piel y obteniendo como resultado una superficie más pulida, lisa y translúcida. Sin embargo, con el tiempo, los agentes exfoliantes debilitan la barrera cutánea y la hacen más vulnerable a los daños externos, de esta manera se hace necesario el uso de protección solar efectiva para evitar la aparición de manchas oscuras y enrojecimiento (Rodan et al., 2016).

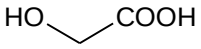
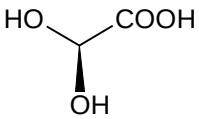
Estos productos se dividen en dos tipos: exfoliantes fisicos y químicos. Los primeros se encuentran al mercado con una amplia gama de productos como alternativa o en combinación con la exfoliación química. Estos productos de limpieza tópica contienen una variedad de partículas sólidas abrasivas como rodillos microexfoliantes, dispositivos de sonicación y cepillos faciales mecánicos (Rodan et al.,2016). Este tipo exfoliación induce una descamación inmediata, que en algunos casos puede producir una ruptura temporal de la barrera cutánea, resultando en una mayor pérdida de agua transepidérmica (Rajan & Grimes., 2002). Por otro lado, los exfoliantes químicos comúnmente usados incluyen alfa / beta y poli-hidroxiácidos en un rango de concentración del 7 al 10% a un pH superior de 3,5, para reducir el riesgo de quemaduras e irritación (cavinato ,2020).

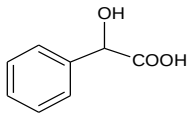
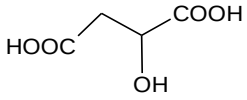
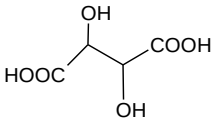
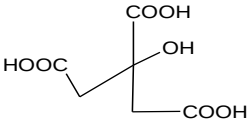
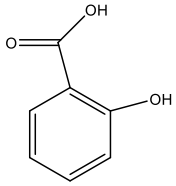
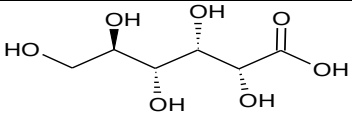
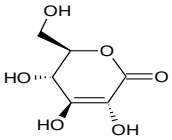
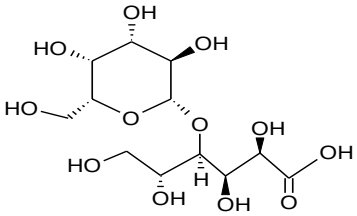
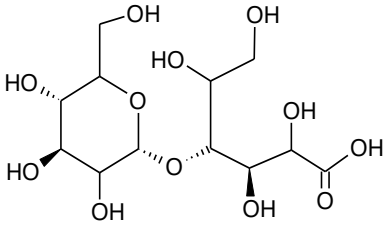
Los alfa-hidroxiácidos (AHA), como el ácido glicólico (GA), el ácido málico o el ácido láctico, son ácidos carboxílicos orgánicos con un grupo hidroxilo (-OH) unido a la posición α del grupo carboxilo (Costa 2012; Barquet y col. 2006). Son compuestos queratolíticos solubles en agua que pueden generar cambios estructurales reales en la piel (McCook, 2016; Regan et al., 2013). En la dermis pueden aumentar la síntesis de colágeno y a su vez aumentar la deposición de glicosaminoglicanos en el matriz extracelular, lo que mejora la elasticidad, tono y aparición de arrugas (Costa,2012). Los principales efectos secundarios del uso de AHA, son fotosensibilidad de la piel, eritema y descamación.

Los Beta-hidroxiácidos (BHA) son ácidos carboxílicos orgánicos que tienen un hidroxilo en la posición β del grupo carboxilo (Costa 2012). El ácido salicílico, que es el ácido b-hidroxiácido más común utilizado en las formulaciones para el cuidado de la piel, es un queratolítico soluble en aceite. El ácido salicílico se usa comúnmente en el tratamiento de brotes leves, ya que ayuda a destapar los poros y exfolia el estrato córneo. En el caso del ácido salicílico, las concentraciones superiores al 2% requieren un control médico para la aplicación (Rodan et al., 2016).

En lo concerniente a los polihidroxiácidos exfoliantes (PHA), como el ácido lactobiónico y el ester cíclico (gluconolactona), promueven el rejuvenecimiento, las moléculas son más grandes que los AHA tradicionales, pero a la vez pueden penetrar lentamente en la piel. (Costa 2012). Su mayor beneficio es disminuir la irritación en la piel, ayudando a fortalecer la función de barrera de la piel al eliminar los radicales libres, por lo tanto, protege la piel de algunos de los efectos dañinos de la radiación UV. (Lee, 2016). En la tabla 1-3 se presentan las cuatro categorías de los exfoliantes antes citados con el compuesto responsable de la acción y su correspondiente estructura (Lage et al, 2017).

**Tabla 1-3.** Categoría de hidroxiácidos con su respectiva estructura química

| CATEGORIA | NOMBRE COMÚN | ESTRUCTURA QUÍMICA |
|---|---|---|
| | Ácido glicólico |   |
| | Ácido láctico |   |

| | | |
|---|---|---|
| **Alfa-hidroxiácido (AHA)** | Ácido mandélico |  |
| | Ácido málico |  |
| | Ácido tartárico |  |
| | Ácido cítrico |  |
| **Beta-hidroxiácido (BHA)** | Ácido salicílico |  |
| **Poli-hidroxiácido (PHA)** | Ácido glucónico |  |
| | Gluconolactona |  |
| **Ácidos Biónicos** | Ácido lactobiónico |  |
| | Ácido maltobiónico |  |

El ácido glicólico está presente en la caña de azúcar es uno de los AHA más utilizados por el grado de penetración en la piel en comparación con otros activos el ácido láctico es el segundo AHA más pequeño, es ampliamente utilizado en procesos xeróticos debido a su efecto queratolítico y anti proliferativo en un 2-5% de concentración (Barquet et al. 2006).

El ácido cítrico presenta beneficios antienvejecimiento y la capacidad de estimular la síntesis de colágeno. El AHA de mayor peso molecular es el ácido mandélico por sus propiedades antisépticas y antiinflamatorias se utiliza para tratar el acné y también promueve una mejora significativa en la hiperpigmentación (Barquet et al. 2006).

El ácido salicílico es un BHA, utilizado en tratamientos para el acné, por su alta penetración lipofílica a través de la piel, ejerciendo una acción antiséptica, También trata otras afecciones como la queratosis pilaris, psoriasis y las verrugas (Lage et al., 2017).

En los PHA la gluconolactona tiene propiedades antioxidantes, antienvejecimiento queratolíticas e hidratantes. Por su forma estructural lactónica, este agente esconde su naturaleza ácida, siendo tolerado incluso para pieles sensibles y zonas como labios y ojos (Costa 2012; Barquet et al. 2006). Según estudios in vitro han demostrado protección contra la radiación UV (Florez-White 2013).

Entre los ácidos biónicos el ácido lactobiónico es el más utilizado en productos cosmecéuticos, también en procedimientos como peelings y dermoabrasión, por su efecto protector y calmante (Florez-White 2013). Este ácido se caracteriza por la conexión entre la molécula de ácido glucónico y la molécula de D-galactosa, un azúcar necesario para la síntesis de glicosaminoglicanos (Costa 2012).

- **Retinoides**

Los retinoides son derivados naturales o sintéticos de la vitamina A (retinol) de tipo lipofílico, desempeñan un papel importante en la regulación del crecimiento y la diferenciación epidérmica en la piel (Costa 2012). De acuerdo a su alta afinidad por los lípidos, los retinoides mediante la interacción con distintos receptores de ácido retinoico, pueden atravesar las membranas celulares modulando la activación de genes y vías de señalización involucradas en la diferenciación y proliferación celular (Rodan et al., 2016; Romana-Souza et al., 2018).

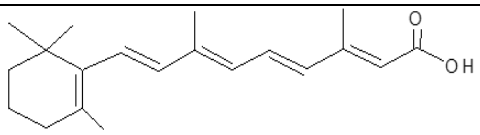
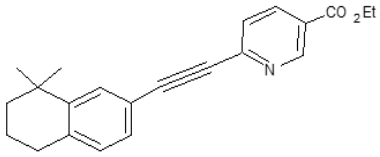
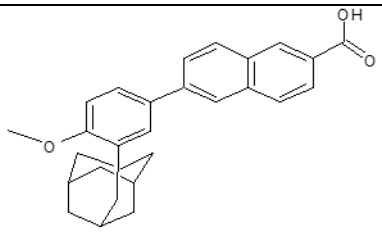
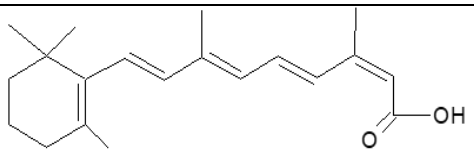
Los mecanismos de acción efectuados por los retinoides tópicos, han sido reportados como tratamientos del fotoenvejecimiento ya que está relacionado con la disminución de arrugas,

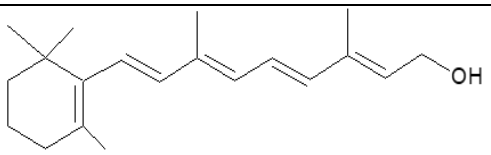
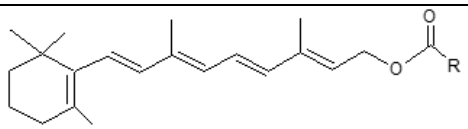
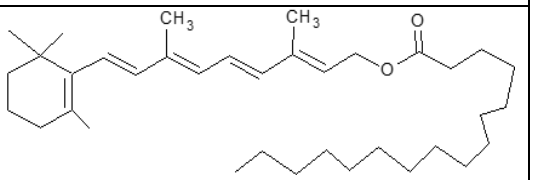
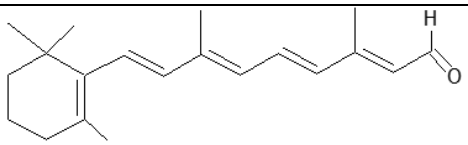
líneas finas y mejoras en la textura de la piel, debido a su efecto en la renovación de células epidérmicas, Inhibición de la matriz extracelular y modulación de citocinas como la angiogénesis y la función de los melanocitos (Sorg et al.,2006).

Algunos retinoides actualmente son populares en el mercado, como lo son la tretinoína, tazaroteno y adapaleno se consideran de venta libre y por esta razón, están disponibles para el uso tópico como tratamiento al acné y la psoriasis (Cavinato,2020). De hecho, los retinoides tienen un amplio estudio en el campo dermatológico, cambiando efectos de cicatrices hipertróficas, rosácea, alteraciones crónicas hiperqueratóticas, alteraciones de la queratinización de las mucosas, las neoplasias incluyendo los linfomas cutáneos, alopecia, cicatrización de las heridas y alteraciones de la pigmentación (Vozmediano & Hita, 2003).

Otros compuestos, como el isotretinoina, retinol , ésteres de retinilo , el palmitato de retinilo y el retinaldehído son ingredientes comunes en las formulaciones cosméticas y cosmecéuticas. Algunos ejemplos se encuentran consignados en la tabla 1-4 (Costa 2012; Cavinato, 2020).

**Tabla 1-4.** Retinoides empleados en formulaciones cosméticas y cosmecéuticas

| **Compuesto** | **Función** | **Estructura química** |
|---|---|---|
| Tretioina | Suaviza y reduce apariencia de arrugas |  |
| Tazaroteno | Reducir arrugas y decoloración en la piel |  |
| Adapaleno | Reduce irritación y fotoinestabilidad en la piel |  |
| Isotretinoina | Disminuye la producción de sebo y |  |

| | | |
|---|---|---|
| | proliferación de bacterias | |
| Retinol | Estimula la producción de colágeno y ácido hialuronico |   |
| Ésteres de retinilo | Tratamiento para la piel y mejorar arrugas |   |
| Palmitato de retinilo | Efecto fotoprotector |   |
| Retinaldehído | Efecto antienvejecimiento |   |

La tretinoína es un retinoide de primera generación utilizado como tratamiento para el acné, la mitigación de las arrugas faciales y la rugosidad táctil de la piel del rostro (McDaniel et al., 2017). También promueve la dispersión y exfoliación de los gránulos de melanina ubicados en las capas superiores de la epidermis, siendo un potente ingrediente utilizado para el tratamiento de la hiperpigmentación cutánea (Plensdorf, 2017).

El adapaleno es un derivado del ácido naftóico de tipo sintético de tercera generación (Bernard,1993). Es un potente modulador y se caracteriza por normalizar la diferenciación y proliferación de los queratinocitos, siendo su función principal el tratamiento tópico del acné vulgar. Otros usos se basan en los tratamientos de arrukgas, acné, elastosis y deshidratación en la piel. Se ha reportado que el gel de adapaleno mantiene una estabilidad al 100% mientras que la sensibilidad de la tretinoína se reduce de forma significativa (Millikan,2000).

El tazaroteno es un retinoide de tipo acetilénico sintético de tercera generación. Se puede considerar como un profármaco debido a que tras su aplicación tópica se transforma en

ácido tazaroténico que es su metabolito activo, utilizado esencialmente en el tratamiento tópico de la psoriasis, en la que se han conseguido blanqueamientos con periodos prolongados de remisión (Vozmediano & Hita, 2003). Mediante estudios moleculares realizados en biopsias de lesiones de psoriasis su mecanismo de acción se basa en la normalización de la diferenciación anormal de los queratinocitos, reducción en la proliferación y disminución en la expresión de los marcadores de la inflamación (Esgleyes-Ribot et al,1994).

La isotretinoína es un derivado del retinol de primera generación, se obtiene a partir de la modificación química del grupo terminal polar y de la cadena lateral de polieno, de la vitamina A original (Vozmediano & Hita, 2003). El efecto principal de la isotretinoína oral, consiste en la reducción de la secreción sebácea que alcanza un 80% a la cuarta semana de tratamiento. Se han reportado estudios que demuestran eficacia a las 36 semanas con la crema de isotretinoína al 0,1% en el tratamiento de arrugas gruesas, finas y en lentigos actínicos (Maddin et al, 2000).

Los estudios clínicos ponen de manifiesto que el retinol tópico es capaz de aumentar la proliferación de queratinocitos epidérmicos lo que genera el grosor epidérmico y la expresión genética del colágeno tipo 1, reduciendo la síntesis de colagenasa y las arrugas finas en piel envejecida (Romana-Souza et al.,2018). Los ésteres de retinilo promueve el engrosamiento de la epidermis y la síntesis de pro-colágeno, siendo efectivo en el tratamiento de la piel y las arrugas (Cavinato, 2020).Los ésteres de retinilo se hidrolizan a retinol, que se oxidan a retina, y este a su vez se oxida a ácido retinoico, por lo que el orden de clasificación de la actividad en los retinoides según la aplicación tópica es la siguiente: ácido retinoico>retinaldehído> retinol>> ésteres de retinilo; en otras palabras entre más cerca del ácido retinoico, mayor es el tipo de actividad del retinoide (Sorg et al., 2006).

El palmitato de retinilo en la literatura presenta un estudio realizado en humanos, sobre la comparación entre un protector solar con un factor de protección de 20 y la acción fotoprotectora de palmitato de retinilo tópico al 2%, demostrando ser eficiente ante eritemas inducidos y fotodaño del ADN (Antille et al., 2003).

El retinaldehído se ha reportado en diferentes estudios con mejoras significativas en arrugas profundas y finas, así mismo un estudio sobre piel humana *ex vivo* mediante la combinación de retinaldehído y vitamina E mejoró la protección contra la generación de radicales libres (Sorg et al., 2006).

- **Hidratantes**

Una de las principales funciones del estrato corneo es formar una barrera que, a su vez, previene la pérdida transepidérmica de agua (TEWL) y el ingreso de bacterias nocivas, mantenido la piel hidratada (Rodan et al., 2016). A través de los años el envejecimiento de la piel provoca que el grosor del estrato córneo disminuya debido a un cambio epidérmico más lento, alterando la composición y organización de los lípidos de esta capa, manifestando en la superficie de la piel sequedad, opacidad y aspereza (Cavinato,2020).

Los humectantes son formulaciones tópicas cuya función principal es atraer el agua con el fin de reparar y regular la barrera cutánea. Al igual que los protectores solares se dividen de acuerdo a su función específica y a la clase de compuestos responsables de la acción y se evidencian en la tabla 1-5 (Draelos ,2018).

**Tabla 1-5**. Tipos de humectantes cosméticos comunes

| INGREDIENTE COSMÉTICO | FUENTE | FUNCIONALIDAD COSMÉTICA (IN VITRO) |
|---|---|---|
| **Aclaradores de piel** | | |
| Liquiritina | Extracto de regaliz que contiene flavonoides | Dispersa la melanina |
| Aleosina | Glicoproteína derivada del aloe vera conocida como hidroximetilcromona | Inhibe la tirosinasa por inhibición competitiva en el sitio de oxidación de DOPA |
| Arbutina | Derivada de las hojas de *Vaccinium vitis-idaea* planta que contiene glucopiranósido | Disminuye la actividad de la tirosinasa e inhibe el melanosoma maduración |
| Vitamina C | Ácido L-ascórbico | Interrumpe la producción de melanina al interactuar con el cobre, reduce la dopaquinona y el bloqueo oxidación del ácido dihidroquinindol-2-carboxílico |
| **Péptidos** | | |
| Péptidos portadores | GHK-Cu (glicina, histidil, lisina unidos al cobre) | Proporciona cobre para facilitar la cicatrización de heridas |

| | | |
|---|---|---|
| Péptidos neurotransmisores | Hexapéptido de acetilo-3 | Inhibe el acoplamiento de la vesícula a través de la prevención del SNARE<br>formación de complejos |
| Péptidos de señal | Pal-KTTKS (lisina, treonina, treonina, lisina, serina ligado al ácido palmítico) | El fragmento de procolágeno I para estimular el colágeno I, III, IV |
| **Vitaminas** | | |
| Vitamina A | Palmitato de retinilo, retinol, ésteres de retinilo | Puede convertirse cutáneamente en ácido retinoico y unirse a receptores de retinoides |
| Vitamina E | Alfa-tocoferol | Antioxidante soluble en aceite |
| Niacina | Vitamina B3 | Aumento de lípidos epidérmicos antiinflamatorios |
| Pantenol | Vitamina B5 | Humectante capaz de retener agua |
| Ácidos Grasos esenciales | Ácido linoleico, linolénico y araquidónico insaturado | Componente de los lípidos intercelulares |
| **Botánicos** | | |
| Soya | Isoflavonas genisteína y daidzeína | Fitoestrógenos que funcionan como antioxidantes |
| Curcumina | Tetrahidrocurcumina | Antioxidante |
| Silimarina | Flavonoides silibina, silidianina y silicristina | Antioxidante |
| Picnogenol | Corteza de pino marino *Pinus pinaster* que contiene taxifolina, catequina y procianidinas | Antioxidante |
| Ginkgo | Árbol de culantrillo que contiene ginkgólidos y ácido ginkgólico | Antioxidante |
| **Exfoliantes** | | |
| AHA | Acido Glicólico | Queratolítico soluble en agua |
| BHA | Ácido salícico | Queratolítico soluble en aceite |

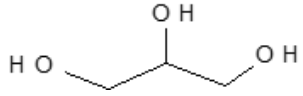
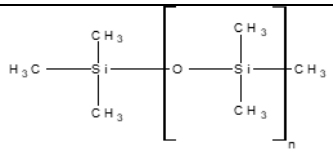
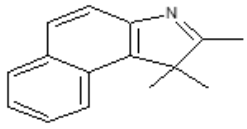
Dependiendo de los componentes presentes en los humectantes (agentes humectantes emolientes u oclusivos) pueden prevenir la aparición de parches secos, suavizar y alisar el estrato córneo, siendo esta acción de carácter temporal ya que se elimina de la piel al lavarlo, clasificándose de este modo como cosméticos. (McCook, 2016; Draelos, 2018a). Los humectantes están presentes en la fase acuosa de una fórmula; mientras que los emolientes y oclusivos están en fase oleosa. La función propia de cada uno de estos agentes se presenta en la tabla 1-6 (Cavinato,2020).

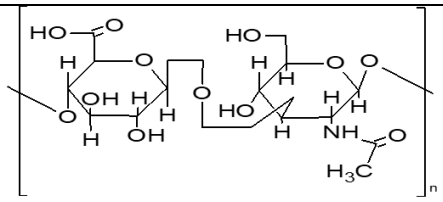
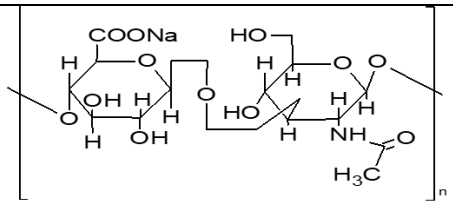
**Tabla 1-6** .Tipos de agentes humectantes y sus beneficios

| | |
|---|---|
| **Humectantes** | Mejorar la absorción de agua desde la dermis hacia la epidermis. Favorecer al estrato córneo al absorber agua del entorno externo. |
| **Emolientes** | Disminuir la EWL, y mejorar la apariencia de la piel al promover la hidratación y suavidad. |
| **Oclusivos** | Favorecer la reparación de la barrera cutánea y reducir el TEWL |

En formulaciones hidratantes los principales componentes son glicerol, dimeticona, alcohol de lanolina, vaselina, ácido hialurónico y hialuronato de sodio como se presenta en la tabla 1-7 (Draelos.,2018).

**Tabla 1-7.** Principales componentes y su acción en formulaciones hidratantes

| **Compuesto** | **Función** | **Estructura química** |
|---|---|---|
| Glicerol | Repara el tejido dañado y favorece la cicatrización |  |
| Dimeticona | Mejora suavidad y flexibilidad, reduciendo la perdida de agua |  |
| Vaselina (hidrocarburo principal 1,1,2-trimetilbenceindol) | Efecto calmante |  |

| | | |
|---|---|---|
| Ácido hialurónico | Mejora aspecto y elasticidad |  |
| Hialuronato de sodio | Efecto regenerante y cicatrizante |  |

El glicerol es utilizado en campos de la medicina, farmacia y cuidado personal principalmente proporciona lubricación, mejorar la suavidad, y atrae la humedad a través de las capas de la piel previniendo el secado excesivo y evaporación. El glicerol mejora la eficacia de cicatrización de heridas en aplicaciones tipo hidrogel (Gwon et al.,2010).

La dimeticona es un tipo de humectante oclusivo, se utiliza en espumas para el alivio de la irritación en la dermatosis inflamatoria y la dermatitis alérgica de contacto. En combinación con la ciclometicona (una silicona cíclica de mayor viscosidad) previene la sensibilización de la piel a los alérgenos y puede ser útil en pacientes con picazón y ardor asociados con dermatitis de contacto (Beeckman et al., 2011; Slade et al., 2008).

Durante más de 100 años la vaselina se ha utilizado como ungüento curativo, de color amarillo pálido, inodoro e hidrófobo compuesto por una mezcla de hidrocarburos de cadena larga. Una de sus funciones es penetrar y restaurar el estrato córneo llenando los espacios entre los corneocitos descamados, esto puede reducir la apariencia de líneas finas e impartir una sensación suave y sedosa a la piel, Algunas cremas de reparación de barrera contienen vaselina como ingrediente principal y un estudio demostró una eficacia comparable a un inhibidor tópico de la calcineurina (Emer et al., 2011; Harcharik, S., & Emer, 2014).

El ácido hialurónico (HA) es un potente humectante que absorbe 1000 veces su peso, posee propiedades reológicas únicas e incomparables, sus aplicaciones consisten en rellenar defectos de tejidos blandos como faciales, arrugas o para tratar trastornos articulares en caballos (García-Abuín et al.,2011).

El hialuronato de sodio es un derivado del (HA), ofrece hidratación a la piel y relleno de líneas finas y arrugas, es más estable y menos propenso a la oxidación en comparación con HA. Tiene la capacidad de penetrar más profundamente en la piel donde se une al agua moléculas que confieren un aspecto más suave y terso (Cavinato,2020).

- **Agentes blanqueadores/aclarantes**

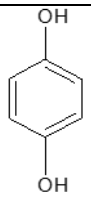
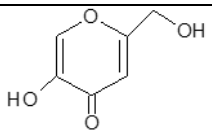
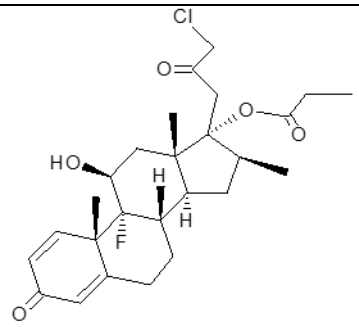
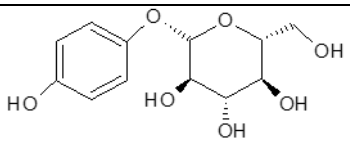
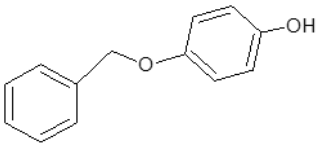
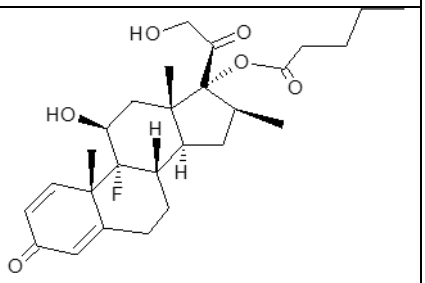
Los agentes blanqueadores u aclaradores en la piel, se refieren a sustancias naturales o sintéticas para aclarar el tono de la piel, o proporcionar una tez uniforme reduciendo la concentración de melanina en la piel. Los cambios de pigmentación en la piel se generan por exposición a daños ambientales y desequilibrio hormonal, resultando una mayor actividad de tirosinasa, proliferación de melanocitos o mayor transferencia de melanosomas a queratinocitos (Burger et al., 2016).

A menudo los agentes blanqueadores se utilizan para tratar el melasma, una decoloración de la piel que puede afectar a cualquier persona, en especial a personas con predisposición genética (Rendon et al.,2006). También se emplean en cicatrices de acné pigmentadas, uniformando el color de la piel.

La hiperpigmentación es una afección que puede presentar melasma, pecas pigmentadas, melanodermia posinflamatoria, y cicatrices de acné. Generada por factores como la radiación UV, o medicamentos como antiinflamatorios no esteroideos, psicotrópicos, analgésicos, antibióticos y píldoras anticonceptivas (Burger et al., 2016). Uno de los tratamientos principales para la hiperpigmentación cutánea es el uso de protectores solares eficaces, una aplicación constante para la prevención de manchas pigmentadas e inflamación, sin embargo, también el uso de compuestos con propiedades exfoliantes en combinación con agentes aclaradores de pigmentos (Cavinato,2020).

Diferentes productos químicos logran la eliminación de la pigmentación y se han utilizado en cosméticos blanqueadores. Dentro de ellos se encuentran compuestos como los presentados, a modo de ejemplo, en la tabla 1-8 (Burger et al.,2016).

**Tabla 1-8.** Ejemplos de algunos blanqueadores utilizados en cosméticos y sus efectos

| Compuesto | Función | Estructura química |
|---|---|---|
| Hidroquinona | Combatir hiperpigmentación |  |
| Ácido kojico | Efecto antienvejecimiento |  |
| Propionato de clobetasol | Combatir efectos de psoriasis |  |
| Arbutina | Iluminación en la piel |  |
| Éter monobencilo de hidroquinona | Favorece la despigmentación irreversible |  |
| Betametasona 17-valerato | Tratamiento para la dermatitis |  |

La hidroquinona se considera un estándar para agentes despigmentantes. Interviene en el sitio activo de la enzima tirosinasa, disminuyendo así su actividad en casi un 90%, también oxida los lípidos y proteínas de la membrana mediante la generación de especies de

oxígeno reactivas (Briganti, Camera & Picardo, 2003). Los radicales generados inhiben el metabolismo celular al afectar Síntesis de ADN y ARN, no obstante al ser tóxico para las células de los mamíferos y otros efectos adversos, el uso de este compuesto está limitado a estrictas regulaciones en varios países (Pillaiyar et al., 2018).

Un derivado de β, D-glicopiranósido de hidroquinona es la arbutina, que proviene de origen natural en extractos botánicos, esta sustancia, muestra un efecto inhibidor más fuerte sobre la maduración de la tirosinasa y el melanosoma. La arbutina es muy sensible al pH y puede hidrolizarse a hidroquinona tanto a pH ácido como alcalino (Kamakshi & Fairness, 2012).

El éter monobencilo de hidroquinona demuestra propiedades inhibidoras en la tirosinasa y provocan la pérdida de melanocitos mediante la generación de radicales libres sin embargo es igual de limitado que la hidroquinona (Kamakshi & Fairness, 2012).

La principal función del ácido kojico es la quelación de cobre en el sitio activo de la enzima tirosinasa, sin embargo, también actúa eliminando radicales libres. Sin embargo, su uso está restringido debido a sus efectos adversos como la dermatitis alérgica (Nakagawa & kawei, 1995). Derivados como el dipalmitato de ácido kojico, se utilizan para mejorar la eficacia penetración mejorada de la piel (Kamakshi & Fairness, 2012).

Los corticosteroides (propionato de clobetasol y 17-valerato de betametasona) han sido eficaces en el tratamiento de la hiperpigmentación, sin causar destrucción a los melanocitos (Gupta et al., 2006). Aunque se presenta efectos secundarios como atrofia, acné esteroide, infección bacteriana y fúngica por ende en el ámbito cosmético son ilegales (Kamakshi & Fairness, 2012).

Algunos derivados de la vitamina A como la tretinoína tienen la capacidad de reducir la expresión de tirosinasa y, por esta razón, también hacen parte del tratamiento en trastornos de la pigmentación de la piel (Lee, 2016). Compuestos como las vitaminas C y B3 y flavonoides, poseen la capacidad de inhibir el crecimiento y la proliferación de melanocitos, disminuyendo la producción de melanina (Fisk et al., 2014; Al-Niaimi y Chiang, 2017).

la investigación sobre compuestos blanqueadores naturales no citotóxicos se vuelve más frecuentes hoy en día en las formulaciones cosméticas, con la finalidad de evitar los efectos adversos que representan un riesgo para la salud humana (Kerdudo et al., 2016). En los últimos años, se ha acrecentado la búsqueda de blanqueadores naturales que funcionen tan bien como los sintéticos, con pocos o ningún efecto secundario (Chang ,2009).

- **Péptidos**

Los péptidos en el uso cosmético han ido incrementando ya que ayudan a combatir los signos del envejecimiento. Tienen la facilidad de penetrar en la capa superior de la piel y activan funciones específicas, como el soporte de colágeno para que la piel pueda ser más elástica gruesa y firme llegando a ser de gran interés cosmecéutico para la industria (Husein el Hadmed y Castillo, 2016) debido a que pueden llegar a desencadenar la síntesis de colágeno por fibroblastos proporcionando así una piel más firme.

Los péptidos empleados en cosmeceútica pueden ser de diferentes clases: de señal, portadores e inhibidores de neurotrasmisores (Tabla 1-9). Los primeros tienen como función desencadenar la síntesis de colágeno por los fibroblastos actuando como mensajeros, aumentando así la producción de colágeno, lo que conduce a una piel más tersa y firme. Los de señal son péptidos que estabilizan la administración de cobre en algunas reacciones químicas. Como ejemplo se encuentra la glicil-histidil-lisina hace parte de la matriz extracelular y se libera cuando hay inflamación o heridas en la piel, este péptido mejora la textura y firmeza en la piel disminuyendo la arrugas faciales y líneas de expresión (Leyden et al., 2002). En cuanto a Los péptidos inhibidores de neurotransmisores fueron desarrollados con el fin de imitar la toxina botulínica, bloqueando así la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, el péptido debe penetrar la piel y tejido subcutáneo para evidenciar efectos positivos. Actualmente en la industria se utilizan para suavizar las arrugas y las líneas de expresión, ya que relajan los músculos. Formando parte de este grupo se encuentra el Pentapéptido-3, que se comercializa bajo el nombre de Vialox , este péptido es un antagonista competitivo del receptor de la membrana de acetilcolina , porque al bloquear estos receptores no se liberan los iones de $Na^+$ y los músculos permanecen relajados. Estudios realizados in vitro e in vivo mostraron que este producto reduce la aspereza de la piel y suaviza las arrugas (Husein el Hadmed y Castillo, 2016).

**Tabla 1-9** Grupos de péptidos utilizados en cosmecéuticos y sus efectos en ensayos in vitro e in vivo (Husein el Hadmed y Castillo, 2016)

| Péptido | Efecto In vivo | Efecto In vitro |
|---|---|---|
| **Péptidos señal** | Activación de fibroblastos en respuesta a la degradación de las cadenas de colágeno y elastina | Piel más tersa, gruesa y firme debido al aumento producción de colágeno |

| | | |
|---|---|---|
| **Péptidos portadores** | Entrega de cobre a la piel para activar enzimáticos vías de curación de heridas | Piel más tersa, gruesa y firme debido al aumento producción de colágeno |
| **Péptidos inhibidores de neurotransmisores** | Inhibición de la liberación de neurotransmisores | Reducción de las arrugas faciales causadas por una disminución de la actividad muscular |

Las técnicas utilizadas en biología celular y molecular han permitido determinar la cadena de aminoácidos que configuran los péptidos señal, asi como péptidos portadores e inhibidores de neurotransmisores avanzando en su uso terapéutico.Los péptidos más importantes en el mercado cosmeceutico se observan en la tabla 1-10.

**Tabla 1-10.** Péptidos señal, portadores e inhibidores utilizados en cosmecéuticos (Husein el Hadmed y Castillo, 2016)

| Nombre | Sinónimo | Secuencia |
|---|---|---|
| Argirelina | etil 3-hexapéptido | Inhibe la liberación de neurotransmisores ya que interfiere con la formación y estabilización del complejo proteico necesario para acoplar vesículas de liberación de acetilcolina |
| Matrixil | Pentapeptido de palmitoilo | Combatir la flacidez de la piel y devolverle su elasticidad y firmeza |
| Lipopetido | Oligopéptido de palmitoilo | Estimula la síntesis de colágeno y mejorar su penetración en la epidermis. |
| Rigin (Pal-GQPR) | Palmitoil 3-tetrapéptido | Usado en un intento de disminuir los efectos visibles del envejecimiento mediante la reducción de las arrugas y líneas profundas que se producen alrededor de la frente y los ojos. |
| 1-Tripeptido | GHK | Facilita la absorción de cobre por las células. |
| 1-Tripéptido (péptido de cobre) | (GHK)2-Cu | Penetra en las capas profundas de la piel, donde estimula la producción |

| | | |
|---|---|---|
| | | de colágeno e interviene en numerosos procesos celulares. |
| Pal-AHK | Pal-AHK | Puede ser eficaz en problemas de antienvejecimiento, cicatrización de heridas, prevención de la caída del cabello. |
| Eyeseryl | Tetrapéptido de acetilo | Descenso de la acumulación de agua en las bolsas de los ojos. |
| Snap-8 | Acetil 8-Octapéptido | Actúa contra las arrugas de expresión, atenuando la contracción muscular relajando así el músculo |
| Leuphasyl | 18-Pentapeptido | Esta molécula reduce la profundidad de las arrugas |
| Vialox | Pentapéptido-3V | Suaviza las arrugas y reduce la aspereza de la piel |
| Syn-Coll | Tripéptido-5 de palmitoilo | Ayuda a retardar el proceso de envejecimiento de la piel |

## 1.3 Nutricosmecéuticos

El término “nutricosmecéutico” es un término relativamente nuevo obtenido mediante la combinación de “nutracéuticos” y “cosmecéuticos”. Aunque no es reconocido por la FDA y la legislación de la UE, se ha utilizado por la industria, para describir alimentos funcionales, suplementos y bebidas que contienen ingredientes activos capaces de mejorar la belleza humana y la salud. Las circunstancias económicas favorables de hoy día y el crecimiento de la población anciana son responsables del impacto altamente positivo que se ha visto en el mercado de la nutricosmética. Las proyecciones para esta industria indican que el mercado mundial crecerá un 5,0%, con una tasa de crecimiento anual compuesto (CAGR), para el periodo de 2017 a 2025, hasta llegar a valor de US$7,93 millones para el 2025. El mercado de la nutricosmética está dividido por el tipo de ingrediente, específicamente de acuerdo a su aplicación (cuidado de la piel, cuidado del cabello, cuidado de uñas) (Dini -& Laneri.,2019).

En cuanto al término nutricosmecéutico, se encuentra en una confusión similar a la presentada anteriormente para los cosmeceúticos porque, aunque se trate de productos

asociados con beneficios en la piel, uñas o cabello, si son tomados por vía oral no con la finalidad de tratar alguna condición degenerativa o enfermedad, entrarían en la categoría de suplementos dietarios, ya que para tratase de cosméticos deben ser de uso tópico y no atravesar hasta la dermis.

La aparición de esta clase de productos es el resultado de las investigaciones realizadas para determinar los beneficios potenciales de otros componentes en los alimentos, a parte de aquellos con función netamente nutricional, y se caracterizan por el hecho de producir beneficios tanto en la apariencia particular de la piel como en el aspecto general de la persona. Son también llamados ‘‘beauty pills’’ ‘‘beautyfrom within’’ e incluso ‘‘oral cosmetics’’. El mayor logro es el efecto antienvejecimiento, al reducir las arrugas y combatir los radicales libres generados por la radiación solar. Los nutricosméticos son un área borrosa, poco familiar para muchos consumidores e incluso, en ocasiones, para los mismos expertos en cosméticos y alimentos. (Anunciato & da Rocha Filho, 2012).

La tendencia de los ingredientes en la industria cosmética esta segmentado en función del tratamiento, el comportamiento y la preferencia de sentirse saludable y “verse bien”, obteniendo estos ingredientes en su mayoría de fuentes naturales como verduras , semillas, frutas cereales ,legumbres que proporcionan un alto contenido de compuestos como vitaminas, péptidos, lípidos , polisacáridos, minerales y metabolitos secundarios como los carotenoides, los cuales ejercen diferentes efectos cosméticos.

Como se ha mencionado anteriormente, las vitaminas hacen parte del grupo de antioxidantes siendo utilizados como ingredientes en formulaciones cosmeceúticas y de igual manera en las nutricosmecéuticas. Dentro de ellas tiene un lugar muy importante la vitamina C, que participa en procesos metabólicos transfiriendo electrones e influyendo la biosíntesis del colágeno, biosíntesis de hormonas suprarrenales, acelerando la cicatrización de heridas y con propiedades bacteriostáticas. Así mismo, la vitamina E cumple la función de inhibir reacciones en cadena que dañan las células y en ausencia de esta vitamina la piel envejece prematuramente y dificulta la cicatrización de heridas (Dini & Laneri., 2019).

Los péptidos utilizados en la industria cosmética suelen derivarse del colágeno que es una proteína estructural de los tejidos conectivos (huesos, tendones, cartílagos, piel) ,hay distintos tipos de colágeno , pero el colágeno tipo I y lll constituye el 90% de la dermis, participando en el retraso para el envejecimiento de la piel (Avila Rodríguez, Rodríguez

Barroso, & Sánchez, 2018). Los suplementos de colágeno hidrolizado mantienen saludable la piel y otros tejidos corporales. Se ha evidenciado que la administración oral de colágeno proporciona hidratación, fragmentación de la red de colágeno dérmico induciendo colágeno y producción de glicosaminoglicanos, manteniendo la firmeza, elasticidad y volumen de la piel (Asserin et al., 2015).

Los ácidos grasos poliinsaturados están divididos en omega-3 y omega-6 se utilizan para mejorar enfermedades relacionadas a la piel como la dermatitis, cicatrización de heridas, fotoenvejecimiento y cáncer , están presentes principalmente en aceites ,nueces, semillas ,pescado además contribuyen a la flexibilidad y estructura de las membranas celulares (Draelos, 2010; Souyoul et al., 2018).

En cuanto a los polisacáridos el ácido hialuronico (HA) ya mencionado en los humectantes, es un componente de la matriz extracelular de la piel actuando en el metabolismo de la dermis, por lo tanto al tener un bajo contenido de HA epidérmico disminuye la retención de agua en la pie, por lo que es necesario la suplementación de HA para mejorar la elasticidad y reducir la rugosidad en la piel (King'Ori, 2011).

El selenio, el zinc y el cobre son minerales presentes en diferentes productos alimenticios, con funciones importantes en la piel. El selenio es considerado n mineral esencial ya que estabiliza la membrana celular y promueve la eliminación de hidroperóxidos lipídicos dañinos formados durante el estrés oxidativo, el zinc es un cofactor que protege contra la peroxidación de lípidos , citotoxicidad inducida por UV , siendo un elemento necesario para la proliferación de la piel y la diferenciación de queratinocitos, el cobre se encarga de promover la proliferación de queratinocitos y fibroblastos contribuyendo en el rejuvenecimiento de la piel . Estos minerales se pueden encontrar en semillas, carnes, mariscos, nueces, etc. (Souyoul et al.,2018; Driscoll et al., 2010)

Los carotenoides se encuentran en frutas, vegetales, algas y algunas bacterias. Un alto contenido de carotenoides proporciona una apariencia de piel más joven, ya que eliminan los ROS (especies reactivas de oxígeno) actuando como fotoprotector contra el daño al ADN inducido por los rayos UV, algunos nutricosmeceúticos contienen en sus formulaciones carotenoides como licopeno, α-caroteno, β-caroteno , luteína y zeaxantina. Diferentes investigaciones que han evaluado la acción del licopeno han concluido que dependiendo el nivel de fotodaño este carotenoide juega un papel correctivo en las células irradiadas (Ascenso et al., 2016). En cuanto a la luteína y la zeaxantina a diferencia de los

otros carotenoides estos se acumulan preferentemente en la mácula lútea, protegiendo la retina teniendo una actividad antioxidante frente a la luz ultravioleta (Peixoto et al., 2013).

Es importante señalar que la composición y contenido de carotenoides en los alimentos varían como con cualquier otra fuente vegetal y va depender de la temporada, humedad del suelo, clima, temperatura, y otros factores. Los carotenoides al ser altamente insaturados son propensos a la oxidación e isomerización.En el caso de la isomerización en forma trans (configuración habitual en la naturaleza) para el isómero cis, se facilita por el contacto con ácidos, el tratamiento térmico y la exposición a la luz. En la tabla 1-11 se observa diferentes nutricosmeceúticos con su estricta recomendación de consumo teniendo como bioactivos principales carotenoides (Peixoto et al., 2013).

**Tabla 1-11**-.Nutricosmeceúticos a base de carotenoides adquiridos en el mercado minorista de Río de Janeiro en 2012

| **Producto** | **Beneficio** | **Recomendación de consumo** |
|---|---|---|
| Luteina de Flor de *Tagetes erecta* con vitaminas y minerales | Acción contra los radicales libres y antienvejecimiento | 1 capsula al día |
| Licopeno de tomate, *Lactobaccillus* jhonson , enriquecido con vitamina A | Prevención de herpes labial, quemaduras solares, manchas pigmentadas, xerosis y bronceado intensificador | 1 capsula al día, preferiblemente durante el refrigerio |
| Esteres de Luteina de Flor *Tagetes erecta* | Acción antioxidante que protege las células contra los radicales libres | 1 capsula al día como una comida |
| Luteina FloraGlo 20% | Acción antioxidante que protege las células contra los radicales libres | 1 capsula al día |
| Licopeno de tomate | Acción antioxidante que protege las células contra los radicales libres | 1 capsula al día como una comida |
| Licopeno de tomate enriquecido con betacaroteno y vitamina E | Acción antioxidante que protege las células contra los radicales libres | 1 capsula al día |
| Suplemento de vitamina A a base de betacaroteno | Acción como pro-vitamina A | 1 capsula al día como una comida |

| | | |
|---|---|---|
| Licopeno, luteína y flor de *Tagetes erecta* zeaxantina con omega 3 aceite de pescado enriquecido con vitaminas y minerales | Acción antioxidante que protege las células contra los radicales libres | 1 cápsula al día, después de una comida o como indica el nutricionista o médico |
| Aceite de semilla de Grosella negra, Omega 3 de aceite de pescado, licopeno de tomate enriquecido con vitaminas C y E | Actúa sobre las principales causas de la caída y mejora la calidad del cabello. fortalece uñas quebradizas | 2 cápsulas al día durante<br>comidas |
| Licopeno de tomate,Extracto de soja enriquecido con vitamina C | Previene y corrige la pérdida de firmeza cutánea y las arrugas de la cara | 2 cápsulas al día durante<br>Comidas |
| Tomate, licopeno, zinc, vitamina E y nutrientes traza esenciales | Aumento de las defensas de la dermis, fotoprotección oral, preparación de la piel para la exposición solar. | 2 cápsulas al día, preferiblemente por la mañana, o como lo indique médico y / o nutricionista |

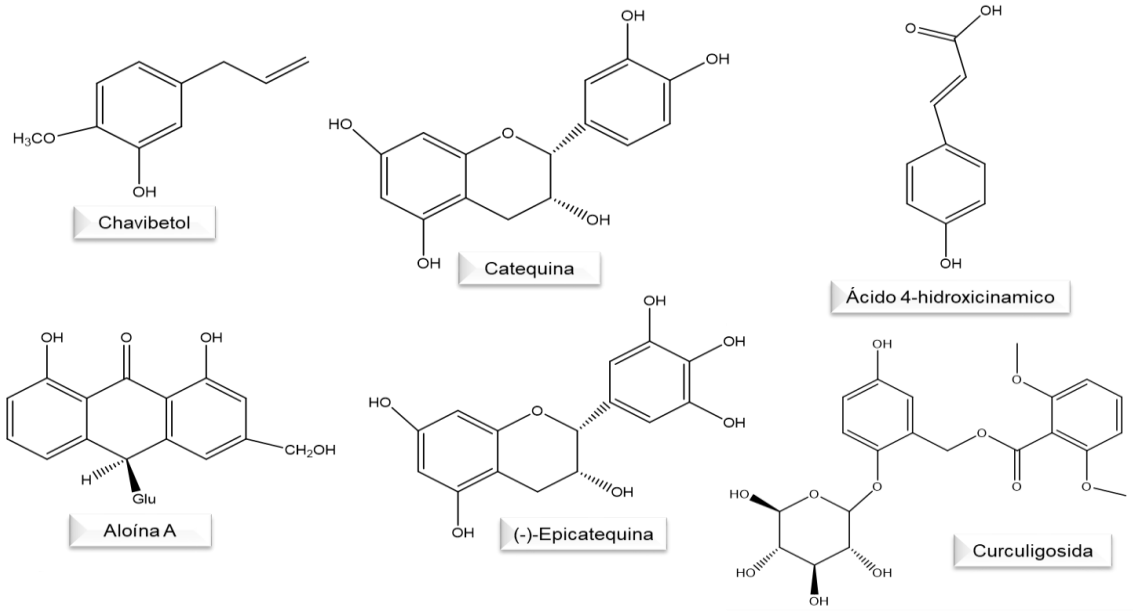
# 2. CAPITULO 2: COMPUESTOS DE ORIGEN VEGETAL EMPLEADOS COMO COSMECÉUTICOS Y NUTRICOSMECEÚTICOS

## 2.1 Introducción

El conocimiento de la herbolaria ha proporcionado el uso de flores, semillas, raíces y plantas en general, para tratar diversas dolencias siendo material principal en la medicina tradicional y oriental. Estas fuentes vegetales poseen actividades antibacterianas, antimicrobianas, antiinflamatorias, antifungicas y antioxidante convirtiéndose en fuentes perfectas para productos cosmeceúticos Y nutricosmeceúticos (Hernandez et al., 2021). La industria cosmética busca compuestos naturales y extractos para la formulación de productos con potencial antioxidante, anti-arrugas, anti-envejecimiento, hidratante, suavizante, anti-hiperpigmentación y con protección UV.

Los bioactivos aislados de fuentes vegetales que presentan potencial en la aplicación cosmética corresponden a compuestos fenólicos simples, polifenoles, flavonoides, terpenoides, esteroides, saponinas esteroidales, esteroles, azúcares, polisacáridos, lignanos, carotenoides, ácidos orgánicos, antocianinas y cumarinas (Figura 2-1), los cuales se presentan principalmente en las familias Asteraceae, Lamiaceae, Fabaceae, Poaceae, Malvaceae y Rosaceae (Dorni et al, 2017). La preparación de nuevas formulaciones aprovechando esta fuente natural se lleva a cabo bien sea con el empleo de extractos, o en forma de concentrados purificados con alto contenido de bioactivos como se observa en la tabla 2-1 (Dorni et al, 2017).

**Figura 2-1**. Fitoconstituyentes con aplicación en formulaciones cosméticas (Mukherjee et al.,2011)



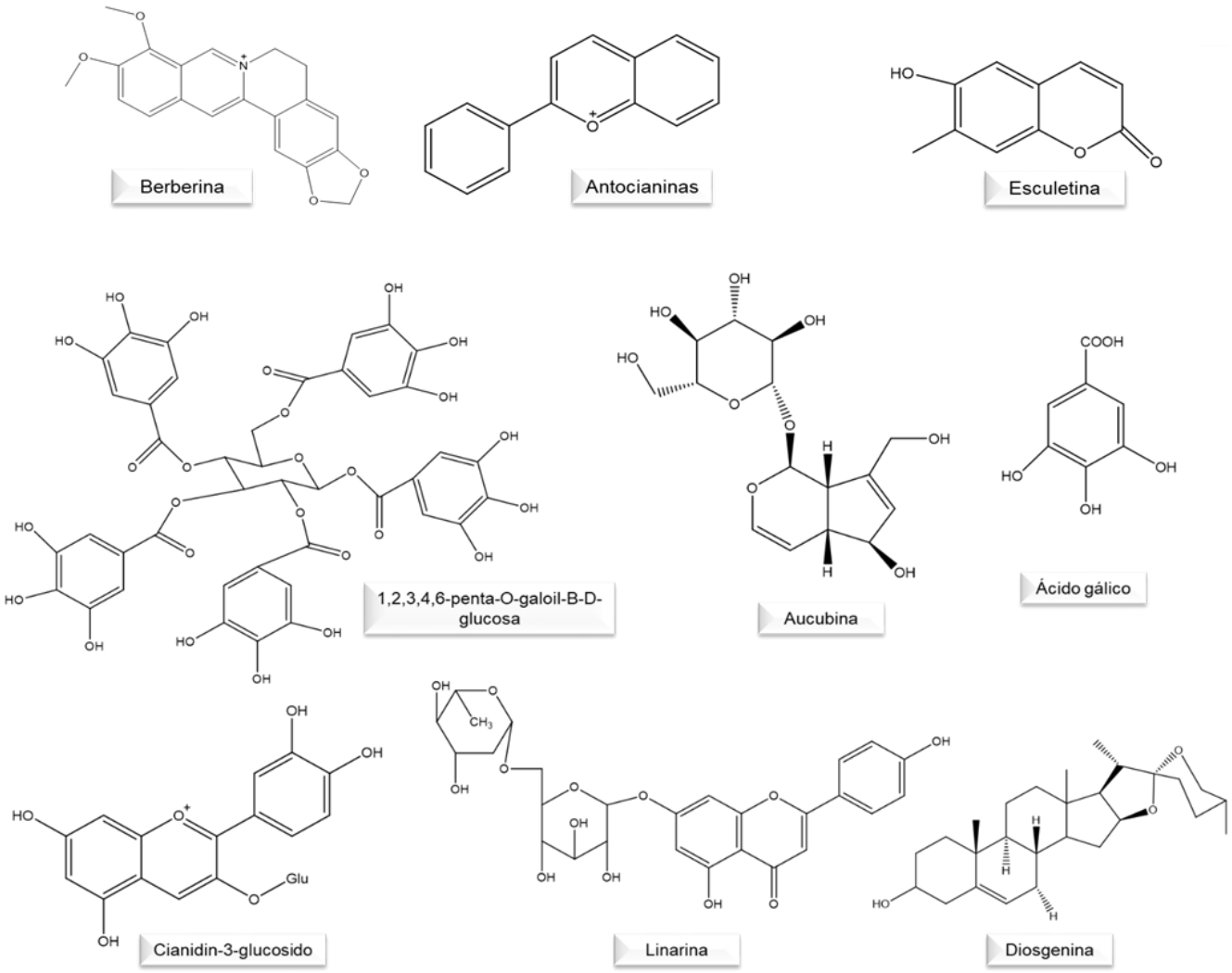



**Tabla 2-1.** Aplicaciones cosmecéuticas tradicionales y modernas de plantas

| Órgano de la especie | Compuestos bioactivos | Aplicaciones Tradicionales | Aplicaciones Cosmecéuticas | Referencia |
|---|---|---|---|---|
| Flores y partes aéreas de *Artemisia umbelliformis* | eudesmanólidos, 5-desoxi-5-hidroperoxi 5-epitelekin y sesquiterpenos | Actividad espasmolítica, actividad antiflogística, actividad colerética, actividad ansiolítica y actividad antioxidante | Actividad antioxidante | Appendino et al., 2009 |
| Flores y aceite esencial de *Achillea millefolium L.* | Compuestos fenólicos, flavonoides, | | | Freysdottir et al., 2016 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | saponinas y terpenoides | | | |
| Raíces de *Collinsonia Canadensis* | Flavonoides y compuestos fenólicos | Infecciones bucales, abrasiones, heridas, inflamaciones oculares, Antiinflamatorio gastrointestinal sistema y estreñimiento | Protección UV | Mazzio et al., 2014 |
| Flores y partes aéreas de *Marrubium vulgare L* | Flavonoides | | | Shaheen et al., 2014 |
| Flores de *Tagetes erecta L.* | licopeno, β-caroteno y luteína | | | Siriamornpun et al.,2012 |
| Aceite esencia de *Lavendula angustifolia Mill* | Linalol, acetato de linalilo y (E) -β-cariofileno. | | | Carrasco et al., 2016 |
| Semillas de *Cola nitida* | cafeína y teobromina | | | Mitani et al.,2007 |
| Frutos de *Abelmoschus esculentus L.* | Polisacáridos | Infecciones bucales, dolencias digestivas, úlceras internas, inflamaciones | Crema hidratante para la piel y calmante | Archana et al., 2013 |
| Hojas de *Malva sylvestris* | Polifenoles, Flavonoides, Carotenoides y Tocoferoles | | | Talbourdet et al., 2007 |
| Fruta *Adansonia digitata L.* | Polifenoles | Curar trastornos de la piel, cicatrización de heridas, cortes y tratamientos de hematomas, diurético, tónico para el hígado, antimicrobiano | Anti-envejecimiento | Ayele et al., 2013 |
| Extracto de *Theobroma cacao* L. | Polifenoles Alcaloides | | | Kim et al., 2011b |
| Hojas y flores *Medicago sativa* L. | Flavonoides Saponinas | Inflamaciones de la piel, actividad antiinflamatoria, antiséptica, | Blanqueamiento de la piel | Barreira et al., 2015 |
| | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Raíces de *Cichorium intybus* L | ácidos orgánicos como ácido hidroxicinámico, ácido clorogénico, ácido cafeico y cicórico | trastornos digestivos intestinales | | Campos et al., 2017 |
| Flores de *Taraxacum officinale* L. | sesquiterpenos ésteres, inositol ésteres fenólicos, acetato de triterpeno y polisacáridos | Remedio gastrointestinal, diurético, colagogo, diaforético, antiespasmódico y antiinflamatorio | Antimicrobiana y antiinflamatoria. | Mingarro et al., 2015 |

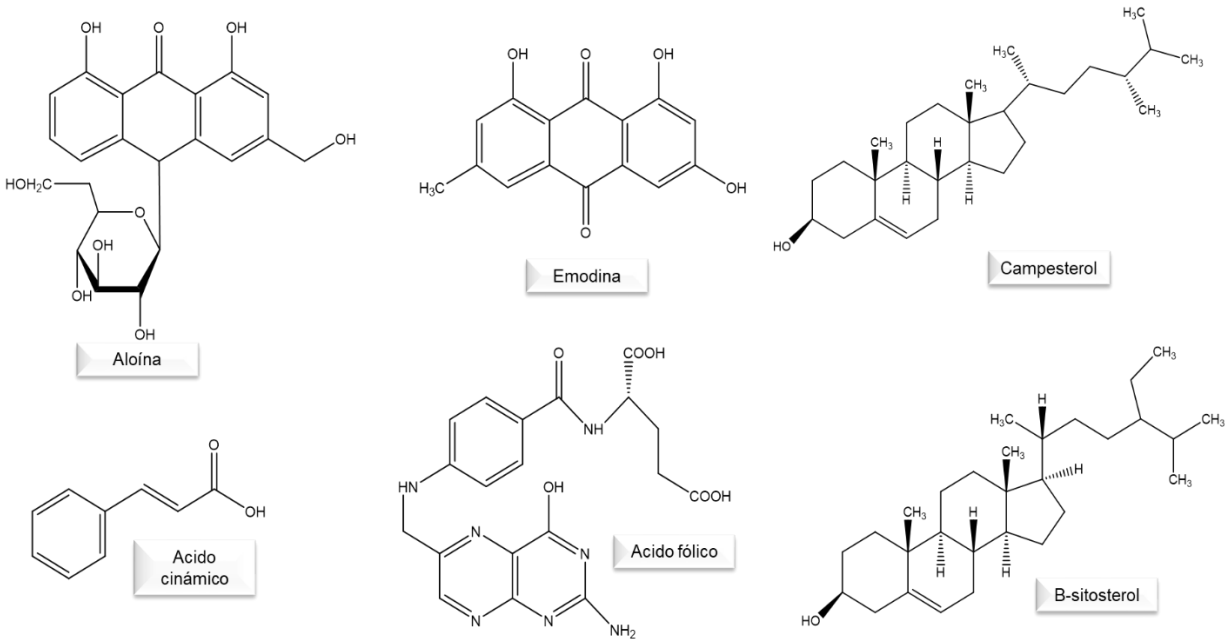
## 2.2 Plantas / hierbas / ingredientes naturales más utilizados en la industria cosmeceútica y nutricosmeceutica

- ***Aloe Vera***

Es una planta perteneciente a la familia de las Liliáceae y ha sido empleada en la industria farmacéutica en la fabricación de capsulas , tabletas y ungüentos tópicos , en la industria cosmética el aloe vera ha sido empleado como material base para la preparación de cremas,jabones ,lociones y variedad de productos de tocador .El *Aloe vera* es un potencial hidratante y suavizante para la piel de acuerdo a los bioactivos que presenta como lo son: las vitaminas ,aminoácidos ,enzimas, lípidos ,antraquinonas, saponinas ,taninos esteroles y diversos minerales (Reynolds, 2004) que se observan en la figura 2-2.

La aplicación tópica del *Aloe vera* proporciona una sensación refrescante y previene la manifestación de quemaduras de sol, también estimula la actividad de fibroblastos y la proliferación de colágeno favoreciendo la angiogénesis y la cicatrización. Otras actividades biológicas en las que se ha reportado beneficios con el aloe vera son la actividad inmumoduladora, gasto protectora, antiinflamatoria y antioxidante (Chithra y col., 1998).

**Figura 2-2.** Estructuras químicas de bioactivos presente en *Aloe vera* (Domínguez-Fernández et al., 2012)

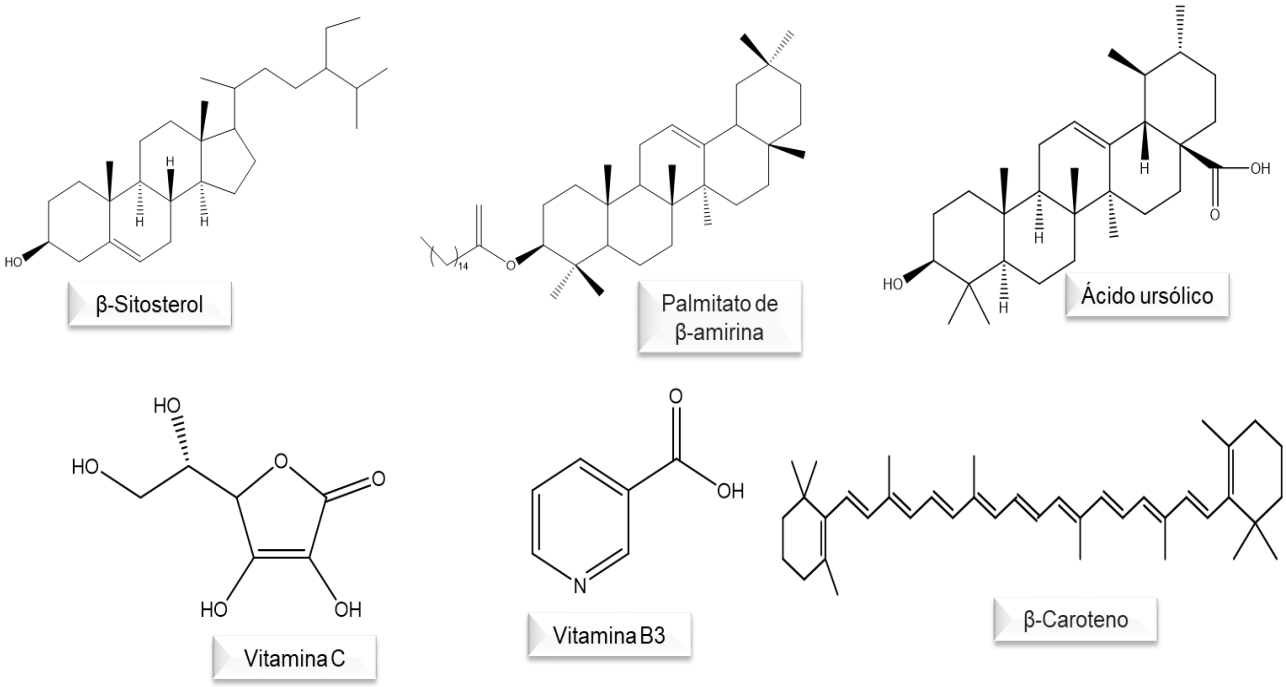



- ***Adansonia digitata***

Es un árbol perteneciente a la familia Malvaceae, también denominado Baobab nativo en África. Se utiliza principalmente las semillas, flores, fruta y corteza, ya que presenta propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. En Nigeria, la *Adansonia digitata* es utilizada en productos tales como ungüentos, baños, cataplasmas, jabones y fluidos orales destinados al tratamiento de afecciones dermatológicas. Asi mismo, se ha reportado en formulaciones cosmeceúticas para el cuidado de la piel esencialmente para combatir el envejecimiento y como agente hidratante. (Ajose et al., 2007; Rahul et al., 2015).

Las diversas partes de *Adansonia digitata* se incluyen en tratamientos de la tuberculosis, malaria, fiebre, infecciones microbianas, anemia y disentería. Se reporta gran contenido de Ca, K y Mg en la fruta , asi como altos contenidos de ácido glutámico, aspártico,oleico,linoleico, palmítico, vitaminas y compuestos triterpenicos en las semillas, flores y corteza (Eltahir & Elsayed, 2019). Algunos de los bioactivos de esta planta se presentan en la figura 2-3.

**Figura 2-3**. Bioactivos presentes en *Adansonia digitata* (Rahul et al., 2015)

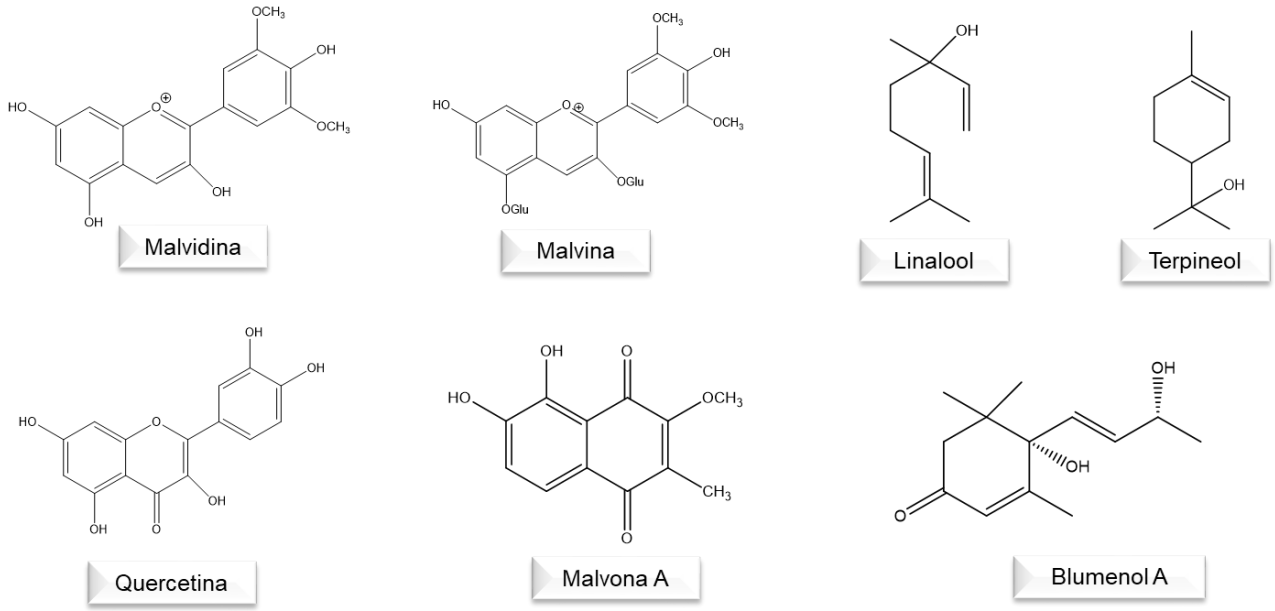



- ***Malva sylvestris L.***

Esta especie vegetal pertenece a la familia Malvaceae y es originaria de África del norte, Europa y Asia siendo empleada en la industria tradicional y en la elaboración de medicamentos. A esta planta se le ha reportado potentes actividades antioxidantes, antinflamatorias, antimicrobiana, actividad contra el cáncer y la integridad del tejido de la piel (Gasparetto et al., 2012). Las flores y partes aéreas de *Malva silvestris L*., que presentan un alto contenido de polifenoles, se utilizan para preparar humectantes y agentes calmantes.

Las actividad farmacológicas y biológicas de *Malva sylvestris L.* debe atribuirse a la presencia de naftaquinonas, flavonoides, antocianidinas, polisacáridos mucilaginosos que se encuentran en altas cantidades en las hojas, frutos, flores y raíces de la planta (Razavi et al., 2011). En la figura 2-4 se muestran algunos de sus bioactivos.

**Figura 2-4**. Bioactivos reportados para *Malva sylvestris* L. (Razavi et al., 2011)

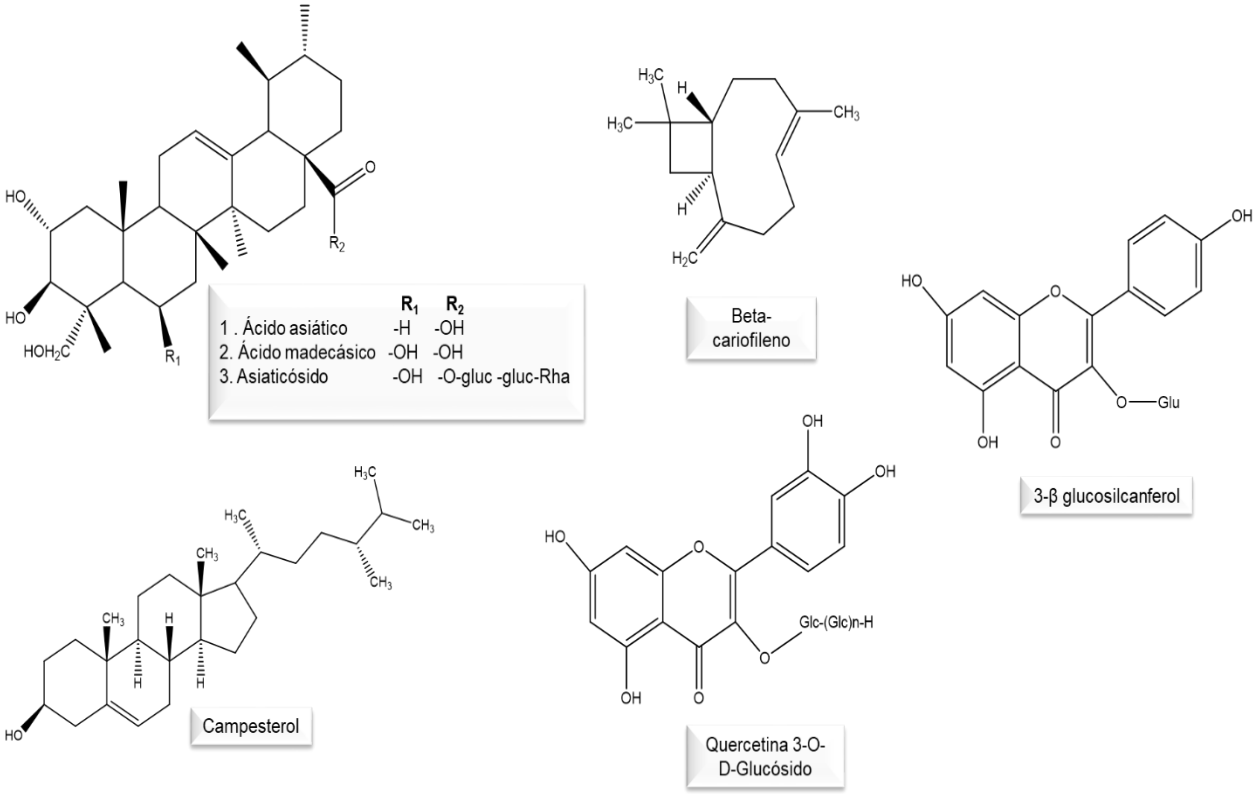



- ***Centella asiática***

Es una especie vegetal perteneciente a la familia Apiaceae, originaria de la india, es una hierba medicinal importante, su uso tradicional se basa en combatir enfermedades como la lepra, eccema, psoriasis, ulceras varicosas, problemas respiratorios y digestivos. Las propiedades de la *Centella asiática* son antiinflamatoria, regeneradoras, vasodilatadoras, antisépticas y reafirmantes (Gohil, Patel, & Gajjar, 2010).

Esta hierba se caracteriza por su riqueza en aceites esenciales, taninos, alcaloides, esteroles, flavonoides y saponinas triterpenicas siendo todos estos bioactivos responsables principalmente de la cicatrización de heridas por sus efectos vasculares que inhiben la producción de colágeno en el sitio de la herida. El extracto acuso ha demostrado revitalizar el cerebro y sistema nervioso, aumentando la capacidad de concentración. Adiconalmente combate los signos del envejecimiento (Gohil, Patel, & Gajjar, 2010). En la figura 2-5 se exhiben algunos compuestos bioactivos de la Centella asiática.

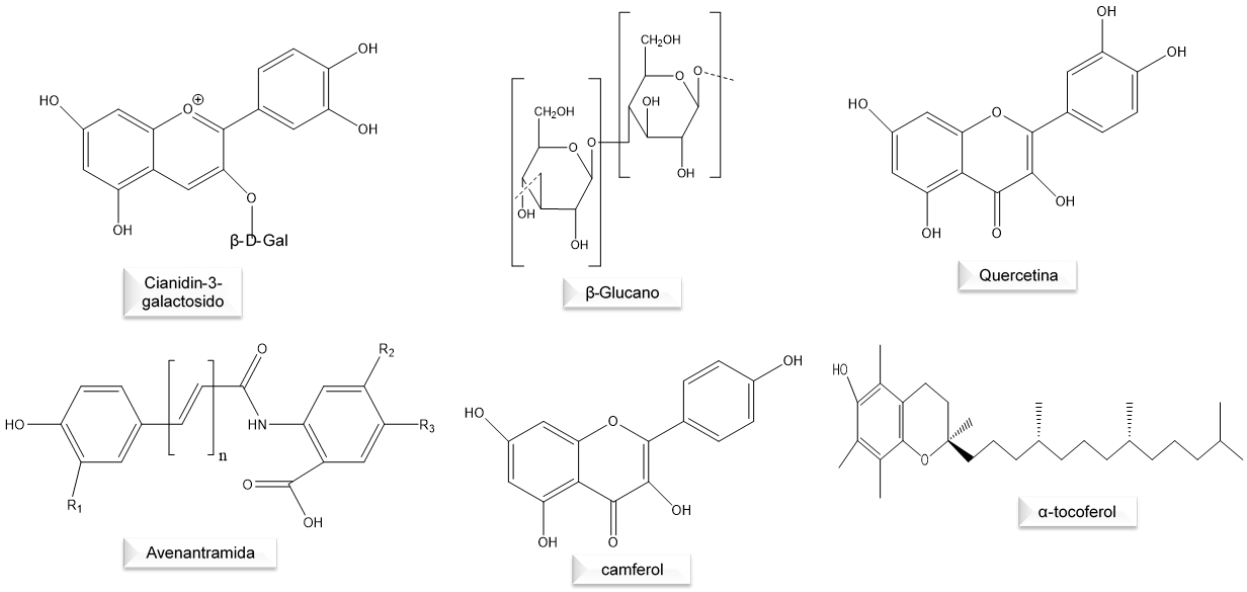
**Figura 2-5.** Bioactivos de *Centella asiática* (Gohil, Patel, & Gajjar, 2010).




- ***Avena Sativa L.***

Es una especie perteneciente a la familia Poaceae, también conocida como avena común. Su cultivo se originó en Francia, Polonia, Inglaterra, Alemania, Rusia y actualmente se cultiva en todo el mundo. La *avena sativa* ha sido un gran componente nutracéutico y farmacéutico debido a sus componentes nutricionales (figura 2-6) que reducen el riesgo de enfermedades cardiovasculares, el colesterol malo y los niveles de glucosa en la sangre (Southall et al., 2014). Los extractos de semilla de *Avena sativa* se utilizan en la piel por su acción tensora y calmante, se ha reportado la capacidad de la especie para regular la síntesis de ceramidas a través de la activación del receptor activado por la proliferación de peroxisomas por lo que hacen parte de la formulación en cremas hidratantes. La *Avena sativa* es el único cereal que contiene la avenalina una proteína de alto almacenamiento que contiene la globulina similar a las legumbres también contiene lípidos, proteínas, esteroles, saponinas, alcaloides de indol y avenantramidas.

**Figura 2-6.** Estructura química de bioactivos de *Avena sativa* (Kinthali, & Shaheen, 2021).

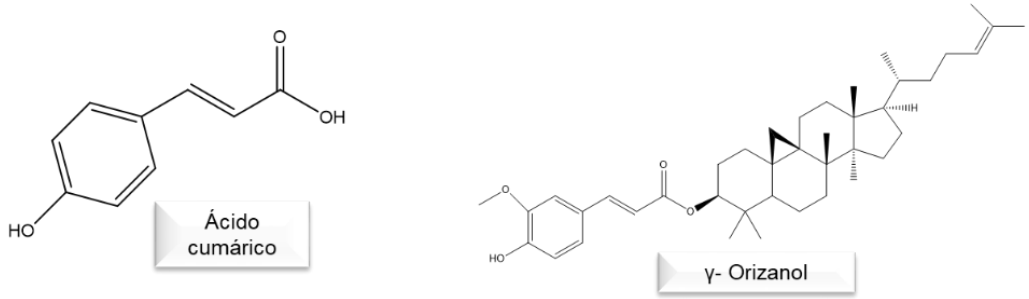


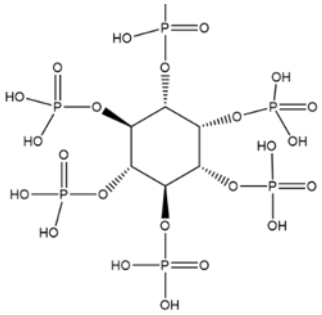

- ***Oryza sativa***

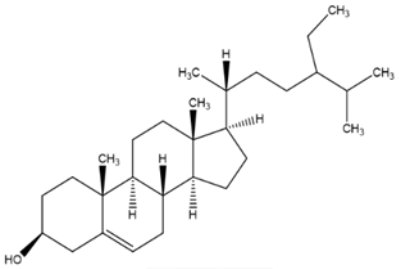
Esta especie vegetal también pertenece a la familia Poaceae su cultivo comenzó hace casi 10.000 años, en diferentes regiones húmedas de Asia tropical y subtropical. Su uso se destaca en la industria alimentaria y en el campo de la medicina. De acuerdo a su constituyente principal γ-Oryzanol que ha sido investigado intensamente se ha reportado propiedades anticancerígenos, antiinflamatorios, antioxidantes y antihiperlipidémicos (Lemus et al., 2014). Ha sido utilizada para la elaboración de cosmeceúticos que mantienen la piel hidratada, protegida y lubricada además de ser calmante y antioxidante.

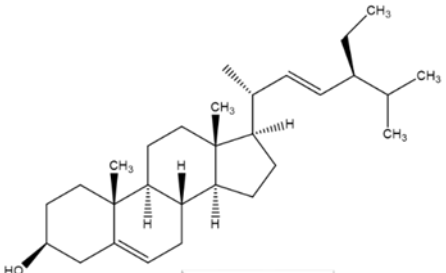
La variedad de compuestos bioactivos en esta especie incluyen flavonoides, carotenoides, fitosteroles, compuestos fenólicos ,isoformas de vitamina E , γ-orizanol, ácido cumárico, ácido fítico (Goufo & Trindade, 2014; Samyor et al., 2017) En la figura 2.7 se observan algunos de sus compuestos.

**Figura 2-7**. Estructura química de bioactivos de *Oryza sativa* (Verma & Srivastav,2020)




Ácido fitico


B-sitosterol


Estigmasterol

## 2.3 Productos comercializados que contienen ingredientes de origen alimentario

En la industria cosmética a nivel mundial la categoría más grande del mercado son aquellos productos relacionados con el cuidado de la piel, siendo cremas, lociones ungüentos y humectantes los de mayor demanda. Estos cosmeceúticos contienen ingredientes activos basados en alimentos con aplicación tópica, a continuación, en la tabla 2-2 se presenta ejemplos de diferentes productos comerciales y su correspondiente claim.

**Tabla 2-2**. Ejemplos de productos de referencia para aplicación tópica que contienen ingredientes activos de origen alimentario (Faria-Silva, et al., 2020).

| Marca | Nombre del producto | Ingrediente Activo | Claim |
|---|---|---|---|
| *Avene* | *Les essentials* | Extracto de frutos rojos | Antioxidante y antifatiga |
| *Caudalie* | *Vine [Activ]* | Polifenoles de semillas de uva y de extracto de arándanos, extracto de te negro | Antioxidante y antiarrugas |
| *Vichy* | *Idealia* | | Antiarrugas |
| *Caudalie* | *Resveratrol [Lift]* | Resveratrol (Vino de uva) | Antiarrugas, reafirmante |
| *Repavar* | *Revitalise active vitamina C ampollas* | Vitamina C | Antiarrugas |
| *La Roche Posay* | *Redermic C* | Vitamina C, ácido hialuronico | Antiarrugas |

| | | | |
|---|---|---|---|
| *Sesderma* | *c-VIt* | Vitamina C | Antiarrugas |
| *Vichy* | *Slow-Age* | Resveratrol | Antiarrugas |
| *Filorga* | *NCTF-INTENSIVE* | Retinol, Vitamina C | Antiarrugas, firmeza, luminosidad |
| *Filorga* | *NCTF-REVERSE* | Ácido hialuronico, colágeno, vitaminas A,H, y E, extracto de castaño de indias. | Antiarrugas, firmeza, luminosidad |
| *Isdinceuticals* | *Flavo-C ultraglican ampollas* | Vitamina C, proteoglicanos, ácido hialuronico | Antiarrugas, firmeza |
| *Marti Derm* | *Black Diamon Skin Comples ampoules* | Vitamina C,B5,F,A,E Extracto de hamamelis | Antiarrugas, firmeza, antioxidante, elasticidad |
| *Caudalie* | *Vinoperfect* | Viniferina (vino de uva sap) | Hiperpigmentación, luminosidad |
| *Filorga* | *Pigment-perfect* | Extracto de lupulo,oleuropeina, vitamina C | Hiperpigmentación |
| *Isdinceuticals* | *Melaclear* | Vitamina C | Hiperpigmentación |
| *Elancyl* | *Slin Design* | Cafeina, salacia, floridzina, extractos de hiedra y ruscus. | Anticelulitis |

De lo anteriormente expuesto se ve claramente que la tendencia más reciente es la combinación de productos tópicos y orales a base de alimentos o sus componentes, naturales, incluidos ingredientes alimentarios y residuos industriales agroalimentarios. La idea es disponer de cosméticos seguros ganando adeptos en el contexto de que uno no pondría nada en su propia piel que no estuviera preparado para comer (Faria-Silva, et al., 2020).

El uso de plantas como insumo tradicional para la obtención de bioactivos a ser empleados en cosmeceútica debe evaluarse desde el punto de vista de explotación y exploración sin dejar de lado la sostenibilidad, de manera que permita hallar otros recursos naturales que brinden el mismo potencial.

Una fuente alternativa la conforman los hongos macromicetos, fuente hasta ahora poco explorada en comparación con los vegetales, que a su vez es poseedora de un alto contenido de bioactivo.

# 3. CAPÍTULO 3: HONGOS COMO PRODUCTORES DE BIOACTIVOS Y SU POTENCIAL EN EL CAMPO COSMECÉUTICO Y NUTRICOSMECÉUTICO

## 3.1 Introducción

Es bien conocido y documentado que los hongos se han utilizado durante muchos siglos como remedios para diversas enfermedades, especialmente en países asiáticos. A los hongos empleados con este fín se les dá la denomonación de "hongos medicinales" y las investigaciones realizadas con ellos han puesto de manifiesto que son productores prolíficos de metabolitos bioactivos, que han permitido su empleo con fines medicinales. Estos fungimetabolitos, con características estructurales y de actividad biológica similares a lo reportado para los productos naturales vegetales, se posicionan como potenciales ingredientes para ser usados en la elaboración de biocosméticos.

En este capítulo se presenta una exposición de generalidades acerca de los macrohongos y sus bioactivos, así como una recopilación de las investigaciones realizadas sobre su utilización en la producción de cosmecéuticos y/ o nutricosméticos.

## 3.2 Los hongos

Los Hongos son organismos pertenecientes al reino Fungí, cuando se utiliza el termino en minúscula “hongos” se incluyen organismos pertenecientes también a los reinos Chromista y Protozoa. Se estima que existen alrededor de 1500000 especies de hongos de los cuales solo el 5% se han descrito (Hawksworth 2001; Mueller y Schmit 2007).

Todos los hongos poseen una membrana nuclear como los demás eucariontes, su pared celular está constituida principalmente por polisacáridos, polipéptidos y quitina, el cual le confiere propiedades antigénicas (Pontón,2008). Son organismos heterótrofos y *poseen* un pool enzimático complejo que les permite aprovechar una gran diversidad de sustratos como fuente de energía y materia prima para generar sus metabolitos primarios y secundarios. La mayoría de hongos toman su alimento por absorción posterior a un proceso de digestión extracelular asistida por exoenzimas que liberan al medio (Arenas,2014), debido a esta característica los hongos intervienen en los ciclos de los nutrientes que sostienen los ecosistemas y los sistemas agrícolas productivos.

El ciclo de vida de los hongos tiene una etapa vegetativa, la cual puede ser unicelular (como en el caso de las levaduras), filamentosas como en los mohos la cual está constituida por hifas, las cuales crecen en forma de largos brazos en toda dirección; estas son

generalmente uniformes y delgadas con diámetros de 1 a 2 mm, el conjunto de hifas forma lo que se denomina micelio (Garcés et al,2003).

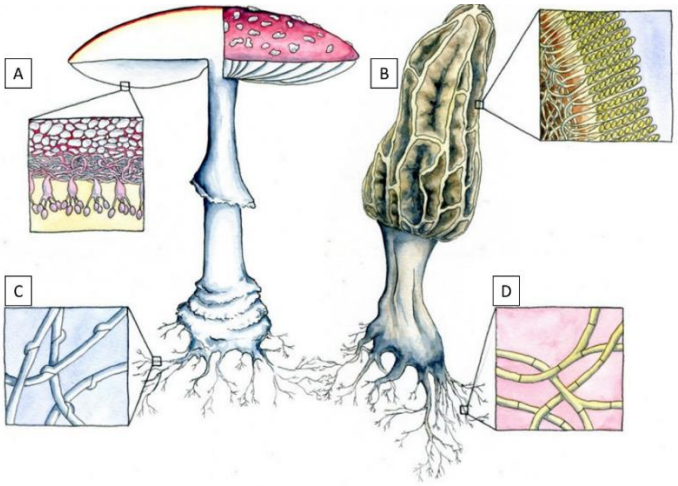
Los hongos pueden presentar dos tipos de reproducción: sexual y asexual permitiendo adaptarse a diferentes entornos, sin embargo, algunos pueden reproducirse de ambas formas y otros se restringen tan solo a un tipo de reproducción (Nabors et al., 2005). Estos organismos pueden agruparse bajo distintos modelos o estrategias. La más aceptada actualmente es la organización filogenética, que agrupa los taxones de acuerdo a su afinidad genética, partiendo de la premisa de que los organismos parten de un origen común por el proceso de evolución.

Otro modelo es la fenética, la cual agrupa los organismos de acuerdo a las características similares que presentan, aunque esta técnica permitió generar las simientes de la taxonomía actual, existen muchos casos en los que caracteres similares son el fruto de procesos convergentes, como por ejemplo las alas de los murciélagos y de las aves, en ambos casos existe el carácter en común, pero el origen de dicho carácter es diferente en cada caso. Dichas convergencias llevaron a la creación de grupos denominados “artificiales”, que no están emparentados pero que si comparten caracteres comunes (Cepero et al.,2012).

Aunque los grupos artificiales no tienen una utilidad en el estudio de la evolución, en muchos casos se han conservado por ser prácticos para fines distintos. Este es el caso de los grupos macromicetos y micromicetos. Los hongos macromicetos se diferencian de los micromicetos por el cuerpo fructífero o carpóforo que forman, el cual es visible a simple vista, mientras que, en el caso de los micromicetos, todos sus tejidos son microscópicos y deben ser estudiados con el microscopio.

Los hongos pertenecientes a los macromicetos son organismos filamentosos y heterótrofos, que presentan, al igual que los micromicetes, una producción micelial primaria a partir de hifas (estructura fundamental del reino fungi), pero a diferencia de éstos, presentan un micelio secundario que produce al final el cuerpo fructífero. Los macromicetos constituyen un gran grupo conformado por los ascomicetes y los basidiomicetes (Arenas,2014). Lo que diferencia a los primeros es que solo algunos de ellos pueden formar una fructificación como es el caso de la *Morchella esculenta*, en contraste con los basidiomicetos que siempre lo presentan, siendo estos de gran variedad de formas, colores y tamaños (Chang & Miles, 2014). La figura 3-1 presenta las estrucuras de los macromicetos.

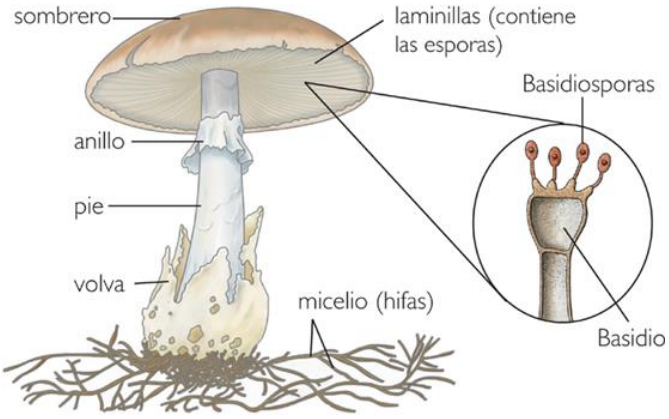
**Figura 3-1.** Características morfológicas de Ascomycota y Basidiomycota (http://xylaria.net/2016/09/30/basidiomycetes-and-ascomycetes/)




**A** Basidiosporas, **B** ascosporas, **C** y **D** hifas que conforman el micelio

Los basidiomicetos reciben esta denominación por la forma de la estructura que contiene las esporas, las cuales en esta clase de hongos se denominan basidiosporas. Las estructuras morfológicas de estos macrohongos se presentan en la figura 3-2.

***Figura 3-2.*** *Estructuras del cuerpo fructífero de un hongo basidiomiceto* (tomado de: https://inmunosetas.wordpress.com/2012/02/21/los-hongos-basidiomicetos).




No todos los basidiomicetos presentan volva y anillo, generalmente estas estructuras son típicas de los macrohongos venenosos o nocivos para la salud. La ausencia de ellas es indicio de comestibilidad y son aprovechados como alimento por los seres humanos,

brindando una serie de beneficios nutricionales. Dentro de los hongos comestibles se encuentra también la categoría de hongos medicinales, acompañados por otros que no son comestibles perse, los cuales biosintetizan una serie de metabolitos que presentan actividades biológicas benéficas para la salud de los seres vivos y actúan como reguladores del crecimiento, antivirales, antitumorales, citostáticos, inmunoestimulantes, antimicrobianos y antifúngicos (Brizuela, et al., 1998).

## 3.3 Macrohongos y su utilidad en el campo cosmecéutico y nutricosmecéutico

A pesar de que los basidiomicetos han sido mucho menos estudiados que los ascomicetos en relación a sus metabolitos biológicamente activos, ya se han obtenido una serie de compuestos muy importantes de ellos, lo que los ha posicionado como candidatos al desarrollo clínico o incluso comercializado de fármacos y agroquímicos. Los recientes avances en técnicas analíticas, así como en genómica, transcriptómica y el desarrollo de procesos biotecnológicos facilitan sustancialmente la evaluación de estos fascinantes organismos, que muestran una biodiversidad muy alta y una ecología muy interesante. De hecho, hasta ahora sólo muy pocos géneros y especies han sido explorados sistemáticamente para la producción secundaria de metabolitos y aún menos especies fueron sometidas a un desarrollo sencillo de procesos biotecnológicos (Sandargo et al., 2019).

Las setas (macromicetos comestibles), son reconocidas desde tiempos remotos como alimentos nutricionalmente importantes ya que contienen compuestos que les proporcionan importantes beneficios medicinales debido a las múltiples bioacciones que ellos presentan como son la actividad antimicrobiana, antitumoral, antiinflamatoria, inmunomoduladora, antioxidante entre otras (Taofiq et al,2016b; Baba et al, 2015). Son estas actividades y la similitud de sus estructuras con los bioactivos de las plantas lo que les ha permitido iniciar lentamente su camino en la industria cosmeceútica como ingredientes de cremas, lociones o ungüentos. (Taofiq et al, 2016b; Baba et al, 2015). Así mismo, las propiedades antes mencionadas presentadas tanto por los extractos de las setas como por los componentes bioactivos aislados, refuerzan el interés en estas matrices naturales para aplicaciones cosméticas (Taofiq et al., 2016b).

*Agaricus bisporus* se caracteriza por exhibir actividad antimicrobiana, antitumoral, antiinflamatoria, inmunomoduladora, y propiedades antioxidantes. Estudios realizados con

*Lentinula edodes*, popularmente conocido como "shiitake", han evidenciado su acción para reducir a la mitad la proliferación de células tumorales y para fortalecer el sistema inmunológico, este hongo tiene varios compuestos bioactivos como L-ergotioneina y el Lentinan que presentan una gran acción antioxidante y antiinflamatoria respectivamente (Baba et al, 2015). *Pleurotus ostreatus* debido a su contenido en polisacáridos, proteínas, ácidos orgánicos, vitaminas y minerales, también ha atraído la atención siendo reportado como antiinflamatorio, antioxidante, inmunomoduladora, antimicrobiano y antitumoral. Todas estas propiedades antes mencionadas exhibidas tanto por los extractos de las setas como por los componentes bioactivos aislados, refuerzan el interés en estas matrices naturales para aplicaciones cosméticas (Taofiq et al., 2016B).

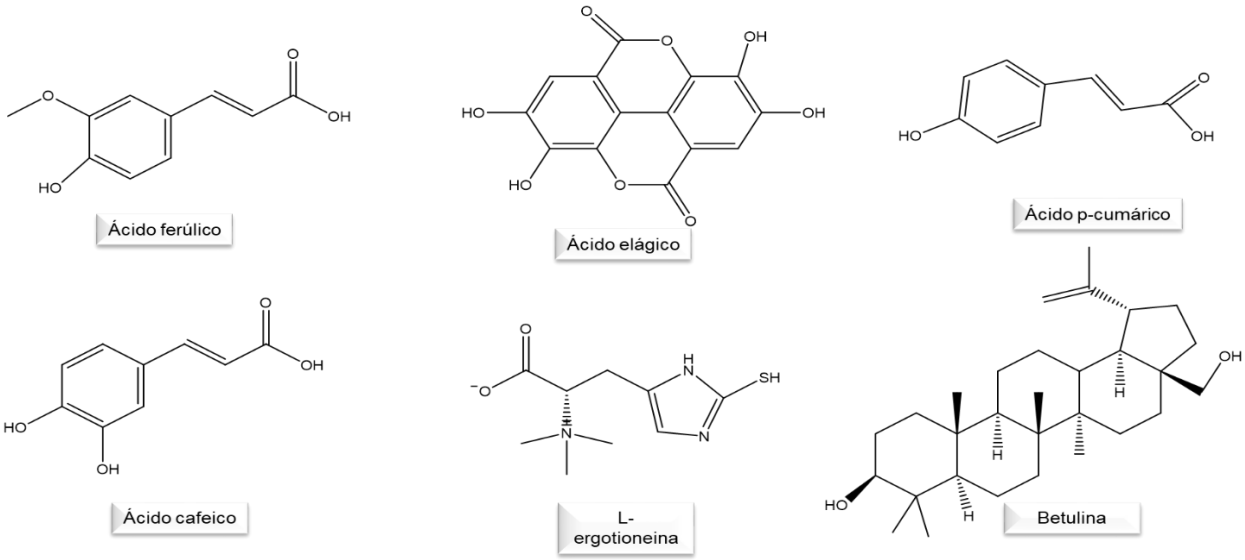
Algunos cosméticos a base de hongos ya se pueden encontrar en el mercado. Como ejemplos se tienen: *Aveeno Positively Ageless*, que contiene extracto de *Lentinula edodes* (www.aveeno.com) utilizado para mejorar la salud de la piel; Crema *Sekkisei* que contiene extracto de *Cordyceps sinensis* (www.coracosmetics.com), sus compuestos bioactivos fortalecen el sistema de defensa natural de la piel y suprimir la producción de melanina, corrigiendo así la hiperpigmentación; *Menard Embellir Refresh* contiene *Ganoderma lucidum* (www.menard-cosmetic.com) utilizado como una crema limpiadora y también como un eficiente producto antienvejecimiento para el cuidado de la piel (tabla 0-1) (Hyde et al.,2010).

A nivel industrial el Centro Científico Koltsovo, Rusia desarrolló la primera línea cosmética de hongos de acuerdo a su gran espectro de sustancias biológicamente activas y que la piel necesita, lo cual incluye lípidos, minerales, ácidos orgánicos, proteínas y una gran cantidad de vitaminas se estableció una línea de cremas con extracto de *Amanita muscaria* (Hyde et al., 2010). Otra de las empresas reconocidas como Johnson y Johnson bajo la marca Aveeno / activos naturales lanzó una nueva línea de productos para el cuidado de la piel llamado " Positivamente sin edad ". El producto contiene ingredientes activos de *Ganoderma lucidum* y *Lentinula edodes* con productos declarados anti-envejecimiento. Entre otros como Vitamega Cosmetics que es una línea base de champú a partir de *Agaricus subrufescens* y *Agaricus Brasilienses* permitiendo que el cabello permanezca hidratado por más tiempo, aportando más brillo, suavidad y movimiento al cabello, mientras que la crema hidratante renueva y revitaliza la piel (www.vitamegacosmetics.com). En la figura 3-3 se observan productos a partir de setas o extracto de hongos (Hyde et al.,2010).

***Figura 3-3**. Cosméticos a base de setas o sus extractos.*

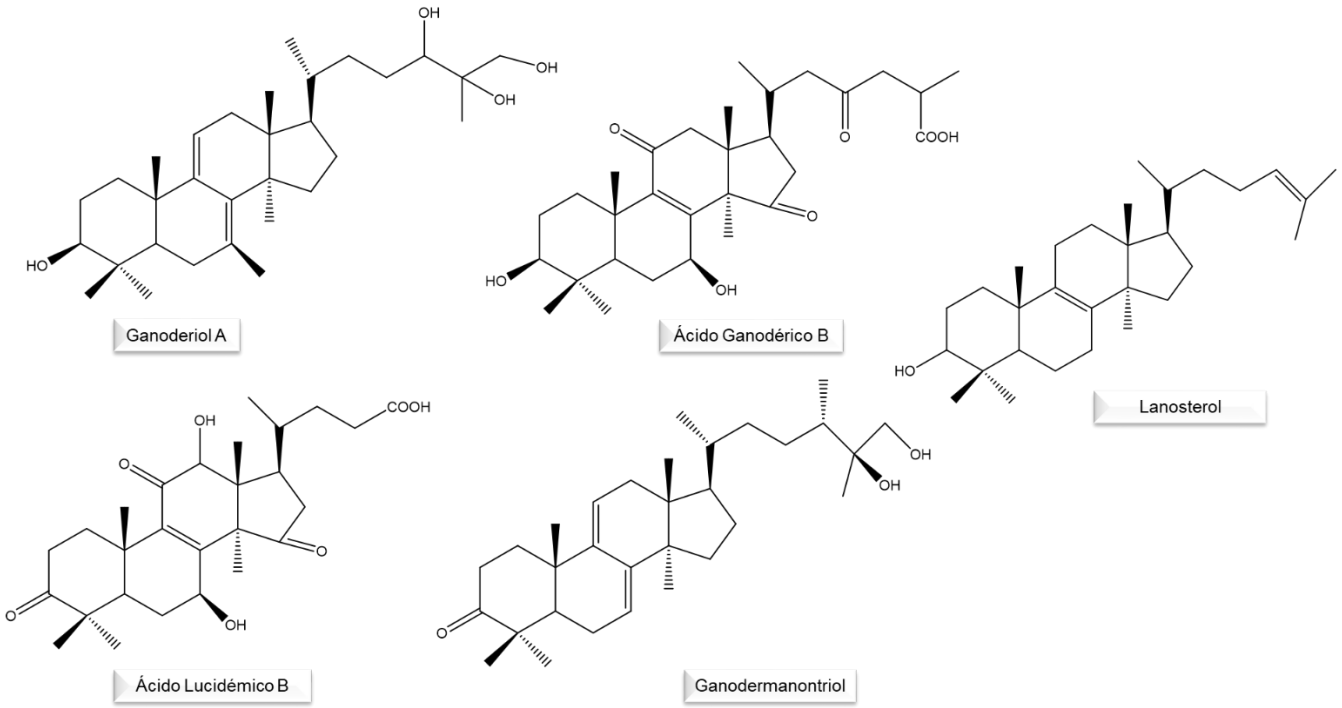
Los productos disponibles en el mercado a partir de los extractos de hongos se enfocan en las acciones de hidratación, antienvejecimiento, lifting y revitalización de la piel. Dentro de los bioactivos fúngicos empleados en formulaciones cosméticas se tienen los compuestos con estructura fenólica como los que se muestran en la figura 3-4, que se han agregado a cremas, lociones y sueros para ser empleados en despigmentación.

**Figura 3-4** . Ácidos fenólicos presentes en extractos metanólicos de macrohongos. (Taofiq et al., 2016)



Así mismo, una amplia gama de metabolitos terpenoidales como ácidos ganodéricos, ganoderales, ganoderoles (ganodermanondiol, ganodermanontriol), y lanostanos (Figura 3-5), aislados de *Ganoderma* spp exhiben actividades inmunomoduladoras y antiinfecciosas aplicables en los cosmeceúticos (Gao et al., 2003; Jeonget al.,2008).

**Figura 3-5** Compuestos de carácter terpenoidal aislados de *Ganoderma*




Los carotenoides (xantofilas y carotenos) son pigmentos orgánicos que se encuentran en muchos hongos, se utilizan ampliamente en cosméticos, especialmente en lociones solares. Aunado a los compuestos mencionados anteriormente se encuentra una gran variedad de polisacáridos fúngicos entre los que destaca el Lentinan constituyente de *Lentinula edodes,* compuesto activo incorporado en cremas que estimula el sistema inmunológico, fortaleciendo su capacidad para combatir infecciones (Bisen et al., 2010).

Para comprobar la efectividad de la incorporación de los extractos fúngicos en las cremas base, se monitoreó la presencia de ácidos fenólicos, ácido cinámico y ergosterol fue monitoreada por HPLC-PDA, concluyéndose que todos los compuestos objetivo eran estables cuando se incorporaban en la matriz (tabla 3-1). De hecho, se detectaron en casi la misma cantidad que se encontró inicialmente en los extractos. Fue posible cuantificar en las formulaciones cosmecéuticas finales un 85%-100% del contenido cuantificado en los

extractos antes de la incorporación**.** El resultado anterior permite ver el gran potencial que presentan estos organismos para ser empleados como ingredientes en la producción de cosmeceúticos (Taofiq et al., 2016B).

**Tabla 3-1.** Contenido de ácidos fenólicos y ergosterol en los extractos metanólicos de los hongos y en las formulaciones cosmecéuticas.

| **Ácidos Fenólicos (μg/g)** | **Extracto de Hongos** | | | **Formulaciones cosmecéuticas** | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ***A. bisporus*** | ***P.ostreatus*** | ***L.edodes*** | **crema *A.bisporus*** | **Crema *P.ostreatus*** | **Crema *L.edodes*** |
| **Ácido cinámico** | 90.06± 0.74$^{b}$ | 362.7±1.28$^{a}$ | 7.31±0.14$^{c}$ | 87.73±1.63$^{b}$ | 317.43±1.32$^{a}$ | 6.10±0.56$^{c}$ |
| **Acido p-hidroxibenzoico** | Nd | 157.78±4.13 | 83.05± 2.15 | nd | 138.88± 2.30 | 73.67±1.56 |
| **Ácido p-cumárico** | Nd | 63.74±0.15 | nd | nd | 53.16± 2.94 | nd |
| **Ácido protocatéquico** | Nd | nd | 52.45±0.38 | nd | nd | 39.85±1.53 |
| **Total (μg/g)** | 90.06± 0,74$^{c}$ | 584.24±3.01$^{a}$ | 142.81± 2.39 | 87.73± 1.63 | 509.47 ±3.93$^{a}$ | 119.61±2.54$^{b}$ |
| **Ergosterol (mg/g)** | 44.79±0.37$^{b}$ | 78.20±0.54 | 8.94 ± 0.04$^{c}$ | 45.43±1.38$^{b}$ | 71.62±0.29 | 8.60±0.25$^{c}$ |

nd — no detectado. En cada fila y dentro de cada grupo de muestras (extractos de hongos y formulaciones cosmecéuticas finales), letras diferentes significan diferencias estadísticas significativas ($p < 0,05$).

Así mismo, las formulaciones presentaron además de la actividad antioxidante propia de los compuestos fenólicos una muy buena actividad antibacteriana, lo que permitió determinar que los extractos de hongos también pueden actuar como conservantes en las formulaciones finales, lo que se constituye en un valor agregado que los macrohongos proporcionarían a la industria cosmeceútica.

Para mejor ilustración sobre la utilización de macrohongos en cosmeceúticos se presenta la tabla 3-2 que recoge los hasta ahora estudiados, junto con los compuestos bioactivos y sus bioaccionnes.

**Tabla 3-2.** Especies de macrohongos presentes en cosmeceúticos con sus correspondientes compuestos bioactivos y efectos medicinales y/o cosméticos.

| Especie | Partes usadas | Compuestos bioactivos | Efectos medicinales o cosméticos | Referencias |
|---|---|---|---|---|
| *Agarícus bisporus* | Cuerpo fructífero y micelio | Alcaloides Polisacáridos, polifenoles, aminoácidos, Saponinas y taninos | Antimicrobial, antiinflamatoria, antioxidante, anticancer | Palaciois et al., 2011; Taofiq et al., 2015; Wu et al., 2016 |
| *Agaricus blazai Murill* | Cuerpo fructífero | Polisacáridos | Anti cáncer, antiinflamatoria, inmunomoduladora, hipoglucémica, hepatoprotectora | Padilha et al., 2009; González et al., 2011; Lin et al., 2012; |
| *Auricularia auricula – judae* | Cuerpo fructífero | Polisacáridos, aminoácidos, Minerales | Antitumoral, anticoagulante Hipoglicemia, Hipocolesterolemia, antiinflamatoria, antioxidante, antiviral | Nguyen et al., 2012; Ohiri and Bassey, 2017 |
| *Coprinus comatus* | Cuerpo fructífero y micelio | Polisacáridos, alcaloides polifenoles, aminoácidos ácidos grasos | Antitumoral, antimicrobial, antiinflamatoria antioxidante, hipoglucémica hipocolesterolemia, anti-obesidad antiandrogénica | Wu et al., 2016b; Badalyan, 2016 |
| *Flammulina velutipes* | Cuerpo fructífero y micelio | Glicósidos | Antiinflamatoria Antioxidante | Wu et al., 2016b |
| *Ganoderma lucidum* | Cuerpo fructífero y micelio | Polisacáridos, polifenoles, aminoácidos, Saponinas y terpenoides | Anti cáncer, antioxidante, antiinflamatoria, hepatoprotectora, colágeno elasticidad, protección al cabello | Ferreira et al., 2015; Kan et al 2015; Wu et al., 2016b; Zhou, 2017 |
| *Grifola frondosa* | Cuerpo fructífero | Polisacáridos Glicósidos | anti cáncer, inmunomoduladora antiinflamatoria, antioxidante, hipoglucémica, | Wu et al., 2016b |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | hipocolesterolemia, anti-obesidad hipotensiva | |
| *Hericium erinaceus* | Cuerpo fructífero y micelio | Polisacáridos Triterpenos esteroides | Antiinflamatoria Anti oxidativa, inmunoestimulante Anti mutagénico hipoglucémico Anticarcinogenica, antidiabético cardioprotector hepatoprotectivo neuroprotectivo | Friedman, 2015 |
| *Hypsizygus marmoreus* | Cuerpo fructífero | glicósidos | Antiinflamatoria, antioxidante, antitumor, hipocolesterolemica | Nakamura, 2006; Wu et al., 2016b |
| *Lentinula edodes* | Cuerpo fructífero y micelio | Polisacáridos Flavonoides, polifenoles taninos, aminoácidos ergotioneina ergosterol | Antitumoral, inmunomoduladora, antimicrobial, antiinflamatoria, antioxidante, hidratante, anti-edad | Tepwong et al., 2011; Wu et al., 2016b |
| *Pleurotus ostreatus* | Cuerpo fructífero | Polisacáridos, alcaloides, polifenoles, saponinas | Antimicrobial, antiinflamatoria, antioxidante, antitumoral | Taofiq et al.,2015; Taofiq et al., 2016b; Wu et al., 2016b |
| *Pleurotus sajor-cajo* | Cuerpo fructífero | Polisacáridos, terpenos, ácidos fenólicos, esteroles, proteínas, ácidos orgánicos, tocoferoles | Antioxidante, antibacterial, citotóxica, antiinflamatoria, antiviral, antihipertensiva, antidiabética | Ademola and Odeniran, 2017; Finimundy et al., 2018 |
| *Polyporus Umbellatus* | Cuerpo fructífero, micelio, Esclerotia | Polisacáridos, glucanos, esteroides, ácidos grasos, fenólicos. | Antioxidante, diurética, antiinflamatoria, antitumoral, anti cáncer, inmunomoduladora, antiviral, antibacterial, anti- protozoal | Bandara et al., 2015 |
| *Schizophyllum Commune* | Cuerpo fructífero | Glucanos | Antimicrobial, antitumoral, inmunomoduladora antioxidante, | Wu et al., 2016b;; Chandrawanshi et al., 2017 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | anti-edad | |
| *Volvariella volvácea* | Cuerpo fructífero | Alcaloides, carbohidratos, proteínas, aminoácidos, taninos | Antimicrobial, antiinflamatoria, Antioxidante | Wu et al., 2016b |

Como se contempla de la tabla anterior hay numerosos productos de hongos que están siendo aprovechados en la elaboración de cosmecéuticos o nutricosméticos y que muchos productos potenciales aún no se han usado.

## 3.4 Actividades y/o efectos biológicos de macrohongos en el campo cosmecéutico

### 3.4.1 Actividad antioxidante

Numerosos estudios realizados sobre la actividad antioxidante de los hongos han demostrado su potencial para reducir el daño oxidativo del cuerpo humano debido a su alto contenido de compuestos antioxidantes como ácidos fenólicos, vitamina C y E, polisacáridos y glutatión (GSH). Ya se encuentran reportes en el campo de los cosmecéuticos para hongos como *Pleurotus eryngii, Pleurotus ostreatus, Grifola frondosa, que* exhiben altas concentraciones de L- ergotioneína, derivado tiourea de la histidina que podría reducir la oxidación a la membrana mitocondrial (Dubost et al., 2006) y en particular *Agaricus bisporus* tienen 12 veces más L-ergotioneína que el germen de trigo, constituyéndose en una posible fuente de este bioactivo (Corey et al. 2009).

Un hongo que ha recibido mucha atención es *Lentinula edodes,* ya que es un inductor del glutatión peroxidasa (GPx) y la superoxidasa dismutasa (SOD) dos enzimas antioxidantes conocidas en revertir la fibrosis mediante la reversión de los miofibroblastos a fibroblasto, protegiendo la piel del daño oxidativo con una gran capacidad de eliminar radicales libres (Puttaraju et al., 2006; Cheung et al., 2003). Igualmente, *Coprinus comatus* fue reportado como un hongo comestible rico en tocoferoles (vitamina E), mientras que *Calocybe gambosa* es rico en ácido ascórbico (vitamina C), metabolitos que presentan actividad antioxidante. La tabla 3-3 proporciona una visión más completa de los hongos poseedores de dicha bioacción.

**Tabla 3-3.** Hongos reportados con potencial en Actividad Antioxidante

| Hongo | Compuestos Bioactivos | Función/ Efecto | corey 2 |
|---|---|---|---|
| *Agaricus bisporus* | Ácidos: cafeico, clorogenico, cinámico, ferulico, galico, p-hidroxibenzoico, cumarico, protocatequico | Contra el estrés oxidativo | Gąsecka et al.,2018 |
| *Boletus edulis* | Ergotioneina Glutationa | Estrés antioxidante con sistemas de defensa celular | Kalaras et al., 2017 |
| *Cyclocybe aegerita* | Ergotioneina Glutationa | Estrés antioxidante con sistemas de defensa celular | Kalaras et al., 2017 |
| *Grifola frondosa* | B-glucanos, ácido galico, acido tánico | Estrés antioxidante | Shin & Lee., 2014 |
| *Inonotus sanghuang* | Ácido clorogénico, Icarisido II, Isorhamnetina, Quercetina, Rutina | Actividad de eliminación de radicales | Liu et al., 2017 |
| *Pleurotus eryngii* | Ácido cinámico, ergosterol, ácido p-cumárico, ácido p-hidroxifenilacético | Estrés antioxidante | Souilem la at., 2017 |
| *Rugiboletus extremiorientalis* | Ácido gálico Catequina, Ácido protocatequiico | Estrés antioxidante | Ferreira et al., 2020 |
| *Sarcodon leucopus* | Sarcoviolín β Episarcoviolín β | Actividad de eliminación de radicales ($IC_{50}$ 26 y 12 µM) | Ma et al., 2014 |
| *Suillus bellinii* | Ácido cinámico, ergosterol, ácido p-hidroxifenilacético, ácido protocatequico | Estrés antioxidante | Souilem la at., 2017 |
| *Tylopilus ballouii* | Fucogalactomanano | Inhibición de superóxido y radicales hidroxilos | Lima et al.,2016 |

## 3.4.2 Actividad antiinflamatoria

La inflamación es una respuesta fisiológica a una lesión, generalmente manifestada por pérdida de función y dolor, calor, enrojecimiento e hinchazón. La sobreproducción de mediadores inflamatorios como interleucinas (IL 1_, IL-6, IL-8), factor de necrosis tumoral (TNF-), factor nuclear-_B (NF-_B), molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), ciclooxigenasa-2 de tipo inducible (COX-2), prostaglandina E2 (PGE2),5-lipoxigenasa (5-LOX) y óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) puede conducir a enfermedades inflamatorias

y cáncer. El mecanismo antiinflamatorio se centra en reducir la liberación de estos mediadores inflamatorios como interleucinas (IL 1, IL-6, IL-8), factor de necrosis tumoral (TNF-), factor nuclear-B (NF-B), ciclooxigenasa-2 (COX-2), óxido nítrico sintasa (iNOS) y prostaglandinak E2 (PGE2). Dado que el empleo de los compuestos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) puede causar sangrado gastrointestinal y úlceras a largo plazo (Taofiq et al., 2016b; Sevinsky, Stewart & Harirforoosh.,2017) el encontrar inhibidores naturales de uno o dos pasos en la vía NF-_B es crucial en la prevención de la inflamación (Taofiq et al., 2016b)

El uso de componentes naturales antiinflamatorios proporciona una mejor alternativa para la terapia inflamatoria. Dentro de los hongos algunos como *Agaricus bisporus, Phellinus linteus, Antrodia camphorata, especies de Cordyceps, especies de Pleurotus y Ganoderma lucidum*, se han estudiado ampliamente por sus propiedades antiinflamatorias, reportándose que los bioactivos responsables de esta actividad son polisacáridos, terpenos y derivados fenólicos (Taofiq et al., 2016c).

En estudios puntuales realizados sobre los factores inflamatorios el hongo *Echinodontium tinctorium*, cuyos bioactivos predominates son β-glucanos, exhibió la capacidad de inhibir el TNF-α y el óxido nítrico (NO), al igual que compuestos extraídos de *Agaricus subrufescens que* también mostraron actividad antiinflamatoria al reducir el nivel de TNF-α, (Tontowiputro et al., 2018). Así mismo, se ha reportado que el género *Grifola* contiene polisacáridos bioactivos denominados GFP. En evaluaciones realizadas se evidenció que el tratamiento con ellos suprime la lesión cutánea y al ser administrados junto con dexametasona (fármaco antiinflamatorio), se observó un efecto sinérgico en la lesión cutánea (Park et al., 2015). Otros hongos reportados con actividad antiinflamatoria se observan en la tabla 3-4.

**Tabla 3-4**. Hongos reportados con actividad antiinflamatoria comprobada

| Hongo | Compuestos bioactivos | Función / Efecto | Referencia |
|---|---|---|---|
| *Amanita muscaria* | β-D-glucano, fucomanogalactano | Inhibir el dolor inflamatorio | Ruthes et al., 2013 |
| *Caripia montagnei* | Glucano | Inhibición de la producción de óxido nítrico | Queiroz et al., 2010 |
| *Cyathus africanus* | Neociatina | Inhibición de la producción de óxido nítrico y expresión inducible de la proteína óxido nítrico sintasa | Wei et al., 2018 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| *Ganoderma lingzhi* | Triterpeno | Secreción suprimida de mediadores inflamatorios | Dudhgaonkar, Thyagarajan, & Sliva, 2009. |
| *Grifola gargal* | Ergotioneina | Activación mediada por TNF-α suprimida de (NFxB) | Ito et al., 2011 |
| *Macrolepiota procena* | Triterpenoides de lanostano | Inhibición de la producción de óxido nítrico | Chen et al., 2018 |
| *Phellinius igniarius* | Nepetidina<br>Ácido Betulico | Inhibir el factor nuclear Xb (NFxB) | Jian et al., 2018 |
| *Pholiota nameko* | β-D-glucano | Inhibir el dolor inflamatorio | Abreu et al., 2019 |
| *Tylopilus ballonii* | Fucogalactomanano | Inhibición de COX (Ciclooxigenasas) | Lima et al.,2016 |

### 3.4.3 Actividad antimicrobiana

La microflora cutánea su densidad y distribución dependen de la edad, la naturaleza de la piel, actividades diarias y factores ambientales como temperatura, secreción de sebo, humedad y exposición al sol (Elsner, 2006). De acuerdo a la presencia de estos microorganismos pueden aparecer infecciones, trastornos en la piel o enfermedades inflamatorias como dermatitis atópica, impétigo, foliculitis, dermatitis seborreica, forúnculo, celulitis, erisipela (Alsterholm et al., 2010). La dermatitis atópica es causada por estafilococos o bacterias estreptocócicas tales como *Staphylococcus aureus* y la presencia de estos microorganismos tienden a empeorar el estado de la enfermedad (Salah y Faergemann, 2014). Las industrias cosméticas están en la búsqueda constante de compuestos bioactivos interesantes de origen natural para reemplazar los agentes antimicrobianos sintéticos, ya que estos microorganismos también desarrollan resistencia contra los antimicrobianos tópicos convencionales (Ribeiro et al., 2015).

Diversas investigaciones se han realizado sobre el potencial antimicrobiano de los hongos, y de sus compuestos bioactivos responsables (Alves et al. 2012). Estudios de la actividad antimicrobiana de compuestos fenólicos aislados de hongos silvestres reportan que los ácidos 2,4-dihidroxibenzoico, vainillico y cumaricos son los responsables de la acción antimicrobiana frente a bacterias tanto Gram - positivas como Gram - negativas, siendo *Lentinula edodes* la especie más interesante, seguida de las especies del género *Boletus, Ganoderma* y *Lepista.* Otros compuestos fenólicos como, ácidos ferúlicos, cafeico, elágico,

clorogénico y siríngico también mostraron resultados interesantes al interferir con la membrana celular y la pared celular del patógeno invasor provocando su muerte (Ribeiro et al., 2015; Alves et al., 2012). La tabla 3-5 presenta, a modo de ejemplo, algunos de los hongos estudiados junto con los efectos exhibidos por ellos, así como los compuestos responsables de la bioacción.

**Tabla 3-5**. Hongos reportados con potencial antimicrobiano, efectos y bioacivos.

| **Hongo** | **Compuestos bioactivos** | **Función / Efecto** | **Referencia** |
|---|---|---|---|
| *Auricularia sp* | Quitosano | Efecto inhibitorio contra *Staphylococus aureus (MIC:125 µg/ml)* | Chang et al., 2019 |
| *Inonotus andersonii*<br><br>*Inonotus clemensiae* | Hispidina | Efecto inhibitorio contra *Propionobacterium acnés y S. aureus (MIC:100* y *25 µg/ml* respectivamente) | Tamrakar et al., 2017 |
| *Pleurotus sajor-caju* | 12kDa ribonucleasa | Efecto inhibitorio contra *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens y S. aureus (*$IC_{50}$*:51,186* y *84 µg/ml* respectivamente) | Ngai, & Ng., 2004 |
| *Volvariella bombycina* | Isodeoxihelicobasi-dina | Efecto inhibitorio contra *S. aureus* , resistente a meticilina y quinolina, *Bacillus subtilis, staphylococus epidermis* y *streptococus mutans* (MIC evaluado de 3.1-1.24 *µg/ml)* | Xu et al., 2009 |

## 3.4.4 Actividad anti-tirosinasa

La pigmentación de la piel, ojos y cabello se genera a partir de las células de los melanocitos que producen melanina y son activadas por la tirosinasa (Hyde et al., 2010). La sobreproducción de la melanina puede provocar manchas, de coloración de marrón a gris o pecas, las cuales aparecen por la acción de la radiación ultravioleta que estimula la actividad de la enzima tirosinasa, y asi mismo la biosíntesis de melanina. La mayoría de los tratamientos cosméticos para blanquear la piel se basan en la reducción de la producción de melanina inhibiendo la tirosinasa, seguida del empleo de exfoliantes (Hyde et al, 2010).

Diversos compuestos bioactivos naturales aislados de plantas especialmente compuestos fenólicos como el resveratrol, la arbutina, ácido elágico y ácido gentísico, presentan actividad anti-tirosinasa, siendo el mecanismo de esta acción la capacidad de inhibir uno o más pasos en la vía melanogénica (Ali & Hadi, 2015). Igualmente, los hongos presentan actividad inhibidora de la tirosinasa. Tal es el caso de *Agaricus bisporus, Agaricus hortensis*, *Ganoderma spp, Flammulina velutipes, Pleurotus spp* y *Phellinus baumii*, entre otros (tabla 3-6). En el caso de *Flammulina velutipes* el micelio cultivado en glucosa muestran actividad anti-tirosinasa (Kim et al.,2011).

Otro ejemplo son los estudios realizados con *Inonotus obliquus* sobre la actividad inhibitoria de la tirosinasa a partir de sus extractos en éter de petróleo y n-butanol a 10 Mg/mL los cuales mostraron un valor $IC_{50}$ de 3,81 y 6,32 mg/ml, respectivamente, siendo los bioactivos responsables de la actividad la betulina y el ácido trametenólico, compuestos que presentaron la capacidad de reducir la melanina (Yan et al., 2014).

**Tabla 3-6.** Hongos reportados con potencial anti-tirosinasa, efectos y bioactivos

| Hongo | Bioactivos | Función/Efecto | Referencia |
|---|---|---|---|
| *Agaricus bisporus* | 2-Amino-3H-fenoxazin-3-ona | Concentraciones de 0,5 M, 1 M y 2 M se presentó inhibición en la producción de melanina en un 80%, 54,1% y 39,4%, respectivamente | Miyake et al. (2010) |
| *Coriolus versicolor* | Extracto | A 10 mg/mL, inhibió la actividad de tirosinasa hasta 26,3 ± 8,3% | Park et al., 2015b |
| *Ganoderma lucidum* | Extracto | A 1 mg/mL, el extracto inhibió la actividad tirosinasa hasta el 80% | Chien et al., 2008 |
| *Lentinus edodes* | Extracto | Extractos acetónico, metanólico y acuoso de 0.125–1.0 mg/mL, inhibieron la enzima tirosinasa por 11.94–54.22, 15.12–54.61 y 3.09–47.32%respectivamente | Yoon et al., 2011b |
| *Pleurotus citrinopileatus* | Extracto | Extractos de 100 g/mL en n-butanol, n-hexano y acetato de etilo produjeron inhibición de tirosinasa en 41,0, 27,4 y 28,8% Respectivamente | Meng et al.,2011 |
| *Pleurotus ferulae* | Extracto | Extractos de 0.125–1.0 mg/mL, en acetona, metanol y agua caliente inhibieron la enzima tirosinasa en 19.81–60.10%, 13.12–59.87% y 15,92–55,07% respectivamente | Alam et al., 2012 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| *Pleurotus nebrodensis* | Extracto | Extractos de 0.125–1.0 mg/mL, en acetona, metanol y agua caliente mostraron 2.57–55.76, 11,54–51,54 y 6,52–50,96 % de inhibición tirosinasa | Alam et al.,2011 |
| *Pleurotus ostreatus* | Extracto | Extractos de 0.125–1.0 mg/mL, en acetona, metanol y agua caliente inhibieron la actividad de la tirosinasa por 11.37–52.05%, 11.36–59.56%, y 9,60–49,60% respectivamente | Alam et al, 2010 |

## 3.4.5 Actividad Anti-hialuronidasa

El envejecimiento de la piel se evidencia a través de la formación de arrugas siendo causada por la pérdida de proteína estructural (colágeno tipo I) en la capa dérmica de la piel (Lupo,2007). La matriz extracelular de la piel preserva la integridad del soporte mecánico y estructural, por lo que su degradación por la elastasa (metaloproteinasa), juega un papel vital en el envejecimiento de la piel y la inhibición o reparación de la formación de arrugas (Muiznieks y Keeley, 2013).

El ácido hialurónico (HA) es un componente importante de la matriz extracelular que ayuda a hidratar, reparar, rejuvenecer, aumentar la viscosidad y reducir la permeabilidad del líquido extracelular (Saranraj y Naidu, 2013). La enzima hialuronidasa degrada este componente permitiéndo la permeabilización de la matriz extracelular y favoreciendo procesos de remodelación tisular, por lo tanto, encontrar un agente natural con actividad antihialuronidasa puede contribuir al descubrimiento de un importante agente antiarrugas para proteger el tejido conectivo (Taofiq et al., 2016a). Algunos hongos han demostrado actividad antihialuronidasa como *Pleurotus tuber-regium*, *Trametes lactinea, Pleurotus citrinopileatus.* (Taofiq et al., 2016a). En la tabla 3-7 se presentan los porcentajes de inhibición de la hialuronidasa presentados por los extractos de los hongos antes mencionados.

**Tabla 3-7.** Actividad Anti-hialuronidasa presentada por extractos y /o bioactivos de macrohongos

| Hongo | Bioactivos | Función/Fuente | Referencia |
|---|---|---|---|
| *Pleurotus citrinopileatus* | Extracto | A 2,0, 1,1 y 4,1 mg/ml, de extracto inhibió la actividad de la hialuronidasa en 9,7%, 10,8% y 25,4% respectivamente | Meng et al., 2011 |
| *Trametes lactinea* | Extracto | Extractos acuoso y acetónico inhibieron la actividad hialuronidasa en un 88,6 ± 0,11% y 88,3 ± 0,14% respectivamente | Yahaya & Din 2012 |
| *Neolentinus lepideus* | Lepidepirona | Inhibidor de hialuronidasa ($IC_{50}$ 3.3 mM) | Hosoe et al., 2007 |

## 3.4.6 Actividad anti-colagenasa- y antielastasa

La elastina es una proteína de la matrix extracelular que proporciona principalmente la elasticidad de los tejidos conectivos como son los cartílagos, ligamentos, pulmón, aorta y piel. Por otro lado, la elastasa es una metaloproteina capaz de degradar la elastina provocando un daño a las fibras elásticas, disminuyendo así la elasticidad de la piel y favoreciendo la formación de arrugas (Onar et al., 2012). Así mismo, el colágeno es uno de los componentes más importantes de la matriz extracelular de la piel, encargado de la flexibilidad, elasticidad y fuerza como tal y su degradación es responsable del proceso de envejecimiento (Piwowarski et al.,2011). Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) son inducidas por la degradación de la elastina y colágeno asociadas con algunas condiciones patológicas y fisiológicas como enfermedades vasculares, carcinogénesis, inflamatorias, cicatrización y reabsorción ósea, entre otras (Ferrranti-Ramos et al., 2017). Estos procesos se pueden retardar o disminuír con el empleo de compuestos con actividad anti-colagenasa y anti-elastasa.

La exploración de los hongos en este campo ha puesto de manifiesto que estos organismos biosintetizan metabolitos promisorios para inhibir la actividad de la elastasa y la colagenasa (tabla 3-8). Tal es el caso del extracto del micelio de *Tricholoma matsutake* el cual disminuyó significativamente la actividad elastasa, de una manera dependiente de la dosis y redujo

los niveles de MMP (Kim et al., 2014). En cuanto al extracto de micelio de *Grifola frondosa* y a un exopolisacarido aislado de este, exhibieron actividad anti-colagenasa, presentando inhibición en el nivel de expresión de MMP en fibroblastos dérmicos humanos irradiados por UVA entre un 20 y 40%. Adicionalmente, el extracto originó un aumento del 53% en la biosíntesis de colágeno (Kim et al., 2007).

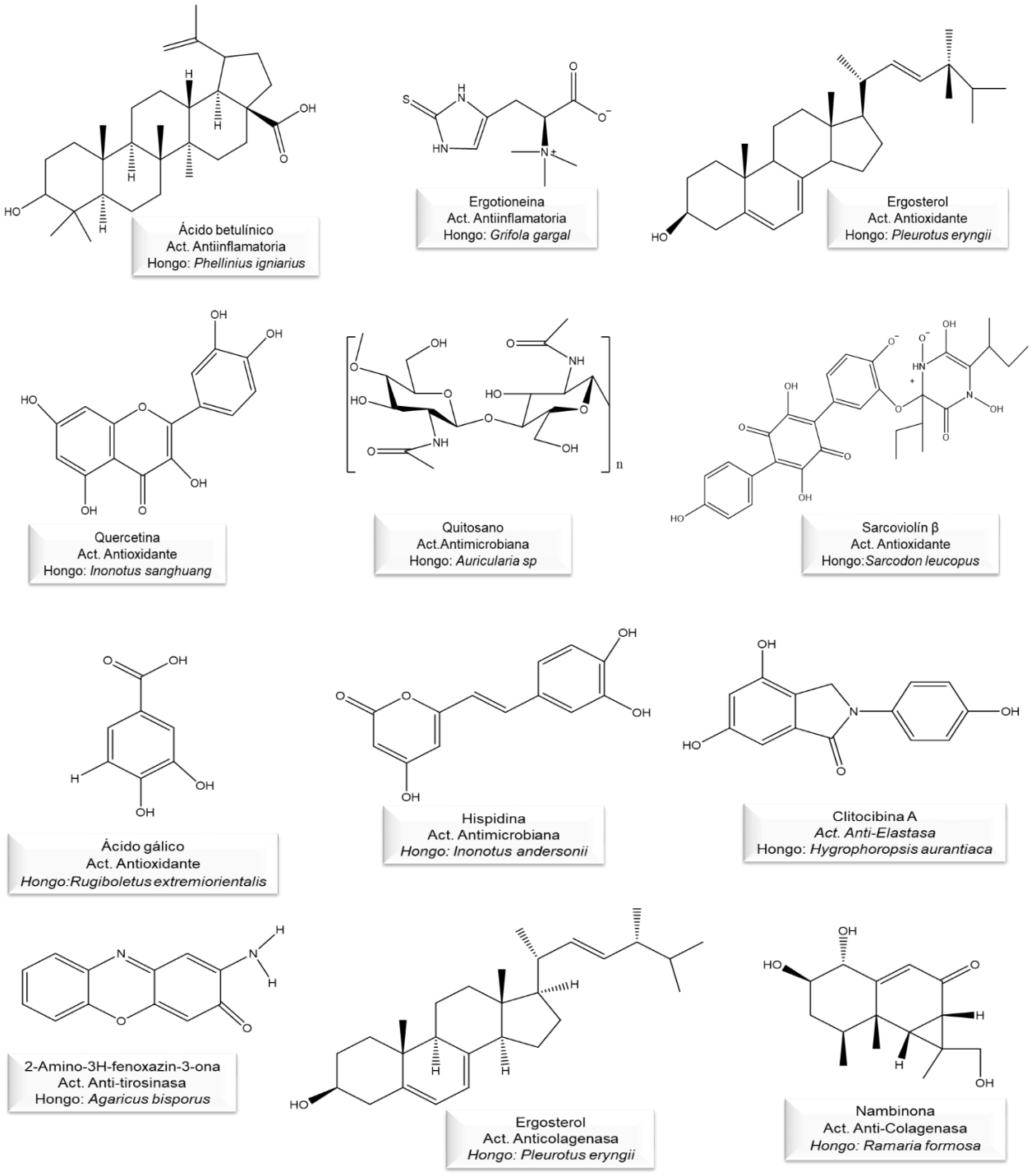
En cuanto a productos al mercado el gel Instant De-Puff Eye, producto antienvejecimiento que se encarga de mejorar la superficie de la piel y aumentar el nivel de elastina en la piel necesario para prevenir las arrugas, fue reformulado con *Agaricus bisporus L* (Hyde, et al., 2010).

**Tabla 3-8**. Hongos reportados con potencial actividad anti-colagensa anti-elastasa

| Hongo | Bioactivos | Función /Fuente | Referencia |
|---|---|---|---|
| **Actividad Anti-colagenasa** | | | |
| *Lacaria amethystina* | Lacaridionas A y B | Inhibidor de colagenasa ($IC_{50}$ = 7,2 y 5,7 µg/ml, respectivamente | Berg el al.,2000 |
| *Grifola frondosa* | Exopolisacarido | A 250 g/mL, disminuyó la expresión de ARNm de MMP-1 en un 61,1 % | Bae et al., 2005 |
| *Pleurotus eryngii* | Ergosterol, acido nicotínico, pleurona, (24E)-acido 3βhidroxicucurbita-5,24-dieno-26-oico | Inhibidor HNE en los cuatro bioactivos el ($IC_{50}$ = 49.4 , 100, 61,5 y 59,1 µg/ml, respectivamente) | Lee et al., 2011 |
| *Ramaria formosa* | Axinisona A, ent-Aristolona,Nambinona A, Ramarina A, Ramarina B | HNE fue inhibida entre un 30-35% en 100 µM en general. | Kim et al 2015 |
| *Volvariella bombycina* | Isodeoxihelicobasidina | Inhibidor de HNE ($IC_{50}$ = 9,0 µM) | Xu et al.,2009 |
| **Actividad anti-elastasa** | | | |
| *Tricholoma matsutake* | Extracto | Actividad de elastasa inhibida en 81,4 ± 3,92% | Kim et al.,2014 |
| *Hygrophoropsis aurantiaca* | Clitocibina A | La actividad de elastasa ha disminuido un 8,31% significativamente la actividad de metaloproteinasa-1 de matriz en un 33,9% | Lee.,2017 |

En la figura 3-6 se observa diferentes estructuras químicas de los compuestos aislados de hongos macromicetos, que a su vez han sido reportadas con diferentes actividades biológicas con potencial aplicación en cosmeceuticos y nutricosmeceuticos.

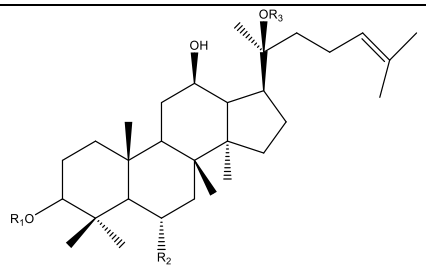
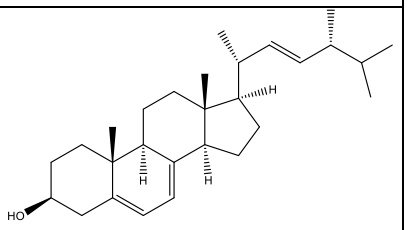
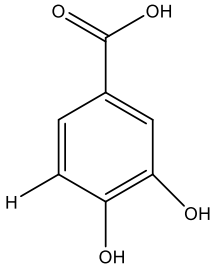
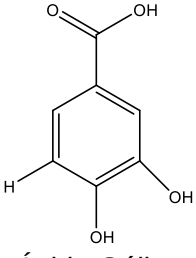
**Figura 3-6**. Recopilación de algunos bioactivos de macrohongos con potencial aplicación en cosmeceútica y sus estructuras

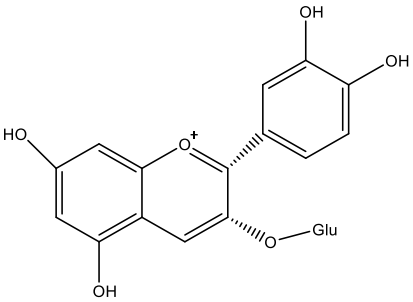
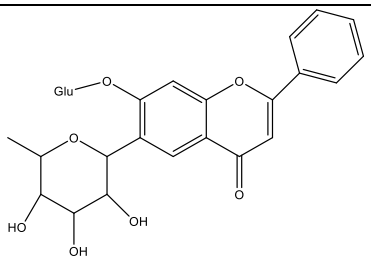
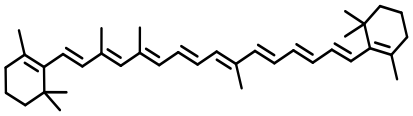
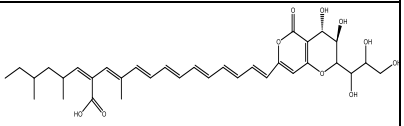
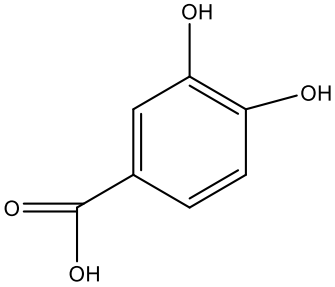
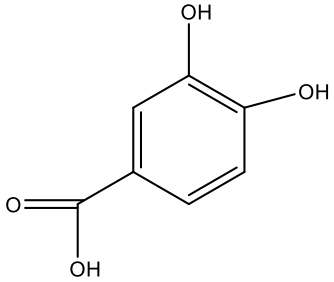
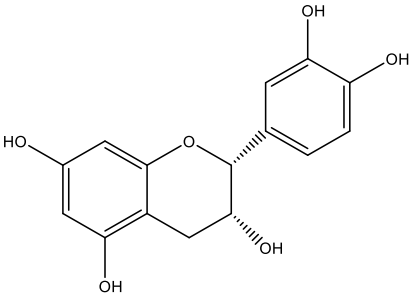
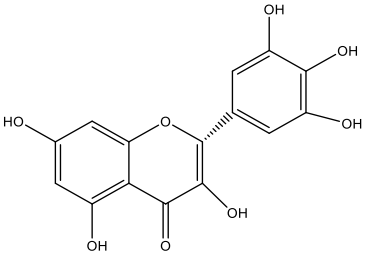
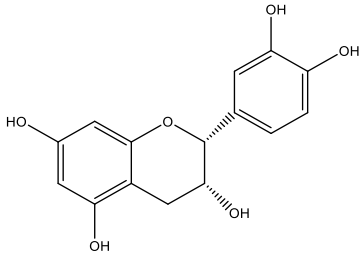


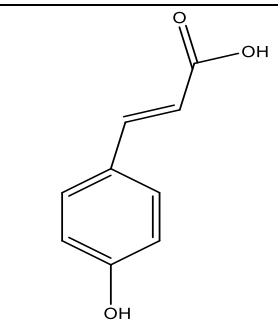
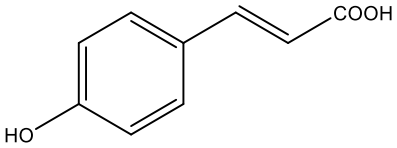
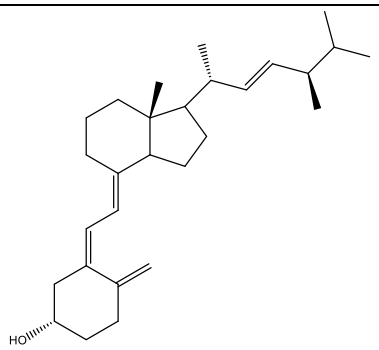
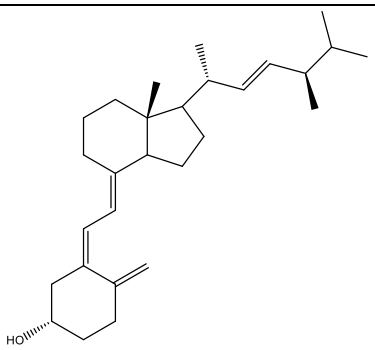
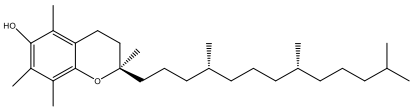
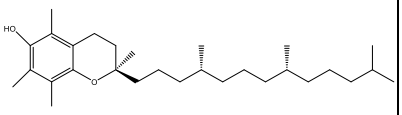
## 3.5 Comparación de bioactivos entre especies vegetales y fúngicas presentes en la biocosmética

El uso de compuestos bioactivos de origen vegetal para productos cosmeceuticos ha demostrado un gran avance en la industria cosmética. Sin embargo, de lo referido anteriormente sobre los macrohongos y sus bioactivos se evidencia una similitud estructural de algunos compuestos provenientes de macrohongos presentados en la tabla 3-9 (Taofiq et al., 2016b;Wu et al ., 2016b; Chien et al., 2018; Reis et al., 2012; Palacios et al., 2011 ; Mapari et al., 2010), que si bien aún no se han empleado como ingredientes en formulaciones biocosméticas, su similitud en relación a los bioactivos aislados de especies vegetales y su empleo como bioingredientes en cosmeceúticos y nutricosmeceúticos, permite visualizar el gran potencial que en este campo pueden exhibir los macromicetos.

**Tabla 3-9**. Ejemplos de compuestos aislados de plantas con aplicación en cosmeceútica y su similitud estructural con compuestos extraidos de hongos

| PLANTA | COMPUESTO | HONGO | COMPUESTO |
|---|---|---|---|
| *Kaempferia pandurata Roxb*. (Zingiberaceae) |  Ginsenosido | *Agaricus bisporus*<br>*Pleurotus eryngi*<br>*Boletus edulis*<br>*Pleurotus ostreatus*<br>*Lentínula Edodes*<br>*Ganoderma lucidum*<br>*Ganoderma australe* |  Ergosterol |
| *Camellia japonica L.* (Theaceae) |  Ácido Gálico | *Agaricus bisporus*<br>*Pleurotus eryngii*<br>*Boletus edulis*<br>*Pleurotus ostreatus* |  Ácido Gálico |

| | | | |
|---|---|---|---|
| *Panax ginseng L.* (Araliaceae*)* |  Cianidin-3-glucosido | *Lentínula edodes* |  7-O-β-D-glucopiranosil-6-fucopiranosicrisina |
| *Magnolia ovovata Thunb.* (Magnoliaceae) |  β-caroteno | *Epicoccum nigrum* |  Orevactaeno |
| *Prunus domestica L (Rosaceae)* |  Ácido protocatecuico | *Ganoderma lingzhi Rugiboletus extremiorientalis Suillus bellinii* |  Ácido protocatecuico |
| *Astragalus membranaceus (Fisch.) Bunge* (Fabaceae) |  Catequina | *Agaricus bisporus Pleurotus eryngi Boletus edulis Pleurotus ostreatus* |  Miricetina  Catequina |

| | | | |
|---|---|---|---|
| *Camellia sinensis L.* (Theaceae) |  Ácido 4-hidroxicinamico | *Agaricus bisporus* *Pleurotus eryngii* *Pleurotus ostreatus* |  Ácido p-cumarico |
| *Medicago sativa* (Fabaceae) |  Ergocalciferol | *Agaricus bisporus* *Lentinula edodes* *Pleurotus eryngii* *Pleurotus ostreatus* |  Ergocalciferol |
| *Pinus Caribaea* (pinaceae) |  α-Tocoferol | *Neolentinus lepideus* *Grifola frondosa* *Coprinus comatus* |  α-Tocoferol |

## 3.6 Potencial de los macrohongos nativos en el campo de la cosmeceútica y nutricosmecéutica

Con base en todo lo que se ha mostrado hasta este momento en la presente monografía, se hace evidente que los macrohongos son efectivamente una fuente alternativa de bioactivos, la cual ha sido poco explotada en lo referente a la industria cosmeceútica y/o nutricosmeceútica, ya que las temáticas enfocadas en los usos industriales de los hongos se centran en hongos comestibles, sustancias bioactivas de hongos (empleo en farmacoterapia), biotecnología de hongos, pigmentos fúngicos y uso tradicional (etnomedicina).

Si bien las plantas llevan el liderazgo en cuanto a su empleo como materia prima para la obtención de ingredientes con aplicación en la elaboración de biocosméticos, el empleo de

las mismas como productoras de los compuestos de intéres, presenta algunos inconvenientes en lo relacionado a la sostenibilidad del proceso.

En estudio realizado por Rojas, T. et al, en 2020, el cual forma parte del proyecto Plantas y Hongos Útiles de Colombia (UPFC), liderado por el Real Jardín Botánico de Kew, en colaboración con el Instituto de Investigación de Recursos Biológicos Alexander von Humboldt se indica que, de acuerdo con ONUDI (Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial), los alimentos y las medicinas representan alrededor del 75% del mercado de los productores de ingredientes naturales, frente al 13% del mercado de cosméticos. En esta publicación se afirma que, a nivel mundial, los ingredientes naturales en su gran mayoría son empleados en la industria cosmética. Específicamente, el 1.1% de la producción mundial de ingredientes naturales se emplea en productos de belleza y cuidado de la piel.

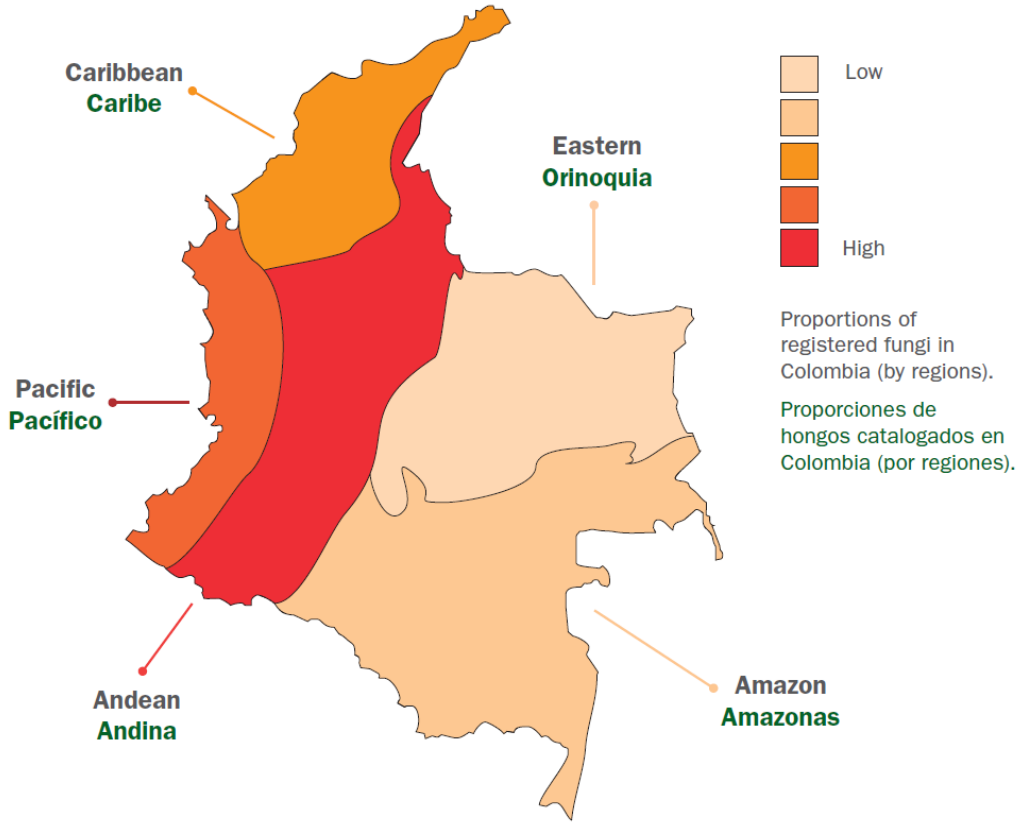
Alemania es el líder europeo en cosmética natural: comprende un mercado de 1.3 billones de euros (35% del total europeo). Además, este segmento comprende casi el 10% de las ventas totales de cosméticos en este país. A su vez, Francia es el segundo mercado más grande de cosméticos naturales en Europa, valorado en 720 millones de euros. El mercado en este país se caracteriza por incluir gran cantidad de marcas, más de cien, con énfasis en el abastecimiento de materias primas en países en vía de desarrollo (Rojas et al, 2022).

Las empresas de cosmética a nivel mundial tienen como uno de sus principales objetivos el desarrollar productos con ingredientes naturales que hayan sido producidos con prácticas ambientalmente sostenibles y responsables con un bajo impacto ambiental, así como proporcionar beneficios sociales (CBI., 2020). La gran mayoría de multinacionales en el sector cosmético han implementado programas de sostenibilidad, mediante el establecimiento de metas ambiciosas direccionadas a reducir los impactos ambientales, para ser más eficientes en el uso de los recursos. Es en este punto donde toma gran importancia el iniciar el estudio sobre el potencial de bioprospección de los macrohongos nativos colombianos, que cumplirían muy bien con las metas antes indicadas, ya que mediante el cultivo biotecnológico de ellos se evitaría daños medioambientales, en contraste con lo que presentarían las plantas, a mediano y largo plazo, cuya explotación puede llevar a la deforestación. Así mismo, se contaría con una producción continua y un contenido de bioactivos mucho más uniforme que el proporcionado por los vegetales.

Colombia se caracteriza por ser uno de los países en el mundo con mayor diversidad biológica en todo tipo de taxones naturales como poblaciones, comunidades, ecosistemas y especies (Rangel, 2005; Betancur-Vargas Perez-Osorno, 2016).

Debido a su posición geográfica, su historia geológica y la diversidad vegetal, se puede esperar una alta diversidad micológica para Colombia. Hasta ahora, aunque el territorio está poco explorado, 189 (15,25%) especies han sido descritas como nuevas (3 pertenecientes a Ascomycota y 186 a Basidiomycota): 110 nuevas especies (98 de Agaricales, 9 de Russulales, 3 de Boletales y 1 de Cantharellales) fueron descritas por Rolf Singer; 24 nuevas especies (20 de Agaricales y 4 de Boletales) fueron descritas por Roy Halling; 13 nuevas especies, todas Psilocybe (Agaricales), han sido descritas por Gastón Guzmán; 9 nuevas especies de Agaricales y 1 de Gomphales de Ana E. Franco-Molano y 12 nuevas especies de Leif Ryvarden (2 de Hymenochaetales y 3 de Polyporales) (Vasco & Franco, 2013). En la figura 3-7 se aprecia la distribución geográfica por regiones de los hongos en Colombia.

**Figura 3-7**. Distribución de hongos por regiones en Colombia (Tomado de ColFungi - Kew Gardens. https://www.kew.org)



Cabe resaltar que, el número de filos, clases y órdenes de hongos supera al número de las plantas colombianas. En cambio, el número de familias, es aproximadamente el mismo, mientras que el número de géneros (aproximadamente la mitad) y especies (alrededor de una cuarta parte) es mucho menor. Se puede estimar que el número de hongos colombianos podría estar alrededor de 300.000, representando el 9% de la diversidad mundial (Gaya et al., 2021).

En cuanto especies de hongos Macromicetos se registra un total de 1353 especies, las cuales están distribuidas en 24 órdenes, 96 familias, 418 géneros, 21 variedades y cuatro formas (tabla 3-10) (asco & Franco, 2013).

**Tabla 3-10.** Distribución de los macromicetos por Orden y Familia

| ***Taxon*** | **Total especie por taxón** | **Taxon** | **Total especie por taxón** |
|---|---|---|---|
| **ASCOMYCOTA** | **181** | *Hygrophoraceae* | 20 |
| ***Coniochaetales*** | **1** | *Inocybaceae* | 5 |
| *Coniochaeaceae* | 1 | *Lycoperdaceae* | 12 |
| ***Eurotiales*** | 2 | *Marasmiaceae* | 177 |
| *Elaphomycetaceae* | 1 | *Mycenaceae* | 42 |
| *Trichocomaceae* | 1 | *Niaceae* | 1 |
| *Helotiales* | 46 | *Nidularuaceae* | 7 |
| *Dermatacea* | 7 | *Physalariaceae* | 2 |
| *Helotiaceae* | 5 | *Pleurotaceae* | 12 |
| *Hyaloscyphaceae* | 31 | *Pluteaceae* | 25 |
| *Incertae sedis* | 3 | *Psathyrellaceae* | 8 |
| *Hypocreales* | 41 | *Ptererulaceae* | 6 |
| *Bionectriaceae* | 4 | *Schizophyllaceae* | 3 |
| *Clavicipitaceae* | 2 | *Strophariaceae* | 44 |
| *Cordycipitaceae* | 8 | *Tricholomataceae* | 70 |
| *Hypocraceae* | 3 | *Typhulaceae* | 1 |
| *Nectriaceae* | 21 | *Atheliales* | 6 |
| *Ophiocordycipitaceae* | 3 | *Atheliaceae* | 6 |
| *Orbiliales* | 2 | *Atractiellales* | 2 |
| *Orbilaceae* | 2 | *Phleogenaceae* | 2 |
| *Ostropales* | 2 | *Auriculariales* | 10 |
| *Stictidaceae* | 2 | *Auriculariaceae* | 8 |
| *Pezizales* | 16 | *Hyaloriaceae* | 1 |
| *Ascobolaceae* | 1 | *Incertae sedis* | 1 |
| *Helvellaceae* | 2 | *Boletales* | 46 |
| *Pezizaceae* | 3 | *Amylocorticiaceae* | 2 |
| *Pyronemataceae* | 3 | *Boletaceae* | 33 |
| *Sarcoscyphaceae* | 5 | *Boletinellaceae* | 4 |
| *Sarcosomataceae* | 2 | *Calostomataceae* | 1 |
| *Pleosporales* | **1** | *Coniophoraceae* | 2 |
| *Corynesporascaceae* | 1 | *Sclerodermataceae* | 4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| *Xylariales* | 70 | *Cantharellales* | 20 |
| *Xylariaceae* | 70 | *Botryobasidiaceae* | 7 |
| **BASIDIOMYCOTA** | **1058** | *Cantharellaceae* | 10 |
| *Agaricales* | 537 | *Hydnaceae* | 2 |
| *Agaricaceae* | 27 | *Tulasnellaceae* | 1 |
| *Bolbitaceae* | 14 | *Ceratobasidiales* | 2 |
| *Clavarariaceae* | 6 | *Ceratobasidiaceae* | 1 |
| *Cortinariaceae* | 29 | *Oliveoniaceae* | 1 |
| *Crepidotaceae* | 5 | *Corticiales* | 13 |
| *Cylindrobasidiaceae* | 1 | *Corticiaceae* | 13 |
| *Cyphellaceae* | 1 | *Cystobasidiales* | 1 |
| *Entolomataceae* | 13 | *Cystobasidiaceae* | 1 |
| *Fistulinaceae* | 1 | *Dacrymycetales* | 11 |
| *Hydnangiaceae* | 5 | *Dacrymycetaceae* | 11 |
| *Exobadiales* | **1** | *Meruliaceae* | 24 |
| *Exobisidiaceae* | 1 | *Phanerochaetaceae* | 16 |
| *Geastrales* | **3** | *Polyporaceae* | 83 |
| *Geastraceae* | 3 | *Tubulicrinaceae* | 2 |
| *Gloephyllales* | **3** | *Xenasmataceae* | 7 |
| *Boreostereaceae* | 2 | *Russulales* | 63 |
| *Gloeophyllaceae* | 1 | *Albatrellaceae* | 1 |
| *Gomphales* | **7** | *Bondarzewiaceae* | 2 |
| *Gomphaceae* | 7 | *Hericiaceae* | 2 |
| *Hymenochaetales* | 68 | *Lachnocladiaceae* | 9 |
| *Hymenochaetaceae* | 37 | *Peniophoraceae* | 3 |
| *Schizoporaceae* | 31 | *Russulaceae* | 25 |
| *Phallales* | 5 | *Stephanosporaceae* | 1 |
| *Phallaceae* | 5 | *Stereaceae* | 20 |
| *Platygloeales* | 3 | *Techisporales* | 17 |
| *Platygloaceae* | 3 | *Hydnodontaceae* | 4 |
| *Podoscyphales* | 10 | *Sistotremataceae* | 13 |
| *Podoscyphaceae* | 10 | *Thelephorales* | 6 |
| *Polyporales* | 196 | *Bankeraceae* | 1 |
| *Cyphellaceae* | 1 | *Thelephoraceae* | 5 |
| *Cystosteraceae* | 1 | *Tremellales* | 26 |
| *Fomitopsidaceae* | 3 | *Exidiaceae* | 17 |
| *Ganodermataceae* | 25 | *Phragmoxenidiaceae* | 1 |
| *Grammotheleaceae* | 2 | *Tremellaceae* | 8 |
| *Hapalopilaceae* | 3 | *incertae sedis* | |
| *Hyphodermataceae* | 19 | *Agaricomycetes* | 2 |
| *Meripilaceae* | 10 | *Incertae Sedis* | 2 |

Entre los departamentos con mayor riqueza de especies se encuentra Antioquia (432 especies), Valle del Cauca (326 especies) y Cundinamarca (318 especies), lo que indica que la región Andina sigue siendo la mejor representada, lo cual no necesariamente refleja

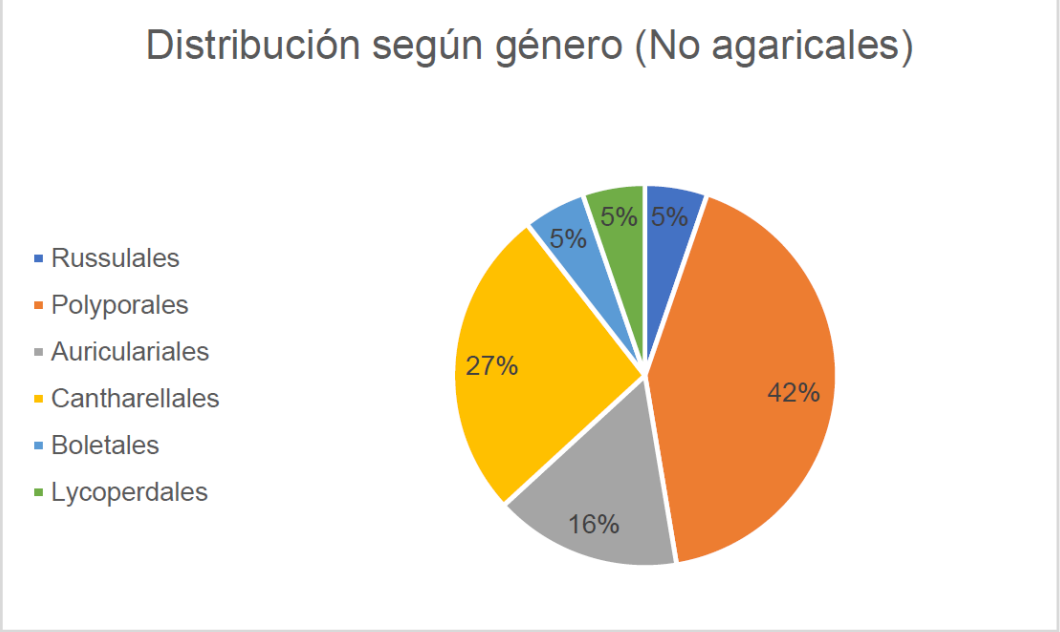
la verdadera diversidad fúngica de las diferentes regiones del país. (Tabla 3-11) (Sarmiento et al., 2022).

**Tabla 3-11.** Diversidad fúngica en las diferentes regiones de Colombia

| Departamento | Total de especies | Departamento | Total de especies |
|---|---|---|---|
| Amazonas | 193 | Guaviare | 0 |
| Antioquia | 432 | La guajira | 3 |
| Arauca | 1 | Magdalena | 212 |
| Atlántico | 2 | Meta | 88 |
| Bolívar | 10 | Nariño | 66 |
| Boyacá | 171 | Norte de Santander | 10 |
| Caldas | 62 | Parque Nacional Natural de Los Nevados | 142 |
| Caquetá | 184 | Putumayo | 15 |
| Casanare | 1 | Quindío | 29 |
| Cauca | 119 | Risaralda | 17 |
| Cesar | 41 | Santander | 66 |
| Chocó | 151 | Sucre | 8 |
| Córdoba | 4 | Tolima | 115 |
| Cundinamarca | 318 | Valle del cauca | 326 |
| Archipiélago de San Andrés y Providencia | 3 | Vaupés | 14 |
| Guanía | 3 | Vichada | 8 |
| Huila | 19 | Sin localidad | 103 |

Entre las familias con mayor riqueza de especies se encuentra la familia Polyporaceae, del orden Polyporales, la que cuenta con un mayor número de especies (115), seguida de la familia Marasmiaceae del orden Agaricales (110); el 66 % de las familias registradas presentan entre una y diez especies, mientras que el 34 % restante están representadas por 11a 115 especies. A modo de ejemplo se puede citar el estudio realizado para la caracterización macroscópica de macromicetos en la zona norte de la provincia del Sumapaz, donde la mayor cantidad de hongos colectados fueron del género *Polyporales,* con un porcentaje del 42%, seguido de *Cantharellales* (27%) y *Auriculariales* (16%) según lo observado en la figura 3-8 ( Beltran, D., 2020)

**Figura 3-8.** Distribuciónde macrohongos en la zona del Sumapaz




Pese a la biodiversidad presente en Colombia, lo que le proporcionaría una gran ventaja frente a otros países, se presenta un bajo aprovechamiento de los mismos principalmente en la producción de bioactivos por falta de estudios sobre su potencial en bioprospección. En este aspecto cabe aquí anotar que el 78% de las investigaciones realizadas en nuestro país pertenecen a la categoría de hongos comestibles, lo cual evidencia una clara tendencia hacia el desarrollo de la industria de alimentos.

En el estudio realizado por Rojas, T. et al, anteriormente mencionado, se realizó un trabajo de identificación de empresas dedicadas a la producción, transformación y comercialización de los hongos nativos del cual se determinó que, en términos generales, hay cerca de 32 empresas dedicadas a la comercialización de los hongos. Estas empresas se categorizaron según su incidencia en tres industrias: la alimenticia, la cosmética y la farmacéutica. Al analizarlas de este modo, se puede resaltar que, de las empresas identificadas, el 73% se dedica a comercializar los hongos como alimentos, el 21% como farmacéuticos y el 6% como cosméticos.

La investigación a que se hace referencia se efectuó teniendo en cuenta los hongos que los autores priorizaron de acuerdo a la utilización que las empresas nacionales les dan y que corresponden a *Pleurotus ostreatus* (champiñón ostra)*, Lentinula edodes* (shiitake) *y* el

*Ganoderma lucidum* (reishi), que como bien se puede ver corresponde a una proporción muy pequeña de la gran cantidad de hongos nativos que se encuentran sin estudio alguno.

Revisando los estudios realizados en otros países sobre el potencial de los macrohongos como materia prima para la industria cosmeceútica y/o nutricosmeceútica, salta a la vista que hongos pertenecientes a las mismas familias, géneros y especies se encuentran como nativos en Colombia, lo que abre la puerta para iniciar estudios encaminados a ver la factibilidad de emplear sus extractos y/ o bioactivos biosintetizados por ellos como futuros ingredientes para formulaciones de biocosméticos. La tabla 3-12 da una idea clara de cómo muchos de los hongos nativos pueden ser fuente de compuestos aprovechables en la biocosmética y evidencia la necesidad de iniciar estudios químicos y de actividad biológica de estos organismos.

**Tabla 3-12**. Cuadro comparativo de los hongos nativos colombianos frente a hongos con potencial aplicación en cosmeceútica y nutricosmeceútica

| **HONGOS NATIVOS COLOMBIANOS** | | **ESTUDIOS REALIZADOS CON HONGOS NO COLOMBIANOS** | |
|---|---|---|---|
| **Genero** | **Especie** | **Reporte de potencial Cosmeceútico y/o nutricoemeceútico** | **Referencia** |
| ***Familia Agaricaceae*** | | | |
| *Agaricus* | *Bisporus*<br>*Campestris*<br>*Synodicus* | *Agaricus bisporus*<br>Exhibe fuertes propiedades antioxidantes con potencial antienvejecimiento. La crema base preparada a partir del extracto mostró un potencial antioxidante significativo y acción antibacteriana contra algunas cepas bacterianas. | Usman, Murtaza y Ditta., 2021 |
| *Macrolepiota* | *Clelandii*<br>*Colombiana*<br>*Procera* | *Macrolepiota procera*<br>El extracto presenta actividad de eliminación de radicales libres ($IC_{50}$: 0,191, 1,19 mg/mL). | Aytar, Akata, y Leyla, A. (2020) |
| ***Familia Marasmiaceae*** | | | |
| | *Edodes* | *Lentinula edodes* | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| *Lentinula* | *booryana*<br>*Raphanica* | Presenta acciones terapéuticas por sus propiedades antioxidantes y antimicrobianas frente a Escherichia coli y Staphylococcus aureus. | Bach et al., 2018 |
| ***Familia Physalacriaceae*** | | | |
| *Flammulina* | *Callistosporioide*<br>*Velutipes* | *Flammulina velutipes*<br>Reduce en un 55,96 % el contenido de especies reactivas de oxígeno (ROS) en la célula L929 . | Hu et al., 2019 |
| ***Familia Pleurotaceae*** | | | |
| Pleurotus | *Cantharelloides*<br>*Djamor*<br>*flabellatus*<br>*Microleucus*<br>*Ostreatus*<br>*Pulmonarius* | *Pleurotus eryngii*<br>En estudio sobre la evaluación de la Eficacia de Convergencia de Productos Cosméticos que contenian extractos se determinó excelente eficacia en todas las categorías en comparación con el grupo de control, identificándose como materia prima cosmética. | Meng et al .,2011 |
| **Familia Schizophyllaceae** | | | |
| *Schizophyllum* | *Commune*<br>*Leprieurii*<br>*Umbrinum* | *Schizophyllum commune*<br>Los extractos presentaron efecto anti-pigmentación fuerte, con un valor de 94.2 y 95.4%. Adicionalmente exhibieron buena actividad antioxidante. | Abd Razak et al., 2019 |
| ***Familia Tricholomataceae*** | | | |
| *Tricholoma* | *Aurantium*<br>*Cifuentesii* | *Tricholoma matsutake*<br>Presenta excelente eficacia blanqueadora siendo mayor que | Nan et al., 2016 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | *Saponaceum* | la matriz de formulación y equivalente al del éter etílico de ascorbilo. | |
| ***Familia Auriculariaceae*** | | | |
| *Auricularia* | *auricula-judae*<br>*Cornea*<br>*Delicata*<br>*Fuscosuccinea*<br>*Mesentérica*<br>*Nigricans*<br>*Tenuis* | *Auriculari auricula*<br>Producción de melanina comestible natural por *Auricularia auricula* y sus propiedades fisicoquímicas como resultado se obtuvo que el rendimiento alcanzado fue 2,14 veces superior al del control. Primero se reveló que la tirosina podría estimular la síntesis de melanina en A. auricula | Sun et al., 2016 |
| ***Familia Ganodermataceae*** | | | |
| *Ganoderma* | *Adspersum*<br>*Amazonense*<br>*Applanatum*<br>*Australe*<br>*Chalceum*<br>*Concinnum*<br>*Lucidum*<br>*Nitidum* | Ganoderma<br>La proteína de este hongo es una materia prima muy competitiva en cosmecéuticos y nutricosméticos. Su empleo puede reducir el uso de componentes químicos en los cosméticos y tienen un gran potencial y amplias perspectivas de aplicación. | Lin & Deng., 2019 |
| ***Familia Tremellaceae*** | | | |
| *Tremella* | *Compacta*<br>*Fibulifera*<br>*Fuciformis*<br>*globulosa*<br>*Lutescens*<br>*Mesenterica*<br>*Tubercularia* | *Tremella*<br>Los cosméticos agregados con 0.05% de polisacáridos de tremella presentan mejor capacidad de retención de humedad que el agregado con ácido hialurónico al 0,02 % | Hui., 2012 |

# 4. CAPITULO 4: PRODUCCIÓN BIOTECNOLÓGICA DE MACROMICETOS POR FERMENTACIÓN EN ESTADO LÍQUIDO

## 4.1 Introducción

Como ya se ha mencionado los macrohongos se han consumido ampliamente desde la antigüedad por su sabor, valor nutricional y propiedades medicinales, especialmente en las culturas asiáticas. Tradicionalmente se cultivaban en troncos, composts y aserrín, proceso que en promedio tarda entre uno a varios meses antes de que aparezcan los cuerpos fructíferos, con el agregado de que la composición de las fructificaciones es muy variable, específicamente en el contenido de sustancias biológicamente activas. Adicionalmente, este método tradicional dificulta la extracción de los compuestos de interés (Fazenda, et al., 2008).

Es en este punto donde los procesos biotecnológicos permiten realizar un cultivo más ventajoso, rápido y sustentable y por ende un mejor aprovechamiento de los macrohongos. Es así como se ha empleado esta herramienta en la obtención de macromicetos dado el gran numero de aplicaciones, tanto de de su biomasa como de sus bioactivos, en áreas como la farmacología, farmacoterapia, aplicaciones agronómicas y producción de alimentos funcionales, entre otras. Aunque en el campo de la cosmeceutica y nutricosmeceutica no han sido tan explorados se pueden aplicar igualmente los procesos biotecnológicos para la obtención de biomasa y/o bioactivos, con gran ventaja frente a las especies vegetales ya que el proceso de cultivo de estas es más lento y mucho menos sutestable y con gran variabilidad en lo referente al contenido y diversidad de metabolitos secundarios, resultado de las condiciones ambientales.

Dentro de los procesos biotecnológicos es la Fermentaciónen Estado Líquido (FEL), también llamada Fermentación Sumergida, la que ofrece el potencial de producir biomasa y/o bioactivos de manera más rápida e higiénica y, por lo tanto, garantizar su suministro confiable no influenciado por las variaciones estacionales. Desde la primera descripción del crecimiento micelial de Agaricus campestris en un medio sintético por fermentación sumergida realizada por Humfeld en 1948, se han realizado numerosos desarrollos para establecer procesos de cultivo sumergidos para estos hongos a escala industrial (Fazenda et al., 2008).

En este capítulo se presenta una exposición de generalidades acerca de la biotecnología y los procesos de fermentación en estado líquido y solido asi como diferentes estudios realizados a macrohongos por fermentación en estado líquido.

## 4.2 Biotecnología

La biotecnología es la aplicación de enfoques multidisciplinarios de la ciencia y la tecnología a organismos y sistemas biológicos para crear o transformar productos o procesos de valor para el hombre. Es entonces una herramienta por la cual se busca la producción de biomasa o de un determinado conjunto de metabolitos en un período de tiempo más corto que los métodos de cultivo tradiconales a través de un organismo determinado. Estos procesos biotecnológicos como las fermentaciones pueden ser en estado líquido (también llamada fermentación sumergida) o en estado sólido, dependiendo de dónde se encuentren los nutrientes (Fazenda et al., 2008).

## 4.3 Fermentaciones

Desde el enfoque biotecnológico, la fermentación se define como el proceso en el que diferentes microorganismos producen biomasa y metabolitos a partir del uso de sustancias orgánicas en presencia o ausencia de oxígeno. La descomposición de los sustratos es llevada a cabo por enzimas producidas por los microorganismos para tal fin (Hernández 2003). Las fermentaciones, en el caso particular de los hongos, satisface objetivos como la obtención de metabolitos específicos permitiendo un mayor rendimiento en la producción de biomasa y metabolitos, de forma rápida y eficiente que son de gran interés en el campo farmacológico.

### 4.3.1 Fermentación en estado sólido (FES)

La FES utiliza un sustrato sólido, pero a diferencia del cultivo tradicional este hace uso de un Bioreactor para la producción de micelio. Esta fermentación es ampliamente usada para la producción de enzimas y de semillas para cultivos tradicionales. La ventaja principal se centra en la producción de micelio y enzimas logrando controlar la temperatura y la humedad, de forma similar a las condiciones de hábitats naturales, aumentando asi la eficiencia biológica. (Yoon, Ang, Ngoh, & Chua, 2014). En la figura 4-1 se puede observar uno de los tipos de biorreactor más usado para obtener micelio a través de FES.

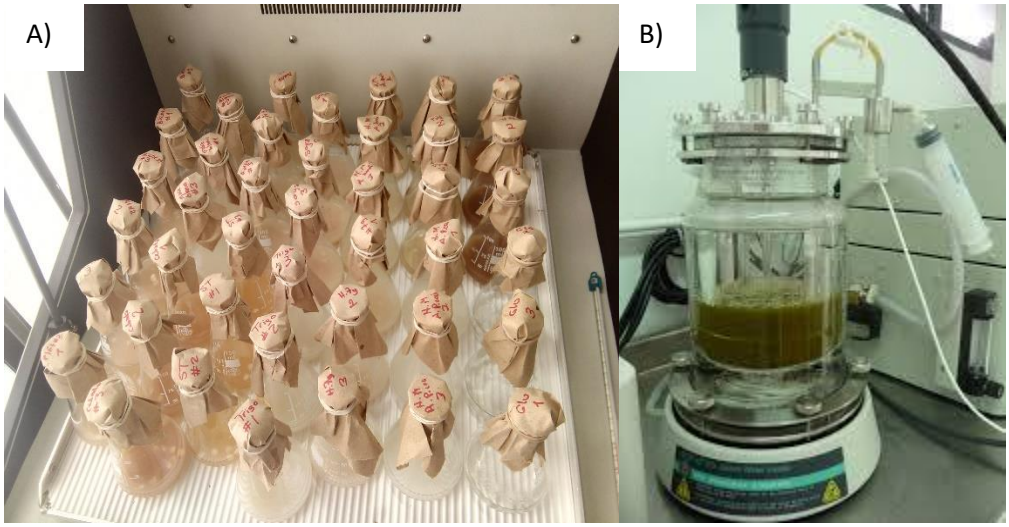
***Figura 4-1.*** Biorreactor para FES (Tomado de http://www.lapatria.com/manizales/biorreactor-acelera-crecimiento-de-hongos-170307).

## 4.3.2 Fermentación en estado Líquido (FEL)

La FEL o fermentación sumergida es un proceso biotecnológico ampliamente utilizado en la industria asi como en el ambito investigativo en el que se cultivan hongos en medio líquido (Fazenda et al., 2008; Papaspyridi et al., 2011).

El primer informe del empleo de FEL para la obtención de hongos se remonta a 1948 cuando Humfeld realizó el cultivo de Agaricus campestris (Humfeld, 1948). Este proceso de fermentación se caracteriza por hacer uso de un medio de cultivo acuoso, compuesto por una fuente de carbono (FC), una fuente de nitrógeno (FN) y sales minerales, que por supuesto deben cubrir las necesidades nutricionales del hongo, es decir que hay una solución de los nutrientes (Couto y Sanromán 2006; Fazenda et al., 2008). Como se observa en la figura 4-2A la FEL se puede realizar a escala de laboratorio en erlenmeyers permitiendo controlar algunas variables del proceso como son la temperatura, la composición del medio de cultivo, el pH inicial y la agitación (Fazenda et al., 2008). Para controlar mas de cerca estas variables e incluir otras a lo largo del proceso como la aireación, el contenido de gases, el pH, se deben usar un bioreactor como el que se observa en la figura 4-2B. Este hecho permite una optimizar el proceso ,maximizando asi el potencial nutri y nutracéutico del producto biotecnológico obtenido.

**Figura 4-2.** Fermentaciones en estado líquido A) A escala laboratorio en erlenmeyers. B) Bioreactor convencional con control de aireación, pH, viscosidad, entre otros (tomado de: http://medellin.unal.edu.co/~biofab/concurso.html).




A diferencia de la FES, ésta tiene un alto contenido de agua, la biomasa se obtiene suspendida y la biodisponibilidad de los nutrientes es mayor. En esta clase de fermentación los microorganismos se desarrollan flotando en el medio de cultivo y en el caso de los hongos miceliales, cuando hay agitación éstos pueden formar pequeñas esferas de micelio denominadas “pellets”, de otra manera, crecen en la superficie. En la FEL el desarrollo del microorganismo se presenta de una forma típica, dando origen a una fase de latencia, una de crecimiento (fase logarítmica), una fase estacionaria y la última, la fase de muerte. La FEL puede clasificarse según la entrada y salida tanto del sustrato como del producto en continua, por lote y alimentada (Crueger y Crueger 1993).

Si bien es cierto que los macromicetos crecen mucho más lento que los micromicetos y las bacterias, se puede aplicar esta tecnología mediante una optimización del proceso. De acuerdo a la capacidad que tienen los macromicetos de crecer en diferentes sustratos y condiciones medioambientales el empleo de la FEL se ha utilizado como una herramienta para obtener el mayor provecho de su cultivo. Adicionalmente, la FEL presenta ventajas como el control de variables a lo largo del proceso, entre éstas, el pH, aireación, agitación y viscosidad (Suárez y Nieto, 2012). Este hecho permite una optimización del proceso y por ende maximizar el potencial nutri y nutracéutico del producto biotecnológico obtenido.

Este tipo de fermentación permite el seguimiento de metabolitos secundarios a lo largo de la producción de biomasa, como el caso del ergosterol (Gao, H. and W.-Y. Gu, 2007), y exopolisacáridos (Kim, H.O., et al., 2005), ventaja que es de gran importancia cuando se busca una mayor producción de un bioactivo en específico.

De acuedo a investigaciones enfocadas al crecimiento de macromicetos la capacidad en un rango de pH es amplia, sin embargo, recomiendan usar un pH de 5 o inferior para evitar la contaminación bacteriana. Asi mismo, la producción de biomasa y el consumo de glucosa se incentiva cuando el pH es bajo (pH 4), en cambio un pH más básico (pH 6) puede generar la producción de exopolisacáridos.

En el proceso de fermentación de cualquier tipo de microorganismo la temperatura es esecial. En el caso de los macromicetos también tienen la capacidad de crecer en un amplio rango de temperaturas en la naturaleza, no obstante para las fermentaciones líquidas se ha empleado un rango entre 26 y 36 ◦C (Fazenda et al., 2008). Sin embargo se ha evidenciado que el aumento de temperatura puede influir en el aumento del metabolismo del hongo, por lo tanto esta variación disminuye la solubilidad del oxígeno disuelto en el medio, lo que conllevaría a que los macromicetos al ser organismos aerobios son muy sensibles a las bajas concentraciones de oxígeno, por consiguiente el crecimiento y el metabolismo disminuirían.

Otro factor importante es la aireación que influye directamente en la oxigenación y la homogeneización del medio de cultivo durante la fermentación. La aireación puede efectuarse por agitación de los caldos, permitiendo que el oxígeno del ambiente se disuelva en el medio de cultivo, o ya sea por inyección, donde a través de tubos conectados al fermentador con o sin agitación el oxígeno es introducido en el medio de cultivo. Se ha comprobado a traves de diferentes estudios que la agitación muy fuerte puede llevar al rompimiento del micelio por las fuerzas de agitación en consecuencia la producción de biomasa se vería reducida, al igual que la producción de metabolitos como los exopolisacáridos (Fazenda et al. , 2008; Suarez & Nieto., 2012).

La composición del medio de cultivo es otro parámetro determinante para la fermentación líquida, ya que de este depende el crecimiento micelial y, por ende, la biosíntesis de metabolitos.En la producción de macromicetos está claro que un medio puede ser bueno para una especie mientras que para otra no por lo que se ha empleado medios complejos, medios sintéticos y sustratos constituidos por desechos., afectando asimismo tanto la

producción como la liberación de metabolitos. De igual modo es importante definir la relación carbono-nitrógeno ya que puede incidir en la eficiencia de metabolitos y la producción de biomasa (Suárez y Nieto, 2012).

Con base en lo anterior el empleo de la FEL permite que manejando las variables antes mencionadas se puede optimizar el proceso con la finalidad de obtener biomasa o unos bioactivos en particular para explorar su utilización como ingrediente para formulaciones de biocosméticos (cosmeceúticos y/o nutricosmeceúticos).

### 4.3.3 Principales macromicetos cultivados por FEL

Los resultados arrojados de las investigaciones realizadas sobre la producción por FEL de macromicetos ponen de manifiesto que, si bien el proceso es muy efectivo, las condiciones óptimas de cultivo son específicas, y dependen del hongo, la cepa y el metabolito de interés. En la tabla 4-1 se recogen algunos ejemplos de estudios realizados con Macromicetos.

**Tabla 4-1.** Estudios realizados por FEL en diferentes géneros de macromicetos

| Género | Especie | Estudio por FEL | Referencia |
|---|---|---|---|
| ***Agaricus*** | *Agaricus brasiliensis* | A. brasiliensis se cultivó en fermentación sumergida en un medio que contenía glucosa, extracto de levadura, proteína de soja hidrolizada y sales (pH 6,1) a 29 °C y 120 rpm durante 144 h. La biomasa máxima y el rendimiento de exopolisacáridos fueron 7,80±0,01 y 1.430,70±26,75 mg/L siendo un 30% de mayor producción de exopolisacáridos. | Lima, Habu et al. 2008 |
| | | Los efectos de la temperatura de cultivo en la producción.de biomasa y polisacáridos bioactivos por A. blazei en cultivos sumergidos fueron significativos la temperatura óptima para la biomasa era de 28 ◦C con un rendimiento celular de 780 mg $g^{-1}$, mientras que la de formación de polisacáridos era de 30 ◦C con un rendimiento de producto de 230 mg $g^{-1}$. | Shu , Lin & Wen., 2007 |
| | | Producción de exopolisacáridos y la influencia en actividad antitumoral<br>El Polisacárido extracelular producido por A. blazei en fermentación sumergida se extrajo con | Fernandes, Habu et al. 2011 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | éxito con agarietanol. El secado de EPS por congelación, vacío y el secador por aspersión mostró buenos resultados en eficiencia y rendimiento. | |
| | *Agaricus Novoi* | Las fuentes de nitrógeno orgánico parecen ser las fuentes de nitrógeno más adecuadas para la acumulación de biomasa y exopolisacaridos. El proceso de cultivo en matraces de agitación se reprodujo con éxito en un fermentador de laboratorio con producción mejorada de exopolisacaridos. | Elisashvili, Kachlishvili et al. 2009 |
| ***Flammulina*** | *Flammulina velutipes* | Evaluación de las condiciones de cultivo en FEL.<br>La producción de biomasa en el medio principal que contenía peptona solamente fue de 2,1 g/l. El uso de extracto de levadura como fuente de nitrógeno además de peptona aumentó la producción en un 38 %. La sustitución del autolizado de levadura natural en lugar del extracto de levadura dio como resultado una producción de micelio del 62% en comparación con el medio principal y fue de 5,5 g/l. | Kozhemyakina, Ananyeva et al. 2010 |
| | | Se cultivaron basidiomicetos en cultivos sumergidos que contenían gluten como única fuente de carbono y nitrógeno. Se controlaron la tasa de crecimiento, la concentración de proteína y la actividad de peptidasa. *Flammulina velutipes* creció bien en muchos de los sustratos y produjo un máximo de más de 160 000 U $mL^{-1}$ arbitrarios en la superficie líquida liberada de los gránulos de gluten. | Grimrath, Berends et al. 2011 |
| ***Grifola*** | *Grifola frondosa* | La hidrólisis alcalina (NaOH) y el método de extracción acuosa se estudiaron comparativamente en la extracción de polisacáridos de micelios de *Grifola frondosa* obtenidos con cultivo sumergido. Los resultados muestran que el contenido de polisacáridos y la tasa de extracción total del método de extracción alcalina fueron más altos que los del método de extracción acuosa. | Liu, Han et al. 2010 |
| | | La elucidación estructural de 1,3 β-D glucano | Tada, Adachi et al. 2009 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | *Grifola umbellata* | Aumento en la producción de polisacáridos | Huang y Liu 2008; |
| ***Pleurotus*** | *Pleurotus citrinopileatus, Pleurotus tuber-regium* | Producción de exopolisacáridos y xylooligosacáridos.<br>En un biorreactor de tanque agitado de 5 L, se logró una biomasa micelial máxima de 1,10 g de peso celular seco/100 mL y un EPS de 90 mg/100 mL, y el tiempo de fermentación se redujo de 14 a 10 días en estas condiciones de cultivo. | Wu, Mau et al. 2008; |
| | *Pleurotus ostreatus* | se cultivaron células de hongos en cultivo sumergido para la sobreproducción de exopolisacáridos anticancerígenos. El cultivo de células se optimizó en un biorreactor de tanque agitado totalmente controlado en cultivos por lotes.Se logró una mejora significativa en la producción de exopolisacaridos al transferir el proceso del matraz de agitación al biorreactor de 15 L. | El-Enshasy, Daba et al. 2010 |
| | *Pleurotus eryngii* | Actividades antitumorales e inmunoestimuladoras de los endopolímeros a partir de cultivo micelial sumergido de Pleurotus eryngii. La administración de endo-biopolímero, por vía intraperitoneal (10 a 80 mg/kg de peso corporal) en todos los rangos de dosis, inhibió el crecimiento del tumor sólido y aumentó significativamente la actividad de las células asesinas naturales. | Jeong et al. 2010 |
| ***Lentinula*** | *Lentinula edodes* | La producción de exoproteínas, la determinación de las bioacciones del producto biotecnológico, entre las que se destaca la actividad antioxidante | Turlo, Gutkowska et al. 2010 |

El empleo biotecnológico como FEL permitiría aprovechar al máximo la producción de bioactivos de altos rendimiento para la elaboración de cosmeceúticos y nutricosmeceúticos lo que conllevaría una reducción de costos e interés al consumidor

# 5. Conclusiones

La recopilación de información presentada a lo largo de esta monografía permite ver claramente como en los últimos años, la industria cosmética ha realizado formulaciones de sus productos basándose en compuestos activos procedentes de fuentes naturales, siendo las especies vegetales las más empleadas, pero que debido a los compuestos biológicamente activos procedentes de los hongos, particularmente de los macromicetos, estos organismos pueden ser una alternativa atractiva para futuros cosmecéuticos y nutricosmecéuticos. Aunado a lo anterior está el hecho de que la facilidad de su producción mediante procesos biotecnológicos hace de su empleo un proceso más sustentable.

Este proceso biotecnológico trae como resultado la producción de biomasa de los macrohongos en tiempos muy cortos, resultado que junto con el manejo adecuado de las variables del proceso permite obtener no sólo buena cantidad de biomasa sino direccionar la producción de un bioactivo en específico para su empleo como ingrediente en la formulación de cosmecéuticos y nutricosmecéuticos proporcionado una mejor rentabilidad para la industria biocosmética.

Si bien, a partir de las investigaciones aquí referenciadas los hongos Macromicetos con mayor potencial para formulaciones cosmecéuticas y nutricosmecéuticas son Ganoderma lucidum , Agaricus bisporus, Lentinula edodes, Pleurotus ostreatus, hay una gran variedad de hongos que, según los estudios realizados sobre sus bioacciones, exhiben actividad antioxidante, antimicrobiana, antiinflamatoria, entre otras, que los posicionan como potenciales ingredientes de biocosméticos.

En lo concerniente a Colombia esta área es prácticamente inexplorada. La gran riqueza que nuestro país presenta proporciona una base clave para iniciar el estudio de los hongos Macromicetos nativos en la búsqueda de fuentes alternativas para la producción de cosmecéuticos y nutricosmecéuticos y que por lo tanto las investigaciones encaminadas a la búsqueda de estas fuentes son totalmente pertinentes y de gran importancia.

# 6. Recomendaciones

Este documento es un panorama general inicial para que el grupo de investigación de Hongos Macromicetos Colombianos de la Universidad Nacional de Colombia desarrolle a futuro la línea de investigación de macrohongos con miras a su utilización en cosmecéuticos y nutricosmecéuticos.

# 7. Bibliografía

Abd Razak, D. L., Fadzil, N. H. M., Jamaluddin, A., Abd Rashid, N. Y., Sani, N. A., & Manan, M. A. (2019). Effects of different extracting conditions on anti-tyrosinase and antioxidant activities of Schizophyllum commune fruit bodies. *Biocatalysis and agricultural biotechnology*, *19*, 101116.

Abreu, H., Simas, F. F., Smiderle, F. R., Sovrani, V., Dallazen, J. L., Maria-Ferreira, D., ... & Iacomini, M. (2019). Gelling functional property, anti-inflammatory and antinociceptive bioactivities of β-D-glucan from the edible mushroom *Pholiota nameko*. *International journal of biological macromolecules*, *122*, 1128-1135.

Addor FAS .(2017). Antioxidants in dermatology. Anais Brasileiros de Dermatología 92: 356–362.

Ademola, I. O., & Odeniran, P. O. (2017). Novel trypanocide from an extract of *Pleurotus sajor-caju* against Trypanosoma congolense. *Pharmaceutical Biology*, *55*(1), 132-138.

Agati, G., Galardi, C., Gravano, E., Romani, A., & Tattini, M. (2002). Flavonoid Distribution in Tissues of *Phillyrea latifolia* L. Leaves as Estimated by Microspectrofluorometry and Multispectral Fluorescence Microimaging. *Photochemistry and Photobiology*, *76*(3), 350-360.

Ahmad, R., Riaz, M., Khan, A., Aljamea, A., Algheryafi, M., Sewaket, D., & Alqathama, A. (2021). *Ganoderma lucidum* (Reishi) an edible mushroom; a comprehensive and critical review of its nutritional, cosmeceutical, mycochemical, pharmacological, clinical, and toxicological properties. *Phytotherapy Research*, *35*(11), 6030-6062.

Ajose, F.O.,( 2007). Some nigerian plants of dermatologic importance. International.

Alam, N., Yoon, K. N., & Lee, T. S. (2011). Evaluation of the antioxidant and antityrosinase activities of three extracts from *Pleurotus nebrodensis* fruiting bodies. *African Journal of Biotechnology*, *10*(15), 2978-2986.

Alam, N., Yoon, K. N., Lee, J. S., Cho, H. J., & Lee, T. S. (2012). Consequence of the antioxidant activities and tyrosinase inhibitory effects of various extracts from the fruiting bodies of *Pleurotus ferulae*. *Saudi journal of biological sciences*, *19*(1), 111-118.

Alam, N., Yoon, K. N., Lee, K. R., Shin, P. G., Cheong, J. C., Yoo, Y. B., ... & Lee, T. S. (2010). Antioxidant activities and tyrosinase inhibitory effects of different extracts from *Pleurotus ostreatu*s fruiting bodies. *Mycobiology*, *38*(4), 295-301.

Ali, N., & Hadi, F. (2015). Phytoremediation of cadmium improved with the high production of endogenous phenolics and free proline contents in *Parthenium hysterophorus* plant treated exogenously with plant growth regulator and chelating agent. *Environmental Science and Pollution Research*, *22*(17), 13305-13318.

Almeida, I. F., & Bahia, M. F. (2006). Evaluation of the physical stability of two oleogels. *International journal of pharmaceutics*, *327*(1-2), 73-77.

Al-Niaimi F and Chiang NYZ (2017) Topical vitamin C and the skin: Mechanisms of action and clinical applications. The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology 10: 14–17.

Alsterholm, M., Karami, N., & Faergemann, J. (2010). Antimicrobial activity of topical skin pharmaceuticals—an in vitro study. *Acta dermato-venereologica*, *90*(3), 239.

Alves, M. J., Ferreira, I. C., Dias, J., Teixeira, V., Martins, A., & Pintado, M. (2012). A review on antimicrobial activity of mushroom (Basidiomycetes) extracts and isolated compounds. *Planta medica*, *78*(16), 1707-1718.

Amer, M., & Maged, M. (2009). Cosmeceuticals versus pharmaceuticals. Clinics in dermatology, 27(5), 428-430.

An, S. M., Kim, H. J., Kim, J. E., & Boo, Y. C. (2008). Flavonoids, taxifolin and luteolin attenuate cellular melanogenesis despite increasing tyrosinase protein levels. *Phytotherapy Research*, *22*(9), 1200-1207.

André P, Haneke E, Marini L, and Rowland-Payne C .(2016). Cosmetic medicine and surgery. CRC Press.

Antille, C., Tran, C., Sorg, O., Carraux, P., Didierjean, L., & Saurat, J. H. (2003). Vitamin A exerts a photoprotective action in skin by absorbing ultraviolet B radiation. *Journal of Investigative Dermatology*, *121*(5), 1163-1167.

Anunciato, T. P., & da Rocha Filho, P. A. (2012). Carotenoids and polyphenols in nutricosmetics, nutraceuticals, and cosmeceuticals. *Journal of cosmetic dermatology*, *11*(1), 51-54.

Appendino, G., Scafati, O.T., Romano, A., Pollastro, F., Avonoto, C., Rubiolo, P., (2009). Genepolide, a sesquiterpene gamma lactone with a novel carbon skeleton from mountain wormwood (*Artemisia umbelliformis* L.). Journal of Natural Products 72 (3), 340–344.

Archana, G., Sabina, K., Babuskin, S., Radhakrishnan, K., Fayidh, M. A., Babu, P. A. S., ... & Sukumar, M. (2013). Preparation and characterization of mucilage polysaccharide for biomedical applications. *Carbohydrate polymers*, *98*(1), 89-94.

Arct, J., & Pytkowska, K. (2008). Flavonoids as components of biologically active cosmeceuticals. Clinics in dermatology, 26(4), 347-357.

Arenas Guzmán . (2014). Micología médica ilustrada.5ta ilustrada. 5ta edición. McGraw-Hill. ISBN 9786071511256

Ascenso, A., Pedrosa, T., Pinho, S., Pinho, F., Oliveira, J. M. P., Cabral Marques, H., ... & Santos, C. (2016). The effect of lycopene preexposure on UV-B-irradiated human keratinocytes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.

Asserin, J., Lati, E., Shioya, T., & Prawitt, J. (2015). The effects of oral collagen peptide supplementation onskin moisture and the dermal collagen network:Evidence from an ex vivo model and randomized,placebo-controlled clinical trials. *Journal of Cosmetic Dermatology*, *14*,291–301. https://doi.org/10.1111/jocd.12174

Avila Rodriguez, M. I., Rodriguez Barroso, L. G., & Sanchez, M. L. (2018). Collagen: A review on its sources and potential cosmetic applications. *Journal of Cosmetic Dermatology, 17*(1), 20–26. https://doi.org/10.1111/jocd.12450.

Ayele, Y., Kim, J.A., Park, E., Kim, Y.J., Retta, N., Dessie, G., Rhee, S.K., Koh, K., Nam, K.W., Kim, H.S.(2013). A methanol extract of *Adansonia digitate* L. leaves inhibits proinflammatory iNOS possibly via the inhibition of NF-kB activation. Biomolecular Therapeutics (Seoul) 21 (2), 146–152

Aytar, E. C., Akata, İ., & Leyla, A. Ç. I. K. (2020). Antioxidant and Antimicrobial Activities of Armillaria Mellea and *Macrolepiota Procera* Extracts. *Mantar Dergisi*, *11*(2), 121-128.

Baba, E., Uluköy, G., & Öntaş, C. (2015). Effects of feed supplemented with *Lentinula edodes* mushroom extract on the immune response of rainbow trout, Oncorhynchus mykiss, and disease resistance against *Lactococcus garvieae*. *Aquaculture*, *448*, 476-482.

Bach, F., Helm, C., P, A., Stafussa, A., Maciel, G., & Haminiuk, C. (2018). Atividade antioxidante e antimicrobiana do extrato de *Lentinula edodes*. In *Embrapa Florestas-Artigo em anais de congresso (ALICE)*. In: congresso sul brasileiro de engenharia de alimentos, 4.; encontro paranaense de engenharia de alimentos.

Badalyan, S. M. (2020). Medicinal coprinoid mushrooms (Agaricomycetes) distributed in Armenia. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, *22*(3).

Bae, J. T., Sim, G. S., Lee, D. H., Lee, B. C., Pyo, H. B., Choe, T. B., & Yun, J. W. (2005). Production of exopolysaccharide from mycelial culture of *Grifola frondosa* and its inhibitory effect on matrix metalloproteinase-1 expression in UV-irradiated human dermal fibroblasts. *FEMS Microbiology Letters*, *251*(2), 347-354.

Baker LA, Marchetti B, Karsili TNVV, Stavros VG, and Ashfold MNRR. (2017). Photoprotection: Extending lessons learned from studying natural sunscreens to the design of artificial sunscreen constituents. Chemical Society Reviews 46: 3770–3791.

Balupillai, A., Prasad, R. N., Ramasamy, K., Muthusamy, G., Shanmugham, M., Govindasamy, K., & Gunaseelan, S. (2015). Caffeic acid inhibits UVB-induced inflammation and photocarcinogenesis through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-γ in mouse skin. *Photochemistry and Photobiology*, *91*(6), 1458-1468.

Bandara, A. R., Rapior, S., Bhat, D. J., Kakumyan, P., Chamyuang, S., Xu, J., & Hyde, K. D. (2015). *Polyporus umbellatus*, an edible-medicinal cultivated mushroom with multiple developed health-care products as food, medicine and cosmetics: a review. *Cryptogamie, Mycologie*, *36*(1), 3-42.

Barnes, H. A. (2000). A handbook of elementary rheology (Vol. 1). Aberystwyth: University of Wales, Institute of Non-Newtonian Fluid Mechanics.

Barquet, A. P., Funck, A. P. G., & Koester, L. S. (2006). Comparação entre alfa-hidroxiácidos e poli-hidroxiácidos na cosmiatria e dermatologia. *Rev. Bras. Farm*, *87*(3), 67-73.

Barreira, J.C.M., Visnevschi-Necrasov, T., Nunes, E., Cunha, S.C., Pereira, G., Oliveira,M.B.P.P. (2015). Medicao spp., as potential sources of bioactive isoflavones: characterization according to phylogenetic and phonologic factors. Phytochemistry 116,230–238

Beeckman, D., Verhaeghe, S., Defloor, T., Schoonhoven, L., & Vanderwee, K. (2011). A 3-in-1 perineal care washcloth impregnated with dimethicone 3% versus water and pH neutral soap to prevent and treat incontinence-associated dermatitis: a randomized, controlled clinical trial. *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing*, *38*(6), 627-634.

Beitner H.(2003). Estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego sobre la eficacia clínica de una crema que contiene 5% de ácido alfa lipoico relacionada con el fotoenvejecimiento de la piel del rostro. Br J Dermatol 149 (4): 841-9 .

Beltrán Rodríguez, D. F. (2020). *Estudio prospectivo para la caracterización macroscópica de macromicetos en la zona norte de la Provincia del Sumapáz* (Tesis de Grado Uniandes).

Berg, A., Reiber, K., Dorfelt, H., Walther, G., Schlegel, B., & Graefe, U. (2000). Laccaridiones A and B, new protease inhibitors from *Laccaria amethystea. The Journal of Antibiotics*, *53*(11), 1313-1316.

Bernard, B. A. (1993). Adapalene, a new chemical entity with retinoid activity. *Skin Pharmacology and Physiology*, *6*(Suppl. 1), 61-69. Bernard BA. Adapalene, a new chemical entity with retinoid activity. Skin Pharmacol 1993;6 (Suppl 1):61-69.

Betancur, A., & P´erez, M. M. (2016). Parques y páramos naturales de Colombia como zonas de importancia para el desarrollo minero energ´etico del país. Revista del CESLA, 19, 33-56. https://www.redalyc.org/articulo.oa?id= 243349208002

Bisang, R., Campi, M., & Cesa, V. (2009). Biotecnología y desarrollo.CEPAL .Naciones Unidas.

Bisen, P. S., Baghel, R. K., Sanodiya, B. S., Thakur, G. S., & Prasad, G. B. K. S. (2010). *Lentinus edodes*: a macrofungus with pharmacological activities. *Current medicinal chemistry*, *17*(22), 2419-2430.

Bissett DL, Miyamoto K, Sun P y col. La niacinamida tópica reduce el color amarillento, las arrugas, las manchas rojas y las manchas hiperpigmentadas en la piel facial envejecida. Int J Cosmet Sci 26 (5): 231-8.

Brand-Garnys, E. E., Denzer, H., Meijer, H., & Brand, H. M. (2007). Flavonoids: A review for cosmetic application. part two. *Journal of applied cosmetology*, *25*(4), 145-159.

Brandt, F. S., Cazzaniga, A., & Hann, M. (2011). Cosmeceuticals: current trends and market analysis. In Seminars in cutaneous medicine and surgery (Vol. 30, No. 3, pp. 141-143). WB Saunders.

Briganti, S., Camera, E., & Picardo, M. (2003). Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. *Pigment Cell Research*, *16*(2), 101-110.

Brizuela, M. A., García, L., Pérez, L., & Mansur, M. (1998). Basidiomicetos: nueva fuente de metabolitos secundarios. *Revista Iberoamericana de Micología*, *15*(6974), 1998-15.

Brummer, R. (2006b). *Rheology essentials of cosmetic and food emulsions*. Springer Science & Business Media.Brody HJ. Relevance of cosmeceuticals to the dermatologic surgeon. Dermatol Surg. 2005;31(7):796–8.

Burger, P., Landreau, A., Azoulay, S., Michel, T., & Fernandez, X. (2016). Skin whitening cosmetics: Feedback and challenges in the development of natural skin lighteners. *Cosmetics*, *3*(4), 36.

Campos, P. M. B. G., G. Mercurio, D., O. Melo, M., & Closs-Gonthier, B. (2017). *Cichorium intybus* root extract: a “vitamin D-like” active ingredient to improve skin barrier function. *Journal of Dermatological Treatment*, *28*(1), 78-81.

Carrasco, A., Martinez-Gutierrez, R., Tomas, V., & Tudela, J. (2016). *Lavandula angustifolia* and *Lavandula latifolia* essential oils from Spain: Aromatic profile and bioactivities. Planta Med, 82(1-2), 163-170.

Carrau, M. J., Gimeno, M., Ibáñez, O., Organero, A., & Rey, P. (2010). Plantas limpias. Mètode, 65, 120-121.

Cavinato, M. (2020). Cosmetics and cosmeceuticals. In: Ratan, S.I. (Ed.), Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier, pp. 446–461. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.62150-5.

Cepero de García, M. C. (2012). *Biología de hongos*. Ediciones Uniandes-Universidad de los Andes.

Chakraborty, A. K., Funasaka, Y., Komoto, M., & Ichihashi, M. (1998). Effect of arbutin on melanogenic proteins in human melanocytes. *Pigment cell research*, *11*(4), 206-212.

Chandrawanshi, K.N., Tandia, D.K. and Jadhav, S.K. (2017). Nutraceutical properties evaluation of *Schizophyllum commune*. Indian J. Sci. Res., 13: 57–62.

Chang, A. K. T., Frias Jr, R. R., Alvarez, L. V., Bigol, U. G., & Guzman, J. P. M. D. (2019). Comparative antibacterial activity of commercial chitosan and chitosan extracted from *Auricularia* sp. *Biocatalysis and agricultural biotechnology*, *17*, 189-195.

Chang, S. T., & Miles, P. G. (2004). Mushrooms: cultivation, nutritional value, medicinal effect, and environmental impact. CRC press.

Chang, T. S. (2009). An updated review of tyrosinase inhibitors. *International journal of molecular sciences*, *10*(6), 2440-2475.

Chen, M. H., Chang, S. S., Dong, B., Yu, L. Y., Wu, Y. X., Wang, R. Z., ... & Si, S. Y. (2018). Ahmpatinin i Bu, a new HIV-1 protease inhibitor, from *Streptomyce*s sp. CPCC 202950. *RSC advances*, *8*(10), 5138-5144.

Cheng, S. L., Liu, R. H., Sheu, J. N., Chen, S. T., Sinchaikul, S., & Tsay, G. J. (2006). Toxicogenomics of kojic acid on gene expression profiling of a375 human malignant melanoma cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *29*(4), 655-669.

Cheung, L. M., Cheung, P. C., & Ooi, V. E. (2003). Antioxidant activity and total phenolics of edible mushroom extracts. *Food chemistry*, *81*(2), 249-255.

Chien, C. C., Tsai, M. L., Chen, C. C., Chang, S. J., & Tseng, C. H. (2008). Effects on tyrosinase activity by the extracts of *Ganoderma lucidum* and related mushrooms. *Mycopathologia*, *166*(2), 117-120.

Chithra, P., Sajithlal G.B. y Chandrakasan G. (1998). Influence of *Aloe vera* on collagen turnover in healing of dermal wounds in rats. Indian Journal of Experimental Biology 36, 896-901.

Choi CM, Berson DS.(2006). Cosmecéuticos Semin Cutan Med Surg 25 (3): 163-8.

Cohen, L. E., & Grant, R. T. (2016). Sun protection: current management strategies addressing UV exposure. *Clinics in Plastic Surgery*, *43*(3), 605-610.

Corey, M. E., Beelman, R. B., & Seetharman, K. (2009). Potential for nutritional enrichment of whole-wheat bread with portabella mushroom powder (*Agaricus bisporus* (J. Lge) Imbach, Agaricomycetideae). *International Journal of Medicinal Mushrooms*, *11*(2).

Costa A. (2012). Tratado Internacional de Cosmecêuticos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

Couto, S. R. y M. Á. Sanromán (2006). Application of solid-state fermentation to food industry—A review. Journal of Food Engineering 76(3): 291-302.

Crueger, W. y A. Crueger (1993). Biotecnología. Manual de Microbiología Industrial., Ed. Acribia.

Delinasios GJ, Karbaschi M, Cooke MS, and Young AR .(2018). Vitamin E inhibits the UVAI induction of “light” and “dark” cyclobutane pyrimidine dimers, and oxidatively generated DNA damage, in keratinocytes. Scientific Reports 8: 423.

Domínguez-Fernández, R. N., Arzate-Vazquez, I., Chanona-Perez, J. J., Welti-Chanes, J. S., Alvarado-González, J. S., Calderon-Dominguez, G., ... & Gutierrez-Lopez, G. F. (2012). El gel de *Aloe vera*: estructura, composición química, procesamiento, actividad biológica e importancia en la industria farmacéutica y alimentaria. *Revista mexicana de ingeniería química*, *11*(1), 23-43.

Dorni, A. C., Amalraj, A., Gopi, S., Varma, K., & Anjana, S. N. (2017). Novel cosmeceuticals from plants—An industry guided review. *Journal of applied research on medicinal and aromatic plants*, *7*, 1-26.

Draelos ZD (2018) The science behind skin care: Moisturizers. Journal of Cosmetic Dermatology 17: 138–144.

Draelos, Z. D. (2010). Nutrition and enhancing youthful-appearing skin. *Clinics in Dermatology, 28*(4), 400–408. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2010.03.019

Draelos, Z. D. (2014). Cosmeceuticals: efficacy and influence on skin tone. *Dermatologic clinics*, *32*(2), 137-143.

Driscoll, M. S., Kwon, E. K., Skupsky, H., Kwon, S. Y., & Grant-Kels, J. M. (2010). Nutrition and the deleterious side effects of nutritional supplements. *Clinics in Dermatology, 28*(4), 371–379. https://doi:10.1016/j.clindermatol.2010.03.023

Dubost NJ, Beelman RB, Royse DJ .(2007). Influence of selected cultural factors and postharvest storage on ergothioneine content of common button mushroom *Agaricus bisporus* (J. Lge) Imbach (Agaricomycetideae). Int J Med Mushrooms 9:163–176

Dubost, N. J., Beelman, R. B., Peterson, D., & Royse, D. J. (2006). Identification and quantification of ergothioneine in cultivated mushrooms by liquid chromatography-mass spectroscopy. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, *8*(3).

Dudhgaonkar, S., Thyagarajan, A., & Sliva, D. (2009). Suppression of the inflammatory response by triterpenes isolated from the mushroom *Ganoderma lucidum*. *International immunopharmacology*, *9*(11), 1272-1280.

El-Enshasy, H., A. Daba, et al. (2010). Bioprocess development for large scale production of anticancer exo-polysaccharide by *Pleurotus ostreatus* in submerged culture. Journal of Applied Sciences 10(21): 2523-2529.

Elisashvili, V. I., Kachlishvili, E. T., & Wasser, S. P. (2009). Carbon and nitrogen source effects on basidiomycetes exopolysaccharide production. *Applied Biochemistry and Microbiology*, *45*(5), 531-535.

El-Mahdy , M. A., Zhu, Q., Wang, Q. E., Wani, G., Patnaik, S., Zhao, Q., ... & Wani, A. A. (2008). Naringenin protects HaCaT human keratinocytes against UVB-induced apoptosis and enhances the removal of cyclobutane pyrimidine dimers from the genome. *Photochemistry and photobiology*, *84*(2), 307-316.

Elsner, P. (2006). Antimicrobials and the skin physiological and pathological flora. *Biofunctional Textiles and the Skin*, *33*, 35-41.

Eltahir, M. E., & Elsayed, M. E. (2019). *Adansonia digitata*: phytochemical constituents, bioactive compounds, traditional and medicinal uses. In *Wild Fruits: Composition, Nutritional Value and Products* (pp. 133-142). Springer, Cham.

Emer, J. J., Frankel, A., Sohn, A., & Lebwohl, M. (2011). A bilateral comparison study of pimecrolimus cream 1% and a topical medical device cream in the treatment of patients with atopic dermatitis. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, *10*(7), 735-743.

Esgleyes-Ribot, T., Chandraratna, R. A., Lew-Kaya, D. A., Sefton, J., & Duvic, M. (1994). Response of psoriasis to a new topical retinoid, AGN 190168. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *30*(4), 581-590.

Faria-Silva, C., Ascenso, A., Costa, A. M., Marto, J., Carvalheiro, M., Ribeiro, H. M., & Simões, S. (2020). Feeding the skin: A new trend in food and cosmetics convergence. *Trends in Food Science & Technology*, *95*, 21-32.

Farris, PK (20134). Cosmecéutica y práctica cosmética. cosmética. John Wiley & Sons.

Fernandes, M. B. A., Habu, S., De Lima, M. A., Thomaz-Soccol, V., & Soccol, C. R. (2011). Influence of drying methods over in vitro antitumoral effects of exopolysaccharides produced by *Agaricus blazei* LPB 03 on submerged fermentation. Bioprocess and biosystems engineering, 34(3), 253-261.

Ferranti-Ramos, A., Garza-Garza, G., Bátiz-Armenta, J., Martínez-Delgado, G., la Garza-Álvarez, D., Martínez-Menchaca, H. R., & Rivera-Silva, G. (2017). Metaloproteinasas de la matriz extracelular y su participación en el proceso de cicatrización. *Medicas UIS*, *30*(2), 55-62.

Ferreira, I. C., Heleno, S. A., Reis, F. S., Stojkovic, D., Queiroz, M. J. R., Vasconcelos, M. H., & Sokovic, M. (2015). Chemical features of *Ganoderma* polysaccharides with antioxidant, antitumor and antimicrobial activities. *Phytochemistry*, *114*, 38-55.

Ferreira, P. R., Marins, J. C. B., de Oliveira, L. L., Bastos, D. S. S., Júnior, D. T. S., da Silva, C. D., & Fontes, E. A. F. (2020). Beverage based on whey permeate with phenolic extract of jabuticaba peel: A pilot study on effects on muscle and oxidative stress in trained individuals. *Journal of Functional Foods*, *65*, 103749.

Finimundy, T. C., Barros, L., Calhelha, R. C., Alves, M. J., Prieto, M. A., Abreu, R. M., ... & Ferreira, I. C. (2018). Multifunctions of *Pleurotus sajor-caju* (Fr.) Singer: A highly nutritious food and a source for bioactive compounds. *Food chemistry*, *245*, 150-158.

Firenzuoli F, Gori L, Lombardo G (2008). The medicinal mushroom *Agaricus blazei* Murrill: Review of literature and pharmaco- toxicological problems. Evid Based Complement Altern Med 5:3–15

Fisk WA, Agbai O, Lev-Tov HA, and Sivamani RK (2014) The use of botanically derived agents for hyperpigmentation: A systematic review. Journal of the American Academy of Dermatology 70: 352–365.

Florez-White M. (2013). Antioxidantes tópicos: su papel en el manejo del fotoenvejecimiento. Más Dermatol; 19:3–4.

Fongnzossie, E. F., Tize, Z., Nde, P. F., Biyegue, C. N., Ntsama, I. B., Dibong, S. D., & Nkongmeneck, B. A. (2017). Ethnobotany and pharmacognostic perspective of plant species used as traditional cosmetics and cosmeceuticals among the Gbaya ethnic group in Eastern Cameroon. *South African Journal of Botany*, *112*, 29-39.

Freysdottir, J., Logadottir, O.T., Omarsdottir, S.S., Vikingsson, A., Hardardottir, I., (2016). A polysaccharide fraction from Achillea millifoleum L. increases cytokine secretion and reduces activation of Akt: ERK and NF-kB in THP-1 monocytes. Carbohydrate Polymers 143, 131–138.

Friedman, M. (2015). Chemistry, nutrition, and health-promoting properties of *Hericium erinaceus* (Lion's Mane) mushroom fruiting bodies and mycelia and their bioactive compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *63*(32), 7108-7123.

Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, and Zouboulis CC (2012) Skin anti-aging strategies. Dermatoendocrinology 4: 308–319

Gao J-M, Zhang A-L, Chen H, Liu J-K .(2004) .Molecular species of ceramides from the ascomycete truffle *Tuber indicum*. Chem Phys Lipids 131:205–213

Gao, H., & Gu, W. Y. (2007). Optimization of polysaccharide and ergosterol production from *Agaricus brasiliensis* by fermentation process. *Biochemical Engineering Journal*, *33*(3), 202-210.

Gao, X. H., Zhang, L., Wei, H., & Chen, H. D. (2008). Efficacy and safety of innovative cosmeceuticals. *Clinics in Dermatology*, *26*(4), 367-374.

Gao, Y., Zhou, S., Jiang, W., Huang, M., & Dai, X. (2003). Effects of Ganopoly (A *Ganoderma* lucidum polysaccharide extract) on the immune functions in Advanced-Stage cancer patients. *Immunological investigations*, *32*(3), 201-215.

Garcés, E. M., Correa, B., Coba, M. O., Zapata, A., Anacona, A., & Sabogal, S. (2003). Morfología y clasificación de los hongos. *Univ. Nacional de Colombia. Bogotá*.

García-Abuín, A., Gómez-Díaz, D., Navaza, J. M., Regueiro, L., & Vidal-Tato, I. (2011). Viscosimetric behaviour of hyaluronic acid in different aqueous solutions. *Carbohydrate polymers*, *85*(3), 500-505.

Gąsecka, M., Magdziak, Z., Siwulski, M., & Mleczek, M. (2018). Profile of phenolic and organic acids, antioxidant properties and ergosterol content in cultivated and wild growing species of *Agaricus*. *European Food Research and Technology*, *244*(2), 259-268.

Gasparetto, J. C., Martins, C. A. F., Hayashi, S. S., Otuky, M. F., & Pontarolo, R. (2012). Ethnobotanical and scientific aspects of *Malva sylvestris* L.: a millennial herbal medicine. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *64*(2), 172-189.

Gautier S, Xhauflaire-Uhoda E, Gonry P, Piérard GE (2008) Chitin- glucan, a natural cell scaffold for skin moisturization and rejuvenation. Int J Cosmet Sci 30:459–469

Gaya E, Vasco-Palacios AM, Vargas-Estupiñan N, Lücking R, Carretero J, Sanjuan T, Moncada B, Allkin B, Bolaños-Rojas AC, Castellanos-Castro C. et al…(2021) ColFungi: Colombian resources for fungi made accessible. Royal Botanic Gardens, Kew. https://doi.org/10.34885/8yvp-z538

Gohil, K. J., Patel, J. A., & Gajjar, A. K. (2010). Pharmacological review on *Centella asiatica*: a potential herbal cure-all. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, *72*(5), 546.

González Matute, R., Figlas, D., & Curvetto, N. (2011). *Agaricus blazei* production on non-composted substrates based on sunflower seed hulls and spent oyster mushroom substrate. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, *27*(6), 1331-1339.

González Minero, F. J., & Bravo Díaz, L. (2017). Historia y actualidad de productos para la piel, cosméticos y fragancias. Especialmente los derivados de las plantas. Ars Pharmaceutica (Internet), 58(1), 5-12

Goufo, P., & Trindade, H. (2014). Rice antioxidants: Phenolic acids, flavonoids, anthocyanins, proanthocyanidins, tocopherols, tocotrienols, γ-oryzanol, and phytic acid. Food Sciences and Nutrition, 2(2), 75–104

Goufo, P., Pereira, J., Moutinho-Pereira, J., Correia, C. M., Figueiredo, N., Carranca, C., ... & Trindade, H. (2014). Rice (*Oryza sativa* L.) phenolic compounds under elevated carbon dioxide (CO2) concentration. *Environmental and Experimental Botany*, *99*, 28-37.

Grimrath, A., Berends, P., Rabe, S., Berger, R. G., & Linke, D. (2011). Koji fermentation based on extracellular peptidases of *Flammulina velutipes*. *European Food Research and Technology*, *232*(3), 415-424.

Gupta, A. K., Gover, M. D., Nouri, K., & Taylor, S. (2006). The treatment of melasma: a review of clinical trials. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *55*(6), 1048-1065.

Gwon, H. J., Lim, Y. M., Nho, Y. C., & Baik, S. H. (2010). Humectants effect on aqueous fluids absorption of γ-irradiated PVA hydrogel followed by freeze thawing. *Radiation Physics and Chemistry*, *79*(5), 650-653.

Harcharik, S., & Emer, J. (2014). Steroid-sparing properties of emollients in dermatology. *Skin Therapy Lett*, *19*(1), 5-10.

Hawksworth DL. (2001). The magnitude of fungal diversity: The 1.5 million species estimate revisited. Mycological Research, 105: 1422-1432.

Heinrich, U., Neukam, K., Tronnier, H., Sies, H., & Stahl, W. (2006). Long-term ingestion of high flavanol cocoa provides photoprotection against UV-induced erythema and improves skin condition in women. *The Journal of nutrition*, *136*(6), 1565-1569.

Hernandez, D. F., Cervantes, E. L., Luna-Vital, D. A., & Mojica, L. (2021). Food-derived bioactive compounds with anti-aging potential for nutricosmetic and cosmeceutical products. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *61*(22), 3740-3755.

Hosoe, T., Sakai, H., Ichikawa, M., Itabashi, T., Ishizaki, T., & Kawai, K. I. (2007). Lepidepyrone, a new γ-pyrone derivative, from *Neolentinus lepideus*, inhibits hyaluronidase. *The journal of antibiotics*, *60*(6), 388-390.

Hu, Y. N., Sung, T. J., Chou, C. H., Liu, K. L., Hsieh, L. P., & Hsieh, C. W. (2019). Characterization and antioxidant activities of yellow strain *Flammulina velutipes* (Jinhua

mushroom) polysaccharides and their effects on ROS content in L929 cell. *Antioxidants*, *8*(8), 298.

Huang, H.-C. y Y.-C. Liu (2008). Enhancement of polysaccharide production by optimization of culture conditions in shake flask submerged cultivation of *Grifola umbellata.* Journal of the Chinese Institute of Chemical Engineers 39(4): 307-311.

Hui, L. I. U. (2012). Comparison of the moisture retention capacity of *Tremella* polysaccharides and hyaluronic acid. *Journal of Anhui Agricultural Sciences*, *26*.

Husein el Hadmed, H., & Castillo, R. F. (2016). Cosmeceuticals: peptides, proteins, and growth factors. *Journal of cosmetic dermatology*, *15*(4), 514-519.

Hwang, T. L., Chen, H. Y., Changchien, T. T., Wang, C. C., & Wu, C. M. (2013). The cytotoxicity of mercury chloride to the keratinocytes is associated with metallothionein expression. *Biomedical Reports*, *1*(3), 379-382.

Hyde, K. D., Bahkali, A. H., & Moslem, M. A. (2010). Fungi—an unusual source for cosmetics. Fungal diversity, 43(1), 1-9.

Ito, T., Kato, M., Tsuchida, H., Harada, E., Niwa, T., & Osawa, T. (2011). Ergothioneine as an anti-oxidative/anti-inflammatory component in several edible mushrooms. *Food science and technology research*, *17*(2), 103-110.

Jeong, Y. T., S. C. Jeong, et al. (2010). Antitumor and immunomodulating activities of endo-bioplymers obtained from a submerged culture of *Pleurotus eryngii*. Food Science and Biotechnology 19: 399-404.

Jeong, Y. T., Yang, B. K., Jeong, S. C., Kim, S. M., & Song, C. H. (2008). *Ganoderma applanatum:* a promising mushroom for antitumor and immunomodulating activity. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, *22*(5), 614-619.

Jiang, Z., Jin, M., Zhou, W., Li, R., Zhao, Y., Jin, X., & Li, G. (2018). Anti-inflammatory activity of chemical constituents isolated from the willow bracket medicinal mushroom *Phellinus igniarius* (Agaricomycetes). *International journal of medicinal mushrooms*, *20*(2).Journal of Dermatology 46 (1), 48–55.

Kalaras, M. D., Richie, J. P., Calcagnotto, A., & Beelman, R. B. (2017). Mushrooms: A rich source of the antioxidants ergothioneine and glutathione. *Food chemistry*, *233*, 429-433.

Kamakshi, R. (2012). Fairness via formulations: a review of cosmetic skin-lightening ingredients. *Journal of cosmetic science*, *63*(1), 43-54.

Kan, Y., Chen, T., Wu, Y., & Wu, J. (2015). Antioxidant activity of polysaccharide extracted from *Ganoderma lucidum* using response surface methodology. *International journal of biological macromolecules*, *72*, 151-157.

Katayama K, Armendariz-Borunda J, Raghow R, et al. (1993). Un pentapéptido del procolágeno tipo I promueve la producción de matriz extracelular. J Biol Chem 268 (14): 9941-4.

Kerdudo, A., Burger, P., Merck, F., Dingas, A., Rolland, Y., Michel, T., & Fernandez, X. (2016). Development of a natural ingredient–Natural preservative: A case study. *Comptes Rendus Chimie*, *19*(9), 1077-1089.

Khan, M. A., & Tania, M. (2012). Nutritional and medicinal importance of *Pleurotus* mushrooms: an overview. Food Reviews International, 28(3), 313–329.

Kim, J., Lee, K.W., Lee, H.J.(2011). Chapter 42 – Cocoa (Theobroma cacao) seeds and phytochemicals in human health. Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention. pp. 351–360

Kim, K. C., Lee, I. S., Yoo, I. D., & Ha, B. J. (2015). Sesquiterpenes from the fruiting bodies of *Ramaria formosa* and their human neutrophil elastase inhibitory activity. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, *63*(7), 554-557.

Kim, M., Yoon, H., Kim, Y. E., Kim, Y. J., Kong, W. S., & Kim, J. G. (2014). Comparative analysis of bacterial diversity and communities inhabiting the fairy ring of *Tricholoma matsutake* by barcoded pyrosequencing. *Journal of applied microbiology*, *117*(3), 699-710.

Kim, S. H., Nam, G. W., Kang, B. Y., Lee, H. K., Moon, S. J., & Chang, I. S. (2005). The Effect of Kaempferol, guercetin on Hyaluronan-Synthesis Stimulation in Human Keratinocytes (HaCaT). *Journal of the Society of Cosmetic Scientists of Korea*, *31*(1), 97-102.

Kim, S. W., Hwang, H. J., Lee, B. C., & Yun, J. W. (2007). Submerged production and characterization of *Grifola frondosa* polysaccharides–a new application to cosmeceuticals. *Food Technology and Biotechnology*, *45*(3), 295-305.

Kim, S. Y., Kong, W. S., & Cho, J. Y. (2011). Identification of differentially expressed genes in *Flammulina velutipes* with anti-tyrosinase activity. *Current microbiology*, *62*(2), 452-457.

King'Ori, A. M. (2011). A review of the uses of poultry eggshells and shell membranes. *International Journal of Poultry Science*, *10*(11), 908–912.

Kinthali, U., & Shaheen, B. (2021). A complete review on Avena sativa. Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry.vol 9

Kligman, A. M. (2005). O que são cosmecêuticos. *Cosmecêuticos. Rio de Janeiro: Elsevier*, 1-2. Kligman AM. O que são cosmecêuticos. In: Draelos ZD, Dover JS, editors. Cosmecêuticos. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005. p. 1–2.

Kligman, D. (2000). Cosmeceuticals. *Dermatologic clinics*, *18*(4), 609-615.

Kotilainen, T., Tegelberg, R., Julkunen-tiitto, R. I. I. T. T. A., Lindfors, A., & Aphalo, P. J. (2008). Metabolite specific effects of solar UV-A and UV-B on alder and birch leaf phenolics. *Global change biology*, *14*(6), 1294-1304.

Kozhemyakina, N. V., E. P. Ananyeva, et al. (2010). Conditions of cultivation, composition, and biological activity of mycelium of *Flammulina velutipes* (Fr) P Karst. Applied Biochemistry and Microbiology 46: 536-539.

Lage R., Mendes C., Abdalla B.M.Z., Arbiser J., Costa A. (2017). Cosmeceutical Ingredients: Botanical and Nonbotanical Sources. In: Issa M., Tamura B. (eds) Daily Routine in Cosmetic Dermatology. Clinical Approaches and Procedures in Cosmetic Dermatology. Springer, Cham.

Langholz, O., Röckel, D., Mauch, C., Kozlowska, E., Bank, I., Krieg, T., & Eckes, B. (1995). Collagen and collagenase gene expression in three-dimensional collagen lattices are differentially regulated by alpha 1 beta 1 and alpha 2 beta 1 integrins. *The Journal of cell biology*, *131*(6), 1903-1915.

Lee, C. M. (2016). Fifty years of research and development of cosmeceuticals: a contemporary review. Journal of cosmetic dermatology, 15(4), 527-539.

Lee, I. S., Ryoo, I. J., Kwon, K. Y., Ahn, J. S., & Yoo, I. D. (2011). Pleurone, a novel human neutrophil elastase inhibitor from the fruiting bodies of the mushroom *Pleurotus eryngii* var. ferulae. *The Journal of Antibiotics*, *64*(8), 587-589.

Lee, J. E., Lee, I. S., Kim, K. C., Yoo, I. D., & Yang, H. M. (2017). ROS scavenging and anti-wrinkle effects of clitocybin a isolated from the mycelium of the mushroom *Clitocybe aurantiaca*. Journal of microbiology and biotechnology, 27(5), 933-938.

Lemus, C., Angelis, A., Halabalaki, M., & Skaltsounis, A. L. (2014). γ-Oryzanol: An attractive bioactive component from rice bran. In *Wheat and rice in disease prevention and health* (pp. 409-430). Academic Press.

Leyden, J. J., Stevens, T., Finkey, M. B., & Barkovic, S. (2002). Skin care benefits of copper peptide containing facial cream. In *American Academy of Dermatology 60th Annual Meeting* (p. 29). American Academy of Dermatology.

Lima, A. T., Santos, M. N., de Souza, L. A., Pinheiro, T. S., Paiva, A. A., Dore, C. M., ... & Leite, E. L. (2016). Chemical characteristics of a heteropolysaccharide from *Tylopilus ballouii* mushroom and its antioxidant and anti-inflammatory activities. *Carbohydrate polymers*, *144*, 400-409.

Lima, L. F. O., Habu, S., Gern, J. C., Nascimento, B. M., Parada, J. L., Noseda, M. D., ... & Soccol, C. R. (2008). Production and characterization of the exopolysaccharides produced by *Agaricus brasiliensis* in submerged fermentation. *Applied biochemistry and biotechnology*, *151*(2), 283-294.

Lin, J. G., Fan, M. J., Tang, N. Y., Yang, J. S., Hsia, T. C., Lin, J. J., ... & Chung, J. G. (2012). An extract of *Agaricus blazei* Murill administered orally promotes immune responses in murine leukemia BALB/c mice in vivo. *Integrative cancer therapies*, *11*(1), 29-36.

Lin, Z., & Deng, A. (2019). Antioxidative and free radical scavenging activity of *Ganoderma* (Lingzhi). *Ganoderma and Health*, 271-297.

Liu, G. Q., W. J. Han, et al. (2010). Polysaccharides extraction from submerged-cultured mycelium of *Grifola frondosa*. 2010 International Conference on Bioinformatics and Biomedical Technology. ICBBT 2010: 111-114.

Liu, K., Xiao, X., Wang, J., Chen, C. Y. O., & Hu, H. (2017). Polyphenolic composition and antioxidant, antiproliferative, and antimicrobial activities of mushroom *Inonotus sanghuang*. *LWT-food science and technology*, *82*, 154-161.

Londoño Londoño, J. (2012). Antioxidantes: importancia biológica y métodos para medir su actividad. In *Desarrollo y transversalidad serie Lasallista Investigación y Ciencia*. Corporación Universitaria Lasallista.

Lorencini M, Brohem CA, Dieamant GC, Zanchin NIT, and Maibach HI .(2014) .Active ingredients against human epidermal aging. Ageing Research Reviews 15: 100–115

Lourenço A, Lobo AM, Rodríguez B, Jimeno M-L .(1996). Ceramides from the fungus *Phellinus pini*. Phytochemistry 43:617–620

Lupo, M. L., Cohen, J. L., & Rendon, M. I. (2007). Novel eye cream containing a mixture of human growth factors and cytokines for periorbital skin rejuvenation. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, *6*(7), 725-729.

Ma, K., Han, J., Bao, L., Wei, T., & Liu, H. (2014). Two sarcoviolins with antioxidative and α-glucosidase inhibitory activity from the edible mushroom *Sarcodon leucopus* collected in Tibet. *Journal of natural products*, *77*(4), 942-947.

Maddin, S., Lauharanta, J., Agache, P., Burrows, L., Zultak, M., & Bulger, L. (2000). Isotretinoin improves the appearance of photodamaged skin: results of a 36-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *42*(1), 56-63.

Mancuso JB, Maruthi R, Wang SQ, and Lim HW. (2017). Sunscreens: An update. American Journal of Clinical Dermatology 18: 643–650.

Mazzio, E., Badisa, R., Mack, N., Deiab, S., & Soliman, K. F. A. (2014). High throughput screening of natural products for anti-mitotic effects in MDA-MB-231 human breast carcinoma cells. *Phytotherapy Research*, *28*(6), 856-867.

McCook JP.(2016). Topical products for the aging face. Clinics in Plastic Surgery 43: 597–604.

McDaniel DH, Mazur C, Wortzman MS, and Nelson DB .(2017). Efficacy and tolerability of a double-conjugated retinoid cream vs 1.0% retinol cream or 0.025% tretinoin cream in subjects with mild to severe photoaging. Journal of Cosmetic Dermatology 16: 542–548.

Meng, T. X., Furuta, S., Fukamizu, S., Yamamoto, R., Ishikawa, H., Arung, E. T., ... & Kondo, R. (2011). Evaluation of biological activities of extracts from the fruiting body of *Pleurotus citrinopileatus* for skin cosmetics. *Journal of wood science*, *57*(5), 452-458.

Millikan, L. E. (2000). Adapalene: an update on newer comparative studies between the various retinoids. *International journal of dermatology*, *39*(10), 784-788

Mingarro, D. M., Plaza, A., Galán, A., Vicente, J. A., Martínez, M. P., & Acero, N. (2015). The effect of five *Taraxacum* species on in vitro and in vivo antioxidant and antiproliferative activity. *Food & Function*, *6*(8), 2787-2793.

Mitani, H., Ryu, A., Suzuki, T., Yamashita, M., Arakane, K., Koide, C.(2007). Topical application of plant extracts containing xanthine derivatives can prevent UV-induced wrinkle formation in hairless mice. Photodermatology and Photoimmunology Photomedicine 23 (2), 86–94

Miyake, M., Yamamoto, S., Sano, O., Fujii, M., Kohno, K., Ushio, S., ... & Fukuda, S. (2010). Inhibitory effects of 2-Amino-3 H-phenoxazin-3-one on the melanogenesis of murine B16 melanoma cell line. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, *74*(4), 753-758.

Moreno, M. I., & Moreno, L. H. (2010). Fotoprotección. *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*, *18*(1), 31-39.

Mueller, G. M., & Schmit, J. P. (2007). Fungal biodiversity: what do we know? What can we predict? Biodiversity and conservation, 16(1), 1-5.

Mukherjee, P. K., Maity, N., Nema, N. K., & Sarkar, B. K. (2011). Bioactive compounds from natural resources against skin aging. *Phytomedicine*, *19*(1), 64-73.

Nabors, M. (2005).Introduccion a la botanica.Pearson Education .ISBN 8478290737, 9788478290734

Nakagawa, M., Kawai, K., & Kawai, K. (1995). Contact allergy to kojic acid in skin care products. *Contact dermatitis*, *32*(1), 9-13

Nakamura, K. (2006). Bottle cultivation of culinary-medicinal Bunashimeji mushroom *Hypsizygus marmoreus* (Peck) bigel.(Agaricomycetideae) in Nagano Prefecture (Japan). *International Journal of Medicinal Mushrooms*, *8*(2).

Nan, W., Zhaoqing, Z., Yuexuan, Y., Hua, Z., Jinhao, W., & Ang, L. (2016). Evaluation for Whitening Efficacy of Cosmetics Containning Extract from Tricholoma Matsutake Sing.

Ngai, P. H., & Ng, T. B. (2004). A ribonuclease with antimicrobial, antimitogenic and antiproliferative activities from the edible mushroom *Pleurotus sajor-caju. Peptides*, *25*(1), 11-17.

Nguyen, T. L., Chen, J., Hu, Y., Wang, D., Fan, Y., Wang, J., ... & Dang, B. K. (2012). In vitro antiviral activity of sulfated *Auricularia auricula* polysaccharides. *Carbohydrate polymers*, *90*(3), 1254-1258.

Novak, A. C., Sydney, E. B., & Soccol, C. R. (2014). Biocosmetics. In Biotransformation of waste biomass into high value biochemicals (pp. 389-411). Springer, New York, NY.

Ohiri, R. C., & Bassey, E. E. (2017). Evaluation and characterization of nutritive properties of the jelly ear culinary-medicinal mushroom *Auricularia auricula-judae* (Agaricomycetes) from Nigeria. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, *19*(2).

Onar, H. C., Yusufoglu, A., Turker, G., & Yanardag, R. (2012). Elastase, tyrosinase and lipoxygenase inhibition and antioxidant activity of an aqueous extract from *Epilobium angustifolium* L. leaves. *Journal of Medicinal Plants Research*, *6*(5), 716-726.

Orjuela Rodriguez, A. A. (2015). Determinación de actividad antioxidante de extractos y fracciones de hojas de *Chromolaena perglabra* (BL Robinson) RM King y H. Robinson . (Tesis de Pregrado), Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales U.D.C.A

Oumeish, O. Y. (2001). The cultural and philosophical concepts of cosmetics in beauty and art through the medical history of mankind. Clinics in dermatology, 19(4), 375-386

Padilha, M. M., Avila, A. A., Sousa, P. J., Cardoso, L. G. V., Perazzo, F. F., & Carvalho, J. C. T. (2009). Anti-inflammatory activity of aqueous and alkaline extracts from mushrooms (*Agaricus blazei* Murill). *Journal of medicinal food*, *12*(2), 359-364.

Palacios, I., Lozano, M., Moro, C., D'arrigo, M., Rostagno, M. A., Martínez, J. A., ... & Villares, A. (2011). Antioxidant properties of phenolic compounds occurring in edible mushrooms. *Food Chemistry*, *128*(3), 674-678.

Papaspyridi, L.-M., N. Aligiannis, et al. (2011). Production of bioactive metabolites with pharmaceutical and nutraceutical interest by submerged fermentation of *Pleurotus ostreatus* in a batch stirred tank bioreactor. Procedia Food Science 1(0): 1746-1752.

Park, H. S., Hwang, Y. H., Kim, M. K., Hong, G. E., Lee, H. J., Nagappan, A., ... & Kim, G. S. (2015). Functional polysaccharides from *Grifola frondosa* aqueous extract inhibit atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, *79*(1), 147-154.

Park, K. M., Kwon, K. M., & Lee, S. H. (2015). Evaluation of the antioxidant activities and tyrosinase inhibitory property from mycelium culture extracts. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, *2015*.

Peixoto, F. M., Borguini, R. G., Machado, A. M. R., Gôuvea, A. C. M. S., Pacheco, S., & Godoy, R. D. O. (2013). Teor de carotenoides em nutricosméticos: análise da adequação e qualidade do produto. *Embrapa Agroindústria de Alimentos-Artigo em periódico indexado (ALICE)*.

Pillaiyar T, Namasivayam V, Manickam M, and Jung S-H (2018) Inhibitors of Melanogenesis: An updated review. Journal of Medicinal Chemistry 61: 7395–7418.

Piwowarski, J. P., Kiss, A. K., & Kozłowska-Wojciechowska, M. (2011). Anti-hyaluronidase and anti-elastase activity screening of tannin-rich plant materials used in traditional Polish medicine for external treatment of diseases with inflammatory background. *Journal of Ethnopharmacology*, *137*(1), 937-941.

Plensdorf S .(2017). Pigmentation disorders: Diagnosis and management. American Family Physician 96(12): 797–804.

Pontón, J. (2008). La pared celular de los hongos y el mecanismo de acción de la anidulafungina. *Revista Iberoamericana de Micología*, *25*(2), 78-82.

Pullar JM, Carr AC, and Vissers MCM. (2017). The roles of vitamin C in skin health. Nutrients 9: 866.

Puttaraju, N. G., Venkateshaiah, S. U., Dharmesh, S. M., Urs, S. M. N., & Somasundaram, R. (2006). Antioxidant activity of indigenous edible mushrooms. *Journal of agricultural and food chemistry*, *54*(26), 9764-9772.

Queiroz, L. S., Nascimento, M. S., Cruz, A. K., Castro, A. J., Maria de Fátima, V. M., Baseia, I. G., & Leite, E. L. (2010). Glucans from the *Caripia montagnei* mushroom present anti-inflammatory activity. *International immunopharmacology*, *10*(1), 34-42.

Rahul, J., Jain, MK, Singh, SP, Kamal, RK, Naz, A., Gupta, AK y Mrityunjay, SK (2015). *Adansonia digitata* L. (baobab): una revisión de la información tradicional y la descripción taxonómica. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* , *5* (1), 79-84.

Rajan, P., & Grimes, P. E. (2002). Skin barrier changes induced by aluminum oxide and sodium chloride microdermabrasion. *Dermatologic surgery*, *28*(5), 390-393.

Ramos, G. I. C., & Pérez, D. A. (2010). Antioxidantes en dermatología. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, *8*(4), 272-277.

Rangel, J. O. (2005). La biodiversidad de Colombia. Palimpsestvs, 5, 292-304. https://revistas.unal.edu.co/index. php/palimpsestvs/article/view/8083

Razavi, S. M., Zarrini, G., Molavi, G., & Ghasemi, G. (2011). Bioactivity of *Malva sylvestris* L., a medicinal plant from Iran. *Iranian journal of basic medical sciences*, *14*(6), 574.

Rendon, M., Berneburg, M., Arellano, I., & Picardo, M. (2006). Treatment of melasma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *54*(5), S272-S281.

Reynolds, T. (1985). The compounds in Aloe leaf exudates: A review. Botanical Journal of the Linnean Society 90, 157-177.

Reynolds, T. (Ed.). (2004). *Aloes: the genus Aloe*. CRC press.

Ribeiro, A. P. D., Andrade, M. C., Bagnato, V. S., Vergani, C. E., Primo, F. L., Tedesco, A. C., & Pavarina, A. C. (2015). Antimicrobial photodynamic therapy against pathogenic

bacterial suspensions and biofilms using chloro-aluminum phthalocyanine encapsulated in nanoemulsions. *Lasers in medical science*, *30*(2), 549-559.

Rivers, J. K. (2008). The role of cosmeceuticals in antiaging therapy. Skin Therapy Lett, 13(8), 5-9.

Rodan K, Fields K, Majewski G, and Falla T (2016) Skincare bootcamp. Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open 4: e1152.

Rojas, T., Cortés, C., Noguera, M., Rojas, N., Cely, M., Garzón, C., ... & Velandia, G. (2020).Diagnóstico de experiencias locales de bioproductos y negocios verdes en comunidades locales ubicadas en zonas con alto valor ecológico y frentes de deforestación: Contribuciones de la Naturaleza y Bienestar.

Romana-Souza B, Silva-Xavier W, and Monte-Alto-Costa A .(2018). Topical retinol attenuates stress-induced ageing signs in human skin ex vivo, throughEGFR activation viaEGF, but notERK andAP-1 activation. Experimental Dermatology. Epub ahead of print.

Ruthes, A. C., Carbonero, E. R., Córdova, M. M., Baggio, C. H., Sassaki, G. L., Gorin, P. A. J., & Iacomini, M. (2013). Fucomannogalactan and glucan from mushroom *Amanita muscaria*: Structure and inflammatory pain inhibition. *Carbohydrate polymers*, *98*(1), 761-769.

Salud, M. (2020). Análisis de las tres capas de la piel: estructura y funciones - Meditip. Retrieved 22 May 2020, from https://www.meditip.lat/el-cuerpo-humano/tres-capas-de-la-piel/

Samyor, D., Deka, S. C., & Das, A. B. (2016). Phytochemical and antioxidant profile of pigmented and non-pigmented rice cultivars of Arunachal Pradesh, India. International Journal of Food Properties, 19, 1104–1114.

Sandargo, B., Chepkirui, C., Cheng, T., Chaverra-Muñoz, L., Thongbai, B., Stadler, M., & Hüttel, S. (2019). Biological and chemical diversity go hand in hand: Basidiomycota as source of new pharmaceuticals and agrochemicals. *Biotechnology advances*, *37*(6), 107344.

Sarmiento, C. R., Gómez-Montoya, N., Zora-Vergara, B., Benjumea-Aristizabal, C., Santa-Santa, D. J., Zuluaga-Moreno, M., & Franco-Molano, A. E. (2022). Diversidad de macrohongos (Basidiomycota) de Colombia: Listado de especies. *Actualidades Biológicas*, *44*(116).

Serna, J., Vitales, M., López, M. C., & Molina, A. (2002). 4. Dermatología.

Sevinsky, R. E., Stewart, D. W., & Harirforoosh, S. (2017). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Is there a link between cardiovascular and renal adverse effects?. *Journal of Integrative Nephrology and Andrology*, *4*(1), 1.

Shaheen, F., Rasoola, S., Shah, Z.A., Soomro, S., Jabeen, A., Mesaik, M.A., Choudhary, M.I. (2014). Chemical constituents of *Marrubium vulgare* as potential inhibitors of nitric oxide and respiratory burst. Natural Product Communications 9 (7), 903–906.

Shin, Y. J., & Lee, S. C. (2014). Antioxidant activity and β-glucan contents of hydrothermal extracts from maitake (*Grifola frondosa*). *Food Science and Biotechnology*, *23*(1), 277-282.

Shu, C. H., Lin, K. J., & Wen, B. J. (2007). Effects of culture temperature on the production of bioactive polysaccharides by *Agaricus blazei* in batch cultures. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology: International Research in Process, Environmental & Clean Technology*, *82*(9), 831-836.

Siriamornpun, S., Kaisoon, O., & Meeso, N. (2012). Changes in colour, antioxidant activities and carotenoids (lycopene, β-carotene, lutein) of marigold flower (*Tagetes erecta* L.) resulting from different drying processes. *Journal of Functional Foods*, *4*(4), 757-766.

Skorek, M., Jurczyk, K., Sajewicz, M., & Kowalska, T. (2016). Thin-layer chromatographic identification of flavonoids and phenolic acids contained in cosmetic raw materials. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, *39*(5-6), 286-291.

Slade, H. B., Fowler, J., Draelos, Z. D., Reece, B. T., & Cargill, D. I. (2008). Clinical efficacy evaluation of a novel barrier protection cream. *Cutis*, *82*(4), 21-28.

Slominski, A., Wortsman, J., Paus, R., Elias, P. M., Tobin, D. J., & Feingold, K. R. (2008). Skin as an endocrine organ: implications for its function. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, *5*(2), e137-e144.

Sorg, O., Antille, C., Kaya, G., & Saurat, J. H. (2006). Retinoids in cosmeceuticals. *Dermatologic Therapy*, *19*(5), 289-296.

Souilem, F., Fernandes, Â., Calhelha, R. C., Barreira, J. C., Barros, L., Skhiri, F., ... & Ferreira, I. C. (2017). Wild mushrooms and their mycelia as sources of bioactive compounds: Antioxidant, anti-inflammatory and cytotoxic properties. *Food chemistry*, *230*, 40-48.

Southall, M., Pappas, A., Suhyoun, C., (2014). Oat (Avena sativa) oil activates the PPAR? and PPAR β/δ pathways, resulting in keratinocyte differentiation and upregulation of ceramide synthesis. Journal of the American Academy of Dermatology 70 (5), AB64 (Sul.1).

Souyoul SA, Saussy KP, and Lupo MP. (2018). Nutraceuticals: A review. Dermatology and Therapy 8: 5–16.

Sridhar, K. R., & Deshmukh, S. K. (Eds.). (2019). Advances in Macrofungi: Diversity, Ecology and Biotechnology. CRC Press.

Stahl, W., & Sies, H. (2005). Bioactivity and protective effects of natural carotenoids. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, *1740*(2), 101-107.

Suárez .A. & Nieto. R. (2012). Utilización de la fermentación líquida de *Lentinula edodes* (shiitake), para la producción de metabolitos secundarios bioactivos y evaluación de su potencial empleo en la producción de un alimento funcional. *Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos (ICTA)*.

Sun, S., Zhang, X., Sun, S., Zhang, L., Shan, S., & Zhu, H. (2016). Production of natural melanin by *Auricularia auricula* and study on its molecular structure. *Food Chemistry*, *190*, 801-807.

Tada, R., Y. Adachi, et al. (2009). An unambiguous structural elucidation of a 1,3-β-dglucan obtained from liquid-cultured *Grifola frondosa* by solution NMR experiments. Carbohydrate Research 344(3): 400-404.

Talbourdet, S., Sadick, N.S., Lazou, K., Bonnet-Duguennoy, M., Kurfurst, R., Neveu, M.,Heusele, C., Andre, P., Schnebert, S., Draelos, Z.D., Perrier, E. (, 2007). Modulation of gene expression as a new skin anti-ageing strategy. Journal Drugs and Dermatology 6(Suppl. 6), S25–33

Tamrakar, S., Nishida, M., Amen, Y., Tran, H. B., Suhara, H., Fukami, K., ... & Shimizu, K. (2017). Antibacterial activity of Nepalese wild mushrooms against Staphylococcus aureus and Propionibacterium acnes. *Journal of Wood Science*, *63*(4), 379-387.

Taofiq, O., Calhelha, R. C., Heleno, S., Barros, L., Martins, A., Santos-Buelga, C., ... & Ferreira, I. C. (2015). The contribution of phenolic acids to the anti-inflammatory activity of mushrooms: Screening in phenolic extracts, individual parent molecules and synthesized glucuronated and methylated derivatives. *Food Research International*, *76*, 821-827.

Taofiq, O., González-Paramás, A.M., Martins, A., Barreiro, M.F. and Ferreira, I.C.F.R. (2016a). Mushrooms extracts and compounds in cosmetics, cosmeceuticals and nutricosmetics—A review. Ind. Crops Prod., 90: 38–48.

Taofiq, O., Heleno, S. A., Calhelha, R. C., Alves, M. J., Barros, L., Barreiro, M. F., ... & Ferreira, I. C. (2016b). Development of mushroom-based cosmeceutical formulations with anti-inflammatory, anti-tyrosinase, antioxidant, and antibacterial properties. *Molecules*, *21*(10), 1372.

Taofiq, O., Heleno, S.A., Calhelha, R.C., Alves, M.J., Barros, L., Gonzalez-Paramas, A.M., Barreiro, M.F. and Ferreira, I.C.F.R. (2017). The potential of Ganoderma lucidum extracts as bioactive ingredients in topical formulations, beyond its nutritional benefits. Food Chem. Toxicol., 108: 139–147.

Taofiq, O., Martins, A., Barreiro, M. F., & Ferreira, I. C. (2016c). Anti-inflammatory potential of mushroom extracts and isolated metabolites. *Trends in Food Science & Technology*, *50*, 193-210.

Tepwong, P., Giri, A., & Ohshima, T. (2012). Effect of mycelial morphology on ergothioneine production during liquid fermentation of *Lentinula edodes*. *Mycoscience*, *53*(2), 102-112.

Thomas JRRegan JT, Dixon TK, and Bhattacharyya TK. (2013). Effects of Topicals on the aging skin process. Facial Plastic Surgery Clinics of North America 21: 55–60.

Tontowiputro, D. K., Sargowo, D., Tjokroprawiro, A., & Rifa'i, M. (2018). Anti-inflammatory activity of *Agaricus blazei* Murill extract in the spleen of mice fed a high-fat diet. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, *17*(3), 483-489.

Torres, KLQ, Suzuki, V., Fanaro, GB, de Oliveira, AF, Leite, JATM, Namur, CRM, ... & Ferreira, LM (2020). ¿licopeno y fotoprotección?. *Avances en Ciencias Nutricionales* , *1* (1), 80-88.

Tuna, D., Udvarhelyi, A., Sobolewski, A. L., Domcke, W., & Domratcheva, T. (2016). Onset of the electronic absorption spectra of isolated and π-stacked oligomers of 5, 6-dihydroxyindole: An ab initio study of the building blocks of eumelanin. The Journal of Physical Chemistry B, 120(14), 3493-3502.

Turło, J., B. Gutkowska, et al. (2010). Effect of selenium enrichment on antioxidant activities and chemical composition of *Lentinula edodes* (Berk.) Pegl. mycelial extracts. Food and Chemical Toxicology 48(4): 1085-1091.

Usman, M., Murtaza, G., & Ditta, A. (2021). Nutritional, medicinal, and cosmetic value of bioactive compounds in button mushroom (*Agaricus bisporus*): a review. *Applied Sciences*, *11*(13), 5943.

Uter, W., Benz, M., Mayr, A., Gefeller, O., & Pfahlberg, A. (2013). Assessing skin pigmentation in epidemiological studies: The reliability of measurements under different conditions. *Skin Research and Technology*, *19*(2), 100-106.

Valenzuela, A., & Nieto, S. (1996). Synthetic and natural antioxidants: food quality protectors. *Grasas y aceites*.

Vasco-Palacios, A. M., & Franco-Molano, A. E. (2013). Diversity of Colombian macrofungi (Ascomycota-Basidiomycota). *Mycotaxon*, *121*(1), 100-158.

Verma, D. K., & Srivastav, P. P. (2020). Bioactive compounds of rice (*Oryza sativa* L.): review on paradigm and its potential benefit in human health. *Trends in Food Science & Technology*, *97*, 355-365.

Vozmediano, J. M. F., & Hita, J. C. A. (2003). Retinoids in Dermatology. *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana*, *31*(5), 271-294.

Wasser, S.P. (2010). Medicinal mushroom science: History, current status, future trends, and unsolved problems. Int. J. Med. Mushrooms, 12: 1–16.

Wasser, S.P. and Weiss, A.L. (1999). Therapeutic effects of substances occurring in higher Basidiomycetes mushrooms: A modern perspective. Crit. Rev. Immunol., 19: 65–96.

Wei, J., Guo, W. H., Cao, C. Y., Kou, R. W., Xu, Y. Z., Górecki, M., ... & Gao, J. M. (2018). Polyoxygenated cyathane diterpenoids from the mushroom *Cyathus africanus*, and their neurotrophic and anti-neuroinflammatory activities. *Scientific reports*, *8*(1), 1-15.

Witkowski, J. A., & Parish, L. C. (2001). You've come a long way baby: a history of cosmetic lead toxicity. Clinics in dermatology, 19(4), 367-370.

Wu, C. Y., J. L. Mau, et al. (2008). The influence of cultivation conditions on mycelial growth and exopolysaccharide production of culinary-medicinal mushroom *Pleurotus citrinopileatus* singer (Agaricomycetideae). International Journal of Medicinal Mushrooms 10(279-292): 279.

Wu, X., Guan, W., Yan, R., Lei, J., Xu, L., & Wang, Z. (2016a). Effects of UV-C on antioxidant activity, total phenolics and main phenolic compounds of the melanin biosynthesis pathway in different tissues of button mushroom. *Postharvest Biology and Technology*, *118*, 51-58.

Wu, Y., Choi, M. H., Li, J., Yang, H., & Shin, H. J. (2016b). Mushroom cosmetics: the present and future. *Cosmetics*, *3*(3), 22.

Xu, G. H., Kim, Y. H., Choo, S. J., Ryoo, I. J., Zheng, C. J., Seok, S. J., ... & Yoo, I. D. (2009). Isodeoxyhelicobasidin, a novel human neutrophil elastase inhibitor from the culture broth of *Volvariella bombycina*. *The Journal of Antibiotics*, *62*(6), 333-334.

Yahaya, Y. A., & Don, M. M. (2012). Evaluation of Trametes lactinea extracts on the inhibition of hyaluronidase, lipoxygenase and xanthine oxidase activities in vitro. *Journal of Physical Science*, *23*(2), 1-15.

Yan, Z. F., Yang, Y., Tian, F. H., Mao, X. X., Li, Y., & Li, C. T. (2014). Inhibitory and acceleratory effects of *Inonotus obliquus* on tyrosinase activity and melanin formation in B16 melanoma cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2014*.

Yoon, K. N., Alam, N., Lee, J. S., Cho, H. J., Kim, H. Y., Shim, M. J., ... & Lee, T. S. (2011). Antihyperlipidemic effect of dietary Lentinus edodes on plasma, feces and hepatic tissues in hypercholesterolemic rats. *Mycobiology*, *39*(2), 96-102.

Zhang S and Duan E. (2018). Fighting against Skin Aging. Cell Transplantation 27: 729–738.