

# The Physiological Medical Letter

Vol. XVIII

Marzo 2023

N° 1

## MESOTERAPIA TRANSDERMICA

*Maurizio Ceccarelli*

### Premessa

La mesoterapia è una tecnica di somministrazione dei farmaci che prevede l'infiltrazione dei principi attivi per via intradermica.

Nel 1952, il dott. Michel Pistor, suo ideatore, la descrive come un metodo per avvicinare la terapia al luogo della patologia.

Il vantaggio di questa tecnica consiste nel poter utilizzare dosi ridotte di principio attivo; dosi che diffondono lentamente nei tessuti sottostanti l'inoculazione e persistono per più tempo rispetto ad altre vie di somministrazione, con vantaggi quali l'effetto prolungato nel tempo, il ridotto coinvolgimento di altri organi e la riduzione del rischio di eventi avversi o effetti collaterali.

Gli studi xerografici ed ecografici hanno, infatti, dimostrato che l'introduzione intradermica dei principi attivi consente la formazione di "pacchetti" che vengono rilasciati in un tempo variabile di 5-6-giorni. Questo consente un mantenimento terapeutico con una somministrazione settimanale.

A quanto detto, si aggiunge l'assenza di passaggio dei principi attivi per il circolo enteroepatico, con la loro detossificazione ed eliminazione, caratteristico della somministrazione sistemica. Oltre a consentire una corretta carica attiva, nella zona dove questa è richiesta.

L'inserimento avviene con aghi, introdotti molto superficialmente (solitamente aghi da 4 mm inseriti con una inclinazione di 30°) rilasciando, nel derma, la quantità di farmaco utile alla formazione di un piccolo ponfo (indicazione dell'introduzione intradermica). I ponfi vengono fatti a piccola distanza (0,5-1,0 cm), a tappeto sulla zona di trattamento.

Grande diffusione ha avuto la mesoterapia (oggi meglio definita come intradermoterapia) nel trattamento delle patologie estetiche (mesoterapia rigenerativa, mesoterapia depigmentante, mesoterapia flebotonica, mesoterapia lipolitica). In questi casi, infatti, è necessaria la somministrazione locoregionale per ottenere un corretto risultato.

La multipuntura della mesoterapia, effettuata in zone particolarmente sensibili, causa dolore che, a volte, porta all'abbandono di questa tecnica di somministrazione da parte del paziente. Altra causa di abbandono è, nei soggetti con fragilità capillare, la formazione di ematomi nella zona di trattamento.

Tutto questo ha portato allo studio di possibili mezzi capaci d'infiltrare nel derma i principi attivi senza l'uso di aghi.

Il passaggio di principi attivi, dalla superficie esterna della cute, al derma richiede il superamento del blocco determinato dall'epidermide.

L'epidermide è il più esterno dei tre strati che compongono la cute, mentre gli strati interni sono il derma e l'ipoderma. Lo strato dell'epidermide fornisce una barriera all'infezione da agenti patogeni

ambientali e regola la quantità di acqua rilasciata dal corpo nell'atmosfera attraverso la perdita di acqua transepidermica.

L'epidermide funge da barriera per proteggere l'omeostasi del nostro corpo. La protezione avviene attraverso:

- Una barriera fisica: i cheratinociti epidermici sono strettamente collegati da giunzioni cellula-cellula associate, conferendo all'epidermide la sua resistenza meccanica.
- Una barriera chimica: lipidi altamente organizzati, acidi, enzimi idrolitici e peptidi antimicrobici inibiscono il passaggio di sostanze chimiche esterne e agenti patogeni nel corpo.
- Una barriera immunologicamente attiva: i costituenti umorali e cellulari del sistema immunitario presenti nell'epidermide combattono attivamente le infezioni.
- Un pH acido (intorno a 5,0) e basse quantità di acqua rendono l'epidermide ostile a molti patogeni. Inoltre, i microrganismi non patogeni, sulla superficie dell'epidermide, aiutano a difenderci dai patogeni, competendo con questi per il cibo, limitandone la disponibilità e producendo secrezioni chimiche che inibiscono la crescita del microbiota patogeno.

L'epidermide è separata dal derma, il suo tessuto sottostante, da una membrana basale ed è composta mediamente da quattro strati. Questi, dal più interno al più esterno sono:

- strato basale/germinale

Composto principalmente da cellule staminali proliferanti e non proliferanti, attaccate alla membrana basale da emidesmosomi, che formano continuamente nuovi cheratinociti.

- strato spinoso

I cheratinociti si collegano attraverso i desmosomi e producono corpi lamellari, dall'interno del Golgi, arricchiti in lipidi polari, glicosfingolipidi, steroli liberi, fosfolipidi ed enzimi catabolici.

- strato granulare

I cheratinociti perdono i loro nuclei e il loro citoplasma appare granulare. I lipidi, contenuti in quei cheratinociti, all'interno di corpi lamellari, vengono rilasciati nello spazio extracellulare attraverso l'esocitosi, per formare una barriera lipidica che impedisce la perdita di acqua dal corpo e l'ingresso di sostanze estranee. Quei lipidi polari vengono quindi convertiti in lipidi non polari e disposti parallelamente alla superficie cellulare.

- strato corneo

Composto da 10 a 30 strati di corneociti poliedrici e anucleati (fase finale della differenziazione dei cheratinociti). I corneociti contengono un involucro proteico (proteine dell'involucro cornificato) sotto la membrana plasmatica, sono riempiti con proteine cheratiniche che trattengono l'acqua, sono attaccati insieme attraverso i corneo-desmosomi e circondati nello spazio extracellulare da strati impilati di lipidi. La maggior parte delle funzioni di barriera dell'epidermide si localizzano in questo strato.

La particolare struttura di questo tessuto rende difficile la penetrazione di principi attivi posti sulla sua superficie. In particolare, la struttura a muro (cellule come mattoni e lipidi come malta) dello strato corneo, opera questa capacità di blocco.

Tutti gli altri strati dell'epidermide sono rappresentati da cellule strettamente collegate le une alle altre e con uno strato basale formato da cellule staminali in continua moltiplicazione e differenziazione per consentire il mantenimento strutturale e funzionale di questo tessuto.

Una legge, la Legge di Fick, ci indica con una formula questo meccanismo di blocco e come poterlo, in parte, superare.

Questa legge afferma che:

- maggiore è lo spessore dello strato corneo e più difficilmente può penetrare qualcosa attraverso l'epidermide;
- maggiore è la concentrazione dei principi attivi posti in superficie e maggiore è la quantità di questi che penetrando può arrivare al derma;
- non si riesce, visto il piccolo spazio tra una cellula e l'altra, di far passare molecole più grandi di 500 dalton.

Da ciò, il nostro intervento di preparazione della cute, per consentire il passaggio di principi attivi con una risposta simile a quella ottenibile con la mesoterapia con aghi, dovrà prevedere:

- il superamento dello strato corneo
- la liberazione dello spazio intracellulare del resto dell'epidermide
- l'uso di concentrazioni di principi attivi alte per consentire il passaggio nel derma della quantità terapeutica.

## **Preparazione della Cute e Trattamento**

La Mesoterapia Transdermica richiede, quindi, un preparazione iniziale della cute del paziente per consentire il passaggio dei principi attivi:

- Si esegue uno scrub (meglio con ultrasuoni) per asportare lo strato corneo disgiunto.
- Si effettua, poi, un needling (con derma roller o derma pen) con aghi da 0,3 mm. Questo ci consente di fare delle aperture meccaniche nello strato corneo compatto, per by-passare la sua compattezza e impermeabilità.
- Si applica, poi, un acido mandelico al 30% in soluzione acquosa. Questo consente la liberazione di una piccola concentrazione di idrogenioni che, superano lo strato corneo impermeabile, passando all'interno delle fessurazioni meccaniche del needling, e raggiungono i desmosomi, la struttura che mantengono connesse tra loro le varie cellule dell'epidermide.

Chimicamente, questa connessione è formata da ponti disolfuro. Questi possono essere rotti mediante il legame degli idrogenioni agli atomi di zolfo. Si ottiene, così, la liberazione del passaggio intercellulare attraverso i desmosomi. Questo passaggio ha delle dimensioni di 20-35 nm.

- Abbiamo così ottenuto una via di passaggio transepidermica di 20-35 nm. Questo passaggio aumenta la dimensione delle molecole che possono penetrare nella cute, fino a un Peso Molecolare di 21.000 dalton.
- Prepariamo una soluzione di principi attivi, con un veicolante di acido ialuronico, da applicare sulla superficie esterna della cute, verificando che le dimensioni molecolari di questi, per massa e diametro della molecola, diano la sicurezza di un passaggio nello spazio ottenuto di 20-35 nm (<https://nanocomposix.com/pages/molecular-weight-to-size-calculator>).

La concentrazione di questi principi attivi dovrà essere doppia rispetto alla quantità che desideriamo raggiunga il derma (Legge di Fick).

- Applichiamo uniformemente il gel sulla zona di trattamento e aspettiamo che si asciughi. L'acido ialuronico macromolecolare, veicolante, asciugandosi forma una patina impermeabile sulla cute determinando un'occlusione che migliora la penetrazione delle molecole dei principi attivi.

## I Trattamenti di Mesoterapia Transdermica

Preparato il percorso che permetterà ai principi attivi di raggiungere il derma, formuliamo delle composizioni, in una base di gel, utili ai trattamenti clinici che normalmente trattiamo per mesoterapia.

### 1. Mesoterapia Transdermica Rigenerativa

Il trattamento prevede cinque sedute:

1. (S) differenziazione delle cellule staminali quiescenti, per formare dei giovani fibroblasti;
2. (P) proliferazione e attivazione biologica delle nuove cellule formate, con fattori di crescita;
3. (M) ottimizzazione della matrice extracellulare (ripetuta per tre volte).

I trattamenti si eseguono sequenzialmente a scadenza quindicinale. La fase M viene ripetuta per tre volte.

**Prima fase (S)** formulata per l'Attivazione delle Cellule Staminali Quiescenti, contiene:

- *Lattato di sodio*, per compensare la carenza di lattato delle cellule staminali e facilitare il trasporto e la metabolizzazione Intramitocondriale del Piruvato.
- *Nicotinammide*, quale precursore del NADPH, necessario allo stimolo delle sirtuine e alla differenziazione delle cellule staminali.
- *Adenosina*, per stimolare la differenziazione delle cellule staminali quiescenti, con l'attivazione dei recettori purinergici P1.
- *TGF-beta* per completare il processo differenziativo delle cellule staminali quiescenti, già iniziato dall'Adenosina.

**Seconda fase (P)** formulata per la proliferazione e attivazione biologica dei giovani fibroblasti neoformati, contiene Fattori di Crescita:

- *TGF-beta*, è il fattore di crescita presente in maggior quantità nel plasma, dopo degranulazione piastrinica, la sua importanza per la differenziazione e per la proliferazione cellulare è già stata descritta;
- *IGF-1*, importante fattore di crescita presente normalmente nel plasma umano, sia ricco di piastrine che povero di queste. Svolge sia un'azione simile all'insulina, agendo sull'Insulin Receptor Substrate 1, recettore interno alla cellula, capace di attivare la sintesi proteica; sia, attraverso l'SHC-transforming protein, attivando i fattori di trascrizione nucleare;
- *VEGF* (vascular endothelial growth factor), fattore di crescita endoteliale che stimola la neovangiogenesi, migliorando la vascolarizzazione del tessuto neoformato;
- *GABA*, fattore di stimolo della proliferazione fibroblastica;
- *Frammenti 20-38 monomeri di Acido Ialuronico*, che stimolano i CD44 del fibroblasto, inducendo la proliferazione e l'attività metabolica.

**Terza fase (P)** formulata per ottimizzare la Matrice Extracellulare, contiene:

- *Prolina, Glicina, Lisina, Glucosamina*, quali precursori dei componenti della matrice tissutale;
- *Bicarbonato di Sodio*, quale tampone, per mantenere fluida la matrice tissutale;
- *Cisteina*, quale inibitore del sito attivo delle metalloproteinasi;
- *Colina*, quale precursore dell'acetilcolina, attivatore dei recettori colinergici cellulari;
- *Glucosio e IGF-1*, quali trofizzanti e anabolizzanti tissutali;
- *Acido Ascorbico*, come antiossidante, preventivo dell'invecchiamento ossidativo;

- *S-Adenosilmetionina*, metilante dei geni infiammatori, preventivo dell'invecchiamento infiammatorio.

La terza fase viene ripetuta per tre volte.

In abbinamento, il paziente usa, alla sera, **AEPHY RIGENER**. Gel con attivatori cellulari e precursori dei componenti strutturali della cute, per ringiovanire il volto.

Contiene:

- Fattori di crescita biomimetici:

*L'Acetyl Decapeptide-3*, svolge un'azione biomimetica del Fibroblast Growth Factor, attivando i fibroblasti.

*L'Sh-Polypeptide-5*, ha un'azione biomimetica del Trasforming Growth Factor beta 3, con azione proliferativa e differenziativa cellulare.

*L'Sh-Polypeptide-9*, ha un'azione biomimetica del Vessel Endotelial Growth Factor, stimolando la nuova formazione di vasi sanguigni e migliorando l'apporto energetico, e di ossigeno alle cellule.

*L'Sh-Polypeptide-2*, induce un aumento della sintesi di collagene e di elastina.

*Il Nonapeptide 1* svolge un'azione di controllo della produzione di MSH, regolando la produzione di melanina.

Ed endomodulatori:

- *Prolina, Glicina e Vitamina C* – La prolina e la glicina componenti base dei collagene, ai quali si aggiunge l'Idrossiprolina formata dall'azione dell'acido ascorbico sulla prolina.
- *Glucosamina* – L'acetil-glucosamina si unisce all'acido glucuronico (derivato dal metabolismo glicidico) per formare l'acido ialuronico, base dei proteoglicani.
- *Lisina* – Aminoacido fondamentale della desmosina, cerniera elastica che consente la funzione dell'elastina.
- *Cisteina* – Che chiudendo il sito attivo delle metalloproteinasi, riduce l'azione di questi enzimi, che distruggono la matrice dermica.

## 2. Mesoterapia Transdermica Depigmentante

Il trattamento prevede l'uso ripetuto (da una a cinque volte, con sedute quindicinali) di un gel contenente principi attivi ad azione riducente per trasformare la melanina ossidata (scura) in melanina ridotta (chiaro) che si maschera con il colore normale della cute e per ridurre la nuova formazione di melanina.

I principi attivi sono:

- *Acido Ascorbico e Acido Succinico*, quali riducenti, riducono la melanina ossidata in melanina ridotta e riducono la pressione parziale dell'ossigeno, rallentando la trasformazione della tirosina in DOPA. Inoltre, quali antiossidanti, riducono l'azione dei ROS responsabili dell'irritazione che stimola la melanogenesi.
- *Acido Succinico*, quale chelante che chela il rame inibendo il sito attivo della tirosinasi e la nuova formazione di melanina.
- *Arbutina*, compete con la tirosina sul sito attivo della tirosinasi, rallentando la melanogenesi.

In abbinamento, il paziente usa, mattina e sera, **AEPHY WHITE**, gel contenete:

- Antinfiammatori, per ridurre l'infiammazione che causa l'iperpigmentazione:

*Acido Tranexamico* capace di bloccare la trasformazione del Plasminogeno in Plasmina. *Centella Asiatica* per inibire la Fosfolipasi A2 che libera acido arachidonico dalle membrane *Curcumina*, per inibire le COX-2 che trasformano l'acido arachidonico in citochine infiammatorie e per inibire l'azione di queste.

- Regolatori della melanogenesi:

*Acido Ascorbico*, per ridurre l'azione irritativa dei radicali liberi dell'ossigeno. *Melanostatine 5*, che inibisce il recettore, MC1-R, del melanocita e la sintesi della tirosinasi. *Acetil-Glucosamina*, capace d'inibire il processo di glicosilazione, che permette l'attivazione della tirosinasi. *Arbutina*, capace di bloccare il sito attivo dell'enzima tirosinasi, rallentando la formazione di melanina. *Niacinamide*, capace di rallentare il movimento dei melanosomi verso la periferia del melanocita e il loro passaggio al cheratinocita, riduce la pigmentazione cutanea.

### **3. Mesoterapia Transdermica Flebotonica**

Il trattamento rappresenta la prima fase della terapia della PEFS (Panniculopatia Edemato-Fibro-Sclerotica). Questa patologia è caratterizzata da una distrofia del tessuto adiposo a carattere evolutivo che inizia con un'insufficienza venolinfatica, che induce edema del tessuto adiposo. A causa dell'edema, la meccanotrasduzione induce ipertrofia adipocitaria e infiammazione.

Il gel Flebotonico contiene i seguenti principi attivi:

- *Troxeutina*, flavonoide che ottimizza il flusso del microcircolo e la consistenza della parete vasale
- *Prolina, Glicina e Acido Ascorbico*, per ottimizzare la sintesi del collagene della parete vasale
- *Glucosamina e Serina*, per ottimizzare i proteoglicani della parete vasale

Il trattamento si esegue a livello della gamba, bilateralmente, dalla caviglia al poplite e sulle zone di tessuto adiposo panniculopatico (trocantere).

Il paziente abbina al trattamento transdermico **AEPHY VESSEL**, endomodulatore utile ad ottimizzare la consistenza della parete vasale del microcircolo.

Questo contiene:

*Arginina, Ornitina* - Aminoacidi precursori del Growth Hormon (ormone anabolizzante che stimola costruzione dei tessuti).

*Glucosamina* – Precursore della componente glicidica dei Glicosaminglicani (GAG), consente, secondo i principi della endomodulazione, l'ottimizzazione della costruzione del manicotto perivasale che mantiene in sito le cellule endoteliali, riducendo il passaggio di liquidi nei tessuti (edema).

*Serina* – Componente base della cerniera proteica dei GAG. Consente di collegare la struttura glicidica dei glicosaminoglicani alla struttura proteica, rinforzando la parete dei vasi e riducendone la possibile rottura.

*Prolina, Glicina* – Aminoacidi precursori del collagene, consentono, secondo i principi della endomodulazione, l'ottimizzazione della costruzione della componente fibrosa del manicotto perivasale che mantiene in sito le cellule endoteliali, aumentando la consistenza e la resistenza dei capillari.

*Bioflavonoidi, Rutina* – Migliorano la consistenza della parete endoteliale e riducono la pressione ematica nel microcircolo, riducendo edema e sanguinamento.

Si assumono 2-4 capsule al giorno, sempre a stomaco vuoto.



#### **4. Mesoterapia Transdermica Lipolitica**

Il trattamento rappresenta la seconda fase della terapia della PEFS (Panniculopatia Edemato-Fibro-Sclerotica). Questa patologia, come detto, è caratterizzata da una distrofia del tessuto adiposo a carattere evolutivo che inizia con un'insufficienza venolinfatica che induce edema del tessuto adiposo. A causa dell'edema, la meccanotrasduzione induce ipertrofia adipocitaria e infiammazione. Il Gel Lipolitico si usa dopo due-tre sedute di Gel Flebotonico. La sua composizione, pur mantenendo il miglioramento del microcircolo, diminuisce le dimensioni degli adipociti ipertrofici e lo stato infiammatorio.

Il Gel Lipolitico contiene i seguenti principi attivi:

- *Troxerutina*, flavonoide che ottimizza il flusso del microcircolo e la consistenza della parete vasale
- *Aminofillina*, base xantinica che attiva la lipolisi mediante incremento dell'AMP-c
- *Carnitina*, come carrier degli acidi grassi liberati dalla lipolisi
- *Adenosilmetionina*, metilatore dei geni infiammatori, per ridurre l'infiammazione.

Il trattamento si esegue sulle zone di tessuto adiposo panniculopatico (trocantere, interno ginocchio), mantenendo a livello della gamba, bilateralmente, dalla caviglia al poplite, il trattamento flebotonico.

Il paziente abbina al trattamento transdermico, **AEPHY FAT**, endomodulatore contenente principi attivi utili alla riduzione del tessuto adiposo.

Questo contiene:

*Triptofano* – Aminoacido precursore della Serotonina (neurotrasmettitore che stimola il centro della sazietà), con riduzione del senso di fame.

*Fenilalanina* - Aminoacido precursore della Colecistochinina (neurotrasmettitore che stimola il centro della sazietà), con riduzione del senso di fame.

*Forskolina* – Principio attivo capace di attivare l'Adenilato-ciclastasi dell'adipocita stimolando l'azione lipolitica, con riduzione del grasso.

*Caffeina* – Principio attivo capace di attivare la lipolisi del grasso intradipocitari mediante l'aumento dell'AMP-c (sia per attivazione dell'Adenilato-ciclastasi sia per inibizione delle Fosfodiesterasi). Si ottiene riduzione del grasso.

*Sinefrina* – Principio attivo capace di attivare i recettori Beta 3 degli adipociti, stimolando un aumento della termogenesi (disperde energia sotto forma di calore). Riducendo la neoformazione del grasso.

*Colina* – Precursore dell'acetilcolina, consente l'ottimizzazione della concentrazione dell'acetilcolina che stimola il dispendio energetico degli adipociti sotto forma di calore. Si riduce la neoformazione del grasso.

Si assumono 2 capsule al giorno, sempre a stomaco vuoto, abbinate a due capsule al giorno di **AEPHY VESSEL**.

Tutti i trattamenti di Mesoterapia Transdermica sono prodotti da **AEPHYMEDCOMMERCE srls** e sono ad esclusivo uso professionale.

Per informazioni commerciali: [info@aephymedcommerce.com](mailto:info@aephymedcommerce.com)