

Ordiz García, Ignacio

Medicina Estética, Clínica privada, Oviedo, España.

www.seme.org/revista/autores/ignacio-ordiz-garcia

Recepción: 19/03/2024. Revisión: 15/04/2024. Aceptación: 24/04/2024. Publicación: 30/04/2024



Mesoterapia. Una revisión crítica

A critical review of mesotherapy

RESUMEN

La mesoterapia o intradermoterapia (ID/M) es una forma parenteral de administración de medicamentos, que permite utilizar menores dosis de estos con menos frecuencia, ya que esta vía potencia sus efectos locales. Desarrollada en Francia, desde los años 30 del siglo pasado, se extendió de forma progresiva por Europa aportando importantes beneficios en distintas especialidades médicas. En EE. UU. se introdujo durante la última década del siglo XX, básicamente por sus aplicaciones en medicina estética, dando origen a conflicto de intereses con otros colectivos médicos y quirúrgicos. La aparición de graves iatrogenias, debidas a importantes errores conceptuales por parte de algunos profesionales en el tratamiento de esteatopatías, contribuyó aún más al desprestigio de la técnica intradérmica.

El objetivo de este trabajo es aclarar los aspectos fundamentales de la ID/M haciendo un repaso histórico de la misma, destacando sus aspectos positivos y analizando las causas y las consecuencias de su mala praxis.

Palabras clave. Mesoterapia. Intradermoterapia. Celulitis. Efectos secundarios. Iatrogenia.

ABSTRACT

Mesotherapy or intradermotherapy (ID/M) is a parenteral form of drug administration that allows smaller doses of drugs to be used less frequently, as this route enhances their local effects. Developed in France in the 1930s, it gradually spread throughout Europe, bringing significant benefits in various medical specialities. In the USA, it was introduced during the last decade of the 20th century, essentially for its applications in aesthetic medicine. This led to conflicts of interest with other medical and surgical groups. The appearance of serious iatrogenic problems, due to major conceptual errors on the part of some professionals in the treatment of steatopathies, further contributed to the discrediting of the intradermal technique.

The objective of this paper is to elucidate the foundational tenets of ID/M by examining its historical evolution, emphasizing its beneficial aspects, and analyzing the causes and consequences of its misapplication.

Keywords. Mesotherapy. Intradermotherap. Cellulite. Side effects. Iatrogenic.

INTRODUCCIÓN

La mesoterapia o intradermoterapia (ID/M) es una técnica de administración parenteral de medicamentos que se realiza a nivel intradérmico en localizaciones cutáneas próximas al lugar donde radica una patología. Al evitar el primer paso hepático, el medicamento administrado no está parcialmente inutilizado al entrar en contacto con

receptores periféricos por lo que se potencian sus efectos utilizando menores dosis, así como disminuyen de forma paralela los efectos secundarios. Aunque actualmente se siguen planteando múltiples dudas sobre su mecanismo de acción se ha demostrado que la dermis es capaz de modular la difusión de una molécula en función de la profundidad de inyección [1].

Los medicamentos empleados son los habituales de la farmacopea internacional. El conocimiento de las bases que fundamentan la técnica permite al profesional ampliar el abanico terapéutico con el objetivo de curar o mejorar a sus pacientes a través de una alternativa en la vía de administración. A pesar de que la mesoterapia tiene una definición clara, existe mucha confusión de conceptos y ha sido difamada por autores que se apoyan en aplicaciones erróneas llevadas a cabo por profesionales no entrenados o directamente por intrusos ajenos a la medicina.

El objetivo de este estudio es hacer una revisión crítica de la historia de la técnica, las aplicaciones reales y los efectos secundarios que se pueden derivar de una incorrecta aplicación.

Un poco de historia

La piel es un mapa plano y superficial de proyección de órganos profundos y la medicina basada en la evidencia (MBE) demuestra la existencia de una correlación entre la patología y su representación cutánea. La aplicación de medicamentos *in loco dolenti* parece ser la forma original y lógica de tratamiento de muchas patologías desde hace siglos.

En 1841, Pravaz fabricó una jeringa de plata diseñada para el tratamiento de aneurismas en animales y, a partir de entonces, comenzó a utilizarse para realizar inyecciones intradérmicas locales, principalmente de opiáceos. En 1845, Rynd publicó en *Dublin Medical Press* un artículo titulado *Neuralgia, introduction of fluid to the nerve*, donde explicaba cómo realizar inyecciones subcutáneas; pero hasta 1861 no describió en *Dublin Quarterly Journal of Medicine and Sciences* la instrumentación empleada. Unos años después, en 1853, Wood utilizó la jeringa de Pravaz para inyectar intradérmicamente sustancias medicamentosas en articulaciones dolorosas y neuralgias mediante la aplicación de morfina, y publicó sus resultados en el *British Medical Journal* en 1857 [2].

A partir de ese momento, el método adquiere un importante desarrollo puesto que los resultados obtenidos eran inmediatos y, progresivamente, se fue ampliando el arsenal terapéutico. Sin embargo, el método no dejaba de ser controvertido y la aplicación *in loco dolenti* ocasionaba infecciones con relativa frecuencia. Fuera de Inglaterra el método siguió utilizándose para la administración de morfina, adquiriendo relevancia von Willebrand (Finlandia) que, más de 100 años antes del descubrimiento de los receptores periféricos de la droga, la recomendaba siempre que fuera posible su uso [3]. Poco después, Béhier lo popularizó en Francia en 1859.

En 1872, Hekimian empleó agua pura intradérmica para conseguir un efecto analgésico local [4]; en la actualidad sigue utilizándose por vía intracutánea en el tratamiento de los cólicos renales por urolitiasis en mujeres embarazada o en los dolores del parto [5], así como en dolores cervicales motivados por el síndrome de hiperextensión postraumático [6] o en dolores miofasciales crónicos [7].

Respecto a la realización de inyecciones múltiples, en 1840 Baunscheidt patentó un sistema multi-inyectivo, conocido también como *“dermabioticon”* o *“resucitator”*, que actuaba realizando micropunciones a través de las que “fluían los malos humores”; se introducían sustancias revulsivas que formaban parte del *“Baunscheidt oil”*, originando un potente estímulo inmunitario. En su descripción, Baunscheidt hizo referencia a que el aceite utilizado contribuía a mantener la conexión galvánica de las agujas, asumiendo con ello una respuesta de tipo eléctrico [1]; lo que puede explicar en parte el efecto terapéutico de los sistemas multipunturales conocidos con el nombre genérico de *microneedling* [8] (Figura 1).

A finales del siglo XIX se empezaron a utilizar por vía intradérmica otras sustancias además de la morfina. El descubrimiento de la procaína (Einhorn, 1905) desplazó a la morfina y la heroína con la consiguiente disminución de la drogodependencia y el peligro de sobredosis que las acompañaba.

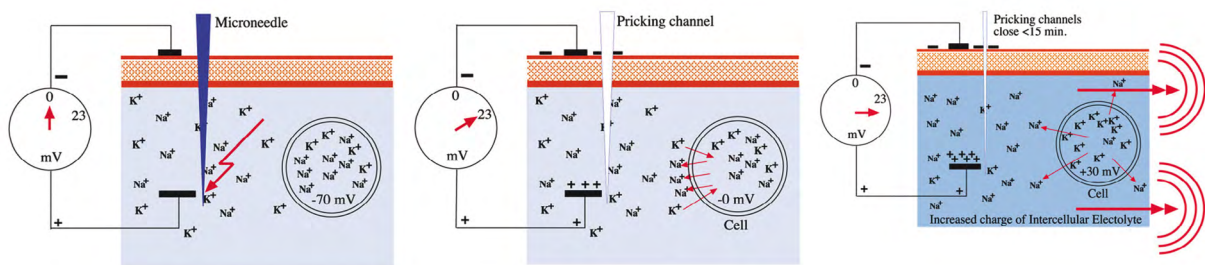


Figura 1. El efecto de la introducción de microagujas en la piel desencadena potenciales eléctricos capaces de activar la bomba Na-K. Tomado de Liebl *et al* (2013)⁸.

Aron (1937) puede ser considerado como el precursor de la intradermoterapia moderna. En sus estudios describió dos hechos particulares de la vía de administración intradérmica; primero, cualquier sustancia administrada por esta vía tenía efecto analgésico (incluso el agua pura, como se apuntó anteriormente); en segundo lugar, aumentaba la velocidad de actuación y la eficacia de los medicamentos empleados.

En la década de los años 40 del siglo XX, el tratamiento de enfermedades reumáticas mediante aplicaciones *in loco dolenti* fue utilizado como quimioterapia asociada al uso de procaína. Se describía la técnica de administración local de la siguiente manera: "Hacer alrededor de la articulación o articulaciones dolorosas (...) una serie de inyecciones intradérmicas, en número variable (una, cinco, diez y más, según la superficie dolorosa a infiltrar (...)). Uno o dos habones intradérmicos son suficientes para tratar una articulación digital, cuatro a diez habones bastan para tratar correctamente una muñeca, un codo, un tobillo (...), diez a veinte inyecciones para una rodilla, un hombro o una cadera". Se estableció que las inyecciones podían repetirse de 1 a 3 veces por semana durante un tiempo prolongado, se mencionaba la existencia de una aguja diseñada para las inyecciones intradérmicas y se describió una técnica de tratamiento intradérmico del reumatismo vertebral, localizando los puntos de administración del medicamento de forma muy similar a lo que posteriormente se denominará mesoterapia puntual sistematizada y/o mesoterapia segmentaria metamérica [9]. La lectura de este libro lleva a concluir que tuvo gran influencia en la clase médica francesa, que se decantó por las terapias locales en la siguiente década.

Durante la segunda mitad del siglo XX se estudiaron los efectos de la procaína en ciertas afecciones cardiológicas, articulares y algias de distinto tipo [10]. Bicheron, en 1958, utilizó procaína en punciones locales intradérmicas múltiples con formación de pápulas en procesos dolorosos. Pistor, también en 1958, publicó un trabajo describiendo nuevas aplicaciones de la procaína en diferentes patologías [11]. Creó el neologismo "mesoterapia" y resumió la técnica con el aforismo "poco, pocas veces y en el lugar adecuado". Esta publicación permitió un rápido desarrollo y modernización de la técnica intradérmica; también se popularizó en medicina veterinaria, realizándose en los primeros años múltiples ensayos clínicos en animales con muy buenos resultados.

En 1964, se constituyó la Sociedad Francesa de Mesoterapia y se definieron sus líneas básicas: "La mesoterapia es ante todo una elección terapéutica basada en la vía inyectable mediante fragmentación de dosis"; se apuntó que

no se trata solo de realizar inyecciones intradérmicas sino también subcutáneas. La frecuencia de repetición de las sesiones se estableció, en general, una por semana durante 6 u 8 semanas, dando importancia al distanciamiento de las sesiones terapéuticas y a la disminución de dosis de los productos empleados. Estas peculiaridades de la vía intradérmica conllevan un ahorro económico y una disminución importante de la aparición de iatrogenia ligada a los medicamentos.

Al poco tiempo se especificó que debían efectuarse inyecciones múltiples, a un ritmo de 3 inyecciones cada dos segundos, siendo imprescindible el uso de agujas creadas *ex professo* y caracterizadas por tener una longitud de 4 mm que facilita la maniobra de inyección. Más adelante se indicó que "es posible e incluso recomendable, utilizar en cada individuo, en cada enfermedad e incluso en cada sesión, una mezcla de productos distintos, reconocidos como eficaces en el caso considerado". Se trata de la práctica de una medicina que podría definirse como integrativa [12].

Una de las críticas más habituales hacia el método mesoterápico es la acusación de empirismo y la subjetividad de los productos utilizados, debido a la ausencia de un patrón metodológico que lo sustente [13]. Mrejen, escribió que "existen tantas técnicas de mesoterapia como mesoterapeutas... En la práctica la casi totalidad de los médicos que recurren a las inyecciones loco-regionales múltiples modula la técnica según su sensibilidad, su cultura, su instinto clínico y los síntomas indicados por el paciente. Esto plantearía tres preguntas esenciales: dónde inyectar y en qué circunstancia, qué (cuáles) y cuánto(s) medicamento(s) introducir en la jeringa y cuáles son las indicaciones, los límites y las contraindicaciones" [9].

No todos los autores están de acuerdo con el término mesoterapia y prefieren emplear el término de inyecciones intradérmicas o "intradermoterapia" (ID) [14,15]. Para ellos "mesoterapia" (M) define mal la técnica de administración al no delimitar la profundidad de inyección dentro de la propia palabra, factor determinante para la obtención de mayores y más rápidos efectos terapéuticos con dosis mucho menores que cuando la administración se realiza por otras vías parenterales, incluso tan próximas como la vía subcutánea. Intradermoterapia es un término conocido y aceptado por la clase médica y es el que se empleará indistintamente (ID/M).

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA ID/M

Dado que la actividad de los fármacos administrados depende básicamente de su vida media, y ésta es por lo general corta, deben existir otras causas que la simple presencia del medicamento para explicar la actividad de la ID. Se ha

destacado la importancia de la microcirculación cutánea, el papel de la respuesta inmunitaria de la piel, el efecto sobre los receptores neurológicos o la acción reflexológica entre otras posibles causas de la respuesta terapéutica [14-21]. Diversos estudios corroboran que la fragmentación de la dosis de medicamento administrada, así como hacerlo a profundidad intradérmica son dos factores determinantes para incrementar el efecto terapéutico [22-25]. Diferentes autores han demostrado propiedades farmacocinéticas propias de la vía intradérmica en comparación con la vía intravenosa:

1. La difusión y la biodistribución son más lentas por la vía ID que por la IV.
2. La distribución final en el organismo es la misma por la vía ID que por la IV.
3. La distribución ID es la misma sea cual sea el lugar de inyección.
4. La distribución ID es más lenta cuanto mayor sea la masa molecular de la sustancia inyectada.
5. La profundidad de inyección ID modifica la velocidad inicial de difusión.

A pesar de todos estos argumentos, algunos autores aún siguen hablando de empirismo al referirse a la mesoterapia, sin duda por desconocimiento de referencias que pueden definirse como “clásicas” [1,7,9-11]. No obstante, el empirismo ha sido a lo largo de la historia de la ciencia en general y de la medicina en particular, motor importante en el estímulo hacia nuevos conocimientos.

Una de las mayores críticas que se puede hacer a la ID/M es la relativa escasez de estudios farmacológicos. En ID/M no se suelen estandarizar principios activos y/o dosificaciones, ya que las formulaciones empleadas dependen de cada paciente y su situación concreta, e intervienen los conocimientos sobre la farmacopea del profesional. Sin embargo, se trata de una disciplina regulada y el profesional bien formado que la realiza cumple estrictamente una serie de normas y principios elementales [26-28].

Desgraciadamente, en la bibliografía anglosajona aparecen errores graves y peligrosos, como relacionar principios activos de uso tópico con la vía intradérmica o el uso de hormonas tiroideas en el tratamiento de las alopecias, en un trabajo que se cita de forma repetida en varias publicaciones sobre el tema [29-31]. No obstante, a lo largo de la historia de la técnica ID/M se han realizado millones de estos ensayos que han demostrado su eficacia y seguridad en muchas indicaciones, no solamente en las aplicaciones estéticas, que son las que han removido las aguas tranquilas en las que se desarrollaba la ID/M,

como se demuestra al hacer una búsqueda bibliográfica sencilla.

Las dificultades para realizar ensayos terapéuticos en el cuadro de la ID/M provienen de los problemas de elección del procedimiento terapéutico de referencia (*gold standard*) para valorar la eficacia del nuevo procedimiento, de la elección de los criterios de valoración, así como de la viabilidad sobre el terreno [27,28].

EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LA MESOTERAPIA

“Just as absence of proof is not proof of absence, lack of scientific validation is not proof that it does not work” [30]. Si bien es cierto que hay pocas publicaciones sobre ID/M en revistas indexadas del mundo anglosajón, sí existen muchas evidencias científicas y referencias bibliográficas que avalan que se trata de una técnica efectiva y segura [1,2,6-13,15,16].

Defender que la ID/M debe someterse a ensayos clínicos rigurosos controlados para demostrar su eficacia es una exigencia y una necesidad científica: “... la MBE se autodefine como la ortodoxia de la medicina occidental y se proclama árbitro de todo el conocimiento científico. No obstante, existen otras formas de conocimiento en medicina, tales como la experiencia clínica, la opinión de expertos o la justificación fisiopatológica que pueden ser más convincentes que la evidencia obtenida en ensayos clínicos, metaanálisis o revisiones sistémicas (...) La afirmación de la MBE de que ciertos tipos de pruebas son mejores que otras, para la toma de decisiones médicas no es demostrable, más bien representa una preferencia epistemológica” [27]. La ID/M tiene en cuenta las características subjetivas del paciente, su forma de enfermar y su particular respuesta al tratamiento, así como las del propio terapeuta. Estos aspectos son muy importantes para el proceso de curación por lo que las herramientas de la MBE diseñadas para ocultar estos efectos (doble ciego, placebo, asignación al azar, etc.) no pueden ser empleadas. De cualquier forma, los límites de la MBE para evaluar la eficacia de la ID/M no deben ser excusa para no seguir buscando la explicación de los resultados conseguidos.

Las sociedades científicas de mesoterapia, de los países en los que la técnica está más desarrollada, recogen las experiencias en sus respectivos boletines. Se pueden encontrar con relativa facilidad los libros de actas de los congresos nacionales e internacionales de mesoterapia y han sido editados libros con gran número de referencias bibliográficas [1,9-15]. Sin embargo, en PubMed (Medline) el mayor número de referencias bibliográficas está acaparado por sus supuestas indicaciones en medicina estética, tales

como el uso de fosfatidilcolina poliinsaturada (PPC) en el tratamiento de la celulitis y del ácido hialurónico en rejuvenecimiento facial [29,30]. La mayoría de esas referencias son de tipo negativo, destacando casos de infecciones por micobacterias ambientales [32].

Por otro lado, la ID/M es una terapia regulada desde sus inicios, ya que tuvo un importante papel en la comunidad universitaria desde la Escuela Nacional de Veterinaria de Maisons-Alfort, París (1960). Así como su inclusión en diversos másteres y postgrados de medicina estética de universidades españolas (Complutense y Rey Juan Carlos en Madrid, Córdoba, Valencia, Barcelona, Islas Baleares o Pablo Olavide en Sevilla, entre otras): Sin olvidar el papel de otras universidades en Italia o Francia como ejemplos cercanos.

Reconocida como una forma segura y eficaz de administrar medicamentos [33-36], la vía intradérmica no está exenta de malos resultados, efectos secundarios y colaterales [37,38]. Durante la década de 1980 del pasado siglo, se describieron complicaciones de la mesoterapia, más en aplicaciones relacionadas con la medicina estética, que pusieron en alerta a todas las sociedades científicas del arco Mediterráneo [39]. La relevancia de esta realidad quedó patente en el 5º Congreso Internacional de Mesoterapia, celebrado en París en 1988, donde se realizó un análisis de las posibles causas y se dieron las directrices para evitarlas; entre ellas destacan la obligatoriedad del uso de productos conocidos, referenciados, identificados, además de una buena formación médica de los practicantes. En la actualidad, el fácil acceso al mercado clandestino de productos supuestamente sanitarios a través de Internet ha contribuido a la multiplicación exponencial de graves iatrogenias con gran repercusión mediática [40].

Algunos de los efectos secundarios y casos de iatrogenia que se describen en la bibliografía médica son imputados erróneamente a la ID/M [39-43]. Aunque debieran atribuirse a la utilización de sustancias de dudosa procedencia o de difícil justificación, al uso de medicamentos que no tienen indicación en ID/M o al abandono de las más elementales reglas de higiene para la realización de técnicas inyectivas. Destacan los cuadros de infección por micobacterias atípicas que surgen como brotes en diferentes países de varios continentes, generalmente varios atribuidos a un mismo profesional. Ha sido descrita una nueva especie de micobacteria atípica relacionada con la mesoterapia [42,43]. También se describen casos aislados de efectos secundarios raros o muy poco frecuentes que se pueden presentar en cualquier otra técnica inyectiva no intradérmica.

EFFECTOS ADVERSOS Y CONFLICTO DE INTERESES

La seguridad de la ID/M solo se cuestiona en sus indicaciones estéticas lo que lleva a pensar en la existencia de algún conflicto de intereses. Tal vez este conflicto proceda del acontecimiento acaecido hace más de 25 años. Maggiori observó que muchos pacientes aquejados de xantelasmas no presentaban dislipemias generalizadas [44]. Tuvo la idea de inyectar intralesionalmente un producto indicado para el tratamiento de las dislipemias cuya composición es PPC y desoxicolato de sodio (DCA), obteniendo con ello buenos resultados.

Diez años después de esta publicación, durante el 54º Congreso Brasileño de Dermatología (Belo Horizonte, 1999), Rittes presentó un trabajo realizado en 30 pacientes, con protrusión de las bolsas de grasa del párpado inferior, tratados mediante la inyección intralesional de PPC/DCA. Los resultados eran tan buenos que la autora no dudó en afirmar que “el tratamiento propuesto permitía postponer, e incluso sustituir, el tratamiento quirúrgico por blefaroplastia del párpado inferior”, iniciándose así un enfrentamiento con los cirujanos plásticos [45]. Este trabajo se publicó dos años después con gran repercusión en el mundo anglosajón, de tal suerte que las técnicas de inyección local, hasta entonces prácticamente desconocidas en EE. UU., adquirieron presencia y alcanzaron un rápido desarrollo [46]. En 2003 se amplió la indicación del método de Rittes al tratamiento de los depósitos de grasa localizada en pacientes no obesos y, en especial, aquellos con riesgo quirúrgico que no pueden ser sometidos a una liposucción [47]. Los resultados obtenidos se presentaron como alternativa a la cirugía dado que “son similares a los obtenidos con la liposucción o la cirugía, pero sin exponer al paciente al riesgo quirúrgico, sin necesidad de hospitalización y con menos molestias postoperatorias”, aunque después quedaría en entredicho esa seguridad y efectividad [48]. Posteriormente se incorporó a las indicaciones de la ID/M el tratamiento de los lipomas mediante la inyección intralesional de la mezcla PPC/DCA [49,50].

En los trabajos de Rittes se especificaba que la inyección del producto debía hacerse intralesional y no mencionó en ningún momento el término mesoterapia ni ID. Esta confusión apareció en 2005 y pudo ser el origen del desprestigio de la ID/M en el mundo médico anglosajón [51,52]. Además, se sumaron claros conflictos de intereses entre profesionales médicos y cirujanos aprovechando un error conceptual tan grave como equiparar la inyección intralesional de un producto químico con actividad necrotizante con una técnica de administración de medicamentos por la vía intradérmica [53-56].

Por otro lado, el término anglosajón *cosmetic mesotherapy* puede inducir a importantes errores conceptuales en países donde se hablan lenguas romances, en los que la traducción suele ser cosmético. El Diccionario de la Real Academia Española, el Diccionario de uso del español de María Moliner, el Dictionnaire français y el Dizionario italiano recogen el término cosmético para referirse al uso de productos que se utilizan para la higiene, por extensión, se entienden de indicación tópica. Médicos no entrenados en ID/M podrían confundirse a la hora de emplear un producto comercializado para uso externo, máxime cuando algunos de estos se presentan también en ampollas de apariencia inyectable, en vez de un producto que realmente cumple con las características y los controles sanitarios de un verdadero medicamento diseñado para uso parenteral.

CONCLUSIONES

La ID/M no es una técnica de reciente implantación y tiene fundamentos propios que le dan un carácter diferencial con respecto a otras vías de administración parenterales, incluida alguna tan próxima como la vía subcutánea.

En los últimos 60 años se ha popularizado su utilización en múltiples patologías aportando buenos resultados terapéuticos que, en algunos casos, hacen que sea la primera elección terapéutica.

La aparición de efectos secundarios graves ligados a la práctica de la técnica debe ser interpretada más como una consecuencia de un acto mercantilista en un ámbito muy restringido de la ID/M, como son algunas esteatopatías de moda (mal llamadas celulitis). En otras ocasiones deben achacarse a la mala praxis los efectos adversos, y esto incluye principalmente a intrusos no sanitarios.

Deben respetarse las normas más elementales de la técnica y no emplear productos que no están diseñados para la vía parenteral o que su uso no tiene justificación por esta vía de administración.

Las posibles lagunas existentes en la explicación del mecanismo de acción y el supuesto empirismo de sus fundamentos deben estimular la búsqueda de respuestas mediante la investigación y ensayos clínicos controlados. Hasta el momento los resultados clínicos obtenidos en un sinnúmero de patologías y en millones de pacientes de todo el mundo son buenos argumentos a favor de la continuidad de la práctica de la ID/M en sus indicaciones reales, con énfasis en llevarla a cabo de forma responsable y juiciosa por médicos bien entrenados en la técnica.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- (1). Rubin M. Mésothérapie et Mésopuncture. Presses Universitaires de France. Paris, 1988.
- (2). Tammisto T, Tammisto C. Injection of morphine loco dolenti recommended as early as 1876. Acta Anaesthesiol Scand. 2000 May;44(5):520-3. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2000.00505.x>
- (3). Xue P, Tu C, Wang K, Wang X, Fang Y. Intracutaneous sterile water injection versus oral paracetamol for renal colic during pregnancy: a randomized controlled trial. Int Urol Nephrol. 2013 Apr;45(2):321-5. <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0405-3>
- (4). Saxena KN, Nischal H, Batra S. Intracutaneous Injections of Sterile Water over the Sacrum for Labour Analgesia. Indian J Anaesth. 2009 Apr;53(2):169-73.
- (5). Lee N, Mårtensson LB, Homer C, Webster J, Gibbons K, Stapleton H, Dos Santos N, Beckmann M, Gao Y, Kildea S. Impact on caesarean section rates following injections of sterile water (ICARIS): a multicentre randomised controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2013 May 3;13:105. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-13-105>
- (6). Byrn C, Olsson I, Falkheden L, Lindh M, Hösterey U, Fogelberg M, Linder LE, Bunketorp O. Subcutaneous sterile water injections for chronic neck and shoulder pain following whiplash injuries. Lancet. 1993 Feb 20;341(8843):449-52. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)90204-t](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)90204-t)
- (7). Wreje U, Brorsson B. A multicenter randomized controlled trial of injections of sterile water and saline for chronic myofascial pain syndromes. Pain. 1995 Jun;61(3):441-444. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)00205-5](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)00205-5)

- (8). Liebl H, Kloth LC. Skin cell proliferation stimulated by microneedles. *J Am Coll Clin Wound Spec.* 2012 Dec 25;4(1):2-6. <https://doi.org/10.1016/j.jccw.2012.11.001>
- (9). Mrejen D. La mésothérapie ponctuelle systématisée. Ed. Médifusion, Paris. 1987.
- (10). Lavignolle B, de Seze M, de Boysson A, Lavignolle V, Fourquet M, Jeanmarie Y, Roch FX. La mésothérapie dans le traitement des douleurs porjetées de la pathologie dégénérative du rachis. *La revue de Mésothérapie*, 2003; 117: 9-15.
- (11). Pistor M. Exposé sommaire des propriétés nouvelles de la procaine local en pathologie humaine. *La Presse Medicale*, 1958; 44: 999-1000.
- (12). Rakel D, Mweil A. Filosofía de la Medicina Integrativa. En: Rakel D. *Medicina Integrativa*. Elsevier-Masson, 2008.
- (13). Herreros FO, Moraes AM, Velho PE. Mesotherapy: a bibliographical review. *An Bras Dermatol.* 2011 Jan-Feb;86(1):96-101.
- (14). Corbel D. Étude des cinétiques locales, regionales et générales de la voie I.D. par utilisation des traceurs radioactifs. *La Revue de Mésothérapie*, 1986; 66: 8-11.
- (15). Corpas C. Adaptación de modelos farmacocinéticos a la vía mesoterápica o intradérmica. *Boletín de la Sociedad Española de Mesoterapia*, 1995; 1:29-32.
- (16). Sarkar R, Garg VK, Mysore V. Position paper on mesotherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011 Mar-Apr;77(2):232-7. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.77479>
- (17). Conforti G, Capone L, Corra S. Intradermal therapy (mesotherapy) for the treatment of acute pain in carpal tunnel syndrome: a preliminary study. *Korean J Pain.* 2014 Jan;27(1):49-53. <https://doi.org/10.3344/kjp.2014.27.1.49>
- (18). Vannucchi G, Campi I, Covelli D, Forzenigo L, Beck-Peccoz P, Salvi M. Treatment of pretibial myxedema with dexamethazone injected subcutaneously by mesotherapy needles. *Thyroid.* 2013 May;23(5):626-32. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0429>
- (19). Taieb M, Gay C, Sebban S, Secnazi P. Hyaluronic acid plus mannitol treatment for improved skin hydration and elasticity. *J Cosmet Dermatol.* 2012 Jun;11(2):87-92. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2012.00608.x>
- (20). Moftah N, Moftah N, Abd-Elaziz G, Ahmed N, Hamed Y, Ghannam B, Ibrahim M. Mesotherapy using dutasteride-containing preparation in treatment of female pattern hair loss: photographic, morphometric and ultrastuctural evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Jun;27(6):686-93. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04535.x>
- (21). Hsu CC, Kuo HC, Hsu CT, Gu Q. Abdominal mesotherapy injection extended the absorption of follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril.* 2011 May;95(6):2134-6, 2136.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.007>
- (22). Kashani MN, Sadr B, Nilforoushzadeh MA, Arasteh M, Babakoohi S, Firooz A. Treatment of acute cutaneous leishmaniasis with intralesional injection of meglumine antimoniate: comparison of conventional technique with mesotherapy gun. *Int J Dermatol.* 2010 Sep;49(9):1034-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04523.x>
- (23). Cacchio A, De Blasis E, Desiati P, Spacca G, Santilli V, De Paulis F. Effectiveness of treatment of calcific tendinitis of the shoulder by disodium EDTA. *Arthritis Rheum.* 2009 Jan 15;61(1):84-91. <https://doi.org/10.1002/art.24370>
- (24). Frenck RW Jr, Belshe R, Brady RC, Winokur PL, Campbell JD, Treanor J, Hay CM, Dekker CL, Walter EB Jr, Cate TR, Edwards KM, Hill H, Wolff M, Leduc T, Tornieporth N. Comparison of the immunogenicity

- and safety of a split-virion, inactivated, trivalent influenza vaccine (Fluzone®) administered by intradermal and intramuscular route in healthy adults. *Vaccine*. 2011 Aug 5;29(34):5666-74.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.06.010>
- (25). Leonardi S, Praticò AD, Lionetti E, Spina M, Vitaliti G, La Rosa M. Intramuscular vs intradermal route for hepatitis B booster vaccine in celiac children. *World J Gastroenterol*. 2012 Oct 28;18(40):5729-33.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i40.5729>
- (26). Kutlubay Z. Evaluation of mesotherapeutic injections of three different combinations of lipolytic agents for body contouring. *J Cosmet Laser Ther*. 2011 Aug;13(4):142-53.
<https://doi.org/10.3109/14764172.2011.594059>
- (27). Tonelli MR, Callahan TC. Why alternative medicine cannot be evidence-based. *Acad Med*. 2001 Dec;76(12):1213-20. <https://doi.org/10.1097/00001888-200112000-00011>
- (28). Ordiz I. *Tratado de Mesoterapia*. KRK ediciones. Oviedo, 1999.
- (29). Rotunda AM, Kolodney MS. Mesotherapy and phosphatidylcholine injections: historical clarification and review. *Dermatol Surg*. 2006 Apr;32(4):465-80. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32100.x>
- (30). Atiyeh BS, Ibrahim AE, Dibo SA. Cosmetic mesotherapy: between scientific evidence, science fiction, and lucrative business. *Aesthetic Plast Surg*. 2008 Nov;32(6):842-9.
<https://doi.org/10.1007/s00266-008-9195-x>
- (31). Rosato L, Lazzeri D, Campana M, Vaccaro M, Campa A, Ciappi S, Nisi G, Brandi C, Grimaldi L, D'Aniello C. Mesotherapy should not replace the surgical approach in the treatment of benign symmetric lipomatosis. *Aesthetic Plast Surg*. 2011 Apr;35(2):278-80. <https://doi.org/10.1007/s00266-010-9571-1>
- (32). Cooksey RC, de Waard JH, Yakrus MA, Rivera I, Chopite M, Toney SR, Morlock GP, Butler WR. *Mycobacterium cosmeticum* sp. nov., a novel rapidly growing species isolated from a cosmetic infection and from a nail salon. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2004 Nov;54(Pt 6):2385-2391.
<https://doi.org/10.1099/ijs.0.63238-0>
- (33). Maggiori E, Bartoletti E, Mammucari M. Intradermal therapy (mesotherapy) with lyndial in chronic venous insufficiency and associated fibrosclerotic edema damage: a pilot study. *J Altern Complement Med*. 2013 Sep;19(9):777-81. <https://doi.org/10.1089/acm.2012.0734>
- (34). Rodríguez-Cuadrado FJ, Pinto-Pulido EL, Fernández-Parrado M. Mesotherapy with dutasteride for androgenetic alopecia: a concise review of the literature. *Eur J Dermatol*. 2023 Feb 1;33(1):72.
<https://doi.org/10.1684/ejd.2023.4443>
- (35). Navarte DA, Rosset-Llobet J. Safety of subcutaneous microinjections (mesotherapy) in musicians. *Med Probl Perform Art*. 2011 Jun;26(2):79-83. <https://doi.org/10.21091/mppa.2011.2012>
- (36). Lacarrubba F, Tedeschi A, Nardone B, Micali G. Mesotherapy for skin rejuvenation: assessment of the subepidermal low-echogenic band by ultrasound evaluation with cross-sectional B-mode scanning. *Dermatol Ther*. 2008 Nov-Dec;21 Suppl 3:S1-5. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2008.00234.x>
- (37). Park SH, Kim DW, Lee MA, Yoo SC, Rhee SC, Koo SH, Seol GH, Cho EY. Effectiveness of mesotherapy on body contouring. *Plast Reconstr Surg*. 2008 Apr;121(4):179e-185e.
<https://doi.org/10.1097/01.prs.0000304611.71480.0a>
- (38). Amin SP, Phelps RG, Goldberg DJ. Mesotherapy for facial skin rejuvenation: a clinical, histologic, and electron microscopic evaluation. *Dermatol Surg*. 2006 Dec;32(12):1467-72.
<https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32353.x>
- (39). Guillaume JC, Jouffroy L, Touraine R. Complications cutanées de la mésothérapie (2 observations) [Skin complications of mesotherapy (2 cases)]. *Ann Dermatol Venereol*. 1984;111(8):701-2.

- (40). Vukcević NP, Babić G, Segrt Z, Ercegović GV, Janković S, Aćimović L. Severe acute caffeine poisoning due to intradermal injections: mesotherapy hazard. *Vojnosanit Pregl*. 2012 Aug;69(8):707-13. <https://doi.org/10.2298/VSP1208707P>
- (41). Kim JB, Moon W, Park SJ, Park MI, Kim KJ, Lee JN, Kang SJ, Jang LL, Chang HK. Ischemic colitis after mesotherapy combined with anti-obesity medications. *World J Gastroenterol*. 2010 Mar 28;16(12):1537-40. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i12.1537>
- (42). Shaladi AM, Crestani F, Bocchi A, Saltari MR, Piva B, Tartari S. Linfadenopatia cervicale da *Pseudomonas aeruginosa* dopo trattamento con mesoterapia [Cervical lymphadenopathy due to *Pseudomonas aeruginosa* following mesotherapy]. *Infez Med*. 2009 Sep;17(3):169-72.
- (43). Beer K, Waibel J. Disfiguring scarring following mesotherapy-associated *Mycobacterium cosmeticum* infection. *J Drugs Dermatol*. 2009 Apr;8(4):391-3.
- (44). Maggiori S. Traitement mésothérapique des xantelasma à la phosphatidilcolina polyinsaturée. Comunicación libre presentada en el 5º Congreso Internacional de Mesoterapia. Paris, 7-9 de octubre de 1988.
- (45). Rittes PG. The use of phosphatidylcholine for correction of lower lid bulging due to prominent fat pads. *Dermatol Surg*. 2001 Apr;27(4):391-2. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2001.00282.x>
- (46). Madhère S. Aesthetic mesotherapy and injection lipolysis in clinical practice. Ed. Informa Healthcare. London, 2007.
- (47). Rittes PG. The use of phosphatidylcholine for correction of localized fat deposits. *Aesthetic Plast Surg*. 2003 Jul-Aug;27(4):315-8. <https://doi.org/10.1007/s00266-003-3033-y>
- (48). Schuller-Petrovic S, Wölkart G, Höfler G, Neuhold N, Freisinger F, Brunner F. Tissue-toxic effects of phosphatidylcholine/deoxycholate after subcutaneous injection for fat dissolution in rats and a human volunteer. *Dermatol Surg*. 2008 Apr;34(4):529-42; discussion 542-3. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34128.x>
- (49). Rotunda AM, Ablon G, Kolodney MS. Lipomas treated with subcutaneous deoxycholate injections. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Dec;53(6):973-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.07.068>
- (50). Nanda S. Treatment of lipoma by injection lipolysis. *J Cutan Aesthet Surg*. 2011 May;4(2):135-7. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.85040>
- (51). Rose PT, Morgan M. Histological changes associated with mesotherapy for fat dissolution. *J Cosmet Laser Ther*. 2005 Mar;7(1):17-9. <https://doi.org/10.1080/14764170510037743>
- (52). Mahmud K, Crutchfield CE. Lipodissolve for body sculpting: safety, effectiveness, and patient satisfaction. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012 Oct;5(10):16-9.
- (53). Rotunda AM, Suzuki H, Moy RL, Kolodney MS. Detergent effects of sodium deoxycholate are a major feature of an injectable phosphatidylcholine formulation used for localized fat dissolution. *Dermatol Surg*. 2004 Jul;30(7):1001-8. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2004.30305.x>
- (54). Bechara FG, Mannherz HG, Jacob M, Mazur AJ, Sand M, Altmeyer P, Hoffmann K. Induction of fat cell necrosis in human fat tissue after treatment with phosphatidylcholine and deoxycholate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Feb;26(2):180-5. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04028.x>
- (55). Jayasinghe S, Guillot T, Bissoon L, Greenway F. Mesotherapy for local fat reduction. *Obes Rev*. 2013 Oct;14(10):780-91. <https://doi.org/10.1111/obr.12049>
- (56). Folch García J, Alcolea López JM. Actualización de fármacos empleados en mesoterapia. *Medicina Estética*. 2020;64(3):38-44. <https://doi.org/10.48158/MedicinaEstetica.064.06>