



PRINCIPIOS ACTIVOS UTILIZADOS PARA LA REALIZACIÓN DE LA TÉCNICA DE ADIPOESTRUCTURACIÓN: MECANISMO DE ACCIÓN.

Víctor García Guevara^{1,2}

1. **Fundación Centro de Estudios de Medicina Estética. Caracas, Venezuela.**
2. **Carrer Pont Reixat, 3 tercera planta, Sant Just Desvern 08960 Barcelona España.**

CORRESPONDENCIA: Carrer Pont Reixat 3 tercera planta, Sant Just Desvern 08960 Barcelona España.

REGISTRO ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6154-0439>

E-MAIL: fuceme@gmail.com

RESUMEN: La adipoestructuración facial es una técnica encaminada a la estructuración y organización celular de los panículos adiposos faciales a partir de la estimulación mecánica vectorial, la técnica ha sido definida por Velázco G. de la siguiente manera: “La adipoestructuración facial se define como una técnica encaminada a la reorganización paniculopática de los compartimientos grasos faciales en función a su estructura, fisiología y biomecánica, sin extraerlos en ninguna circunstancia”. Este último aspecto es de vital importancia, no se busca bajo ningún concepto la destrucción celular ni de los tejidos, sino un estímulo entrópico que permita la adecuada organización y permita los mecanismos de organización fisiológicos evitando el desarrollo de componentes severos de alteración fibrosa del tejido. Con el fin de entender como los activos puedan contribuir a estos procesos de organización se expone la siguiente revisión sobre el mecanismo de acción de los diferentes ingredientes preestablecidos, habiendo realizado para ellos una exhaustiva revisión bibliográfica sobre los aspectos farmacológicos de cada uno de los mismos.



PALABRAS CLAVE: Adipoestructuración facial, paniculopatía facial, adipoestructurantes

ACTIVE PRINCIPLES USED FOR THE REALIZATION OF THE ADIPOSTRUCTURING TECHNIQUE: MECHANISM OF ACTION.

ABSTRACT

Facial adipostructure is a technique aimed at the cellular structuring and organization of facial adipose panicles based on mechanical vector stimulation. The technique has been defined by Velázco G. as follows: “Facial adipostructuring is defined as a technique aimed at to the panniculopathic reorganization of the facial fat compartments based on their structure, physiology and biomechanics, without removing them under any circumstances”. This last aspect is of vital importance, under no circumstances is cell or tissue destruction sought, but rather an entropic stimulus that allows proper organization and allows physiological organization mechanisms, avoiding the development of severe components of fibrous alteration of the tissue. In order to understand how assets can contribute to these organizational processes, the following review is presented on the mechanism of action of the different pre-established ingredients, having carried out for them an exhaustive bibliographic review on the pharmacological aspects of each of them.

KEYWORDS: Facial adipostructuration, facial panniculopathy, adipostructurants

INTRODUCCIÓN

Se ha desarrollado una novedosa técnica para mejorar las condiciones del tejido graso a nivel facial, con el fin de mejorar las condiciones estéticas, que incluye el trabajo algorítmico sobre los

compartimientos grasos bajo la manipulación mecánica, siendo acompañado con el uso de principios activos que buscan contribuir a la efectividad del procedimiento. Inicialmente entendamos lo que es

“estructura”, que en forma conceptual nos dice “Conjunto de relaciones que mantienen entre sí las partes de un todo”, “Modo de estar organizadas u ordenadas las partes de un todo”. Entonces basados en ello la técnica ha sido definida por Velázco G. de la siguiente manera: “La adipoestructuración facial se define como una técnica encaminada a la reorganización paniculopática de los compartimientos grasos faciales en función a su estructura, fisiología y biomecánica, sin extraerlos en ninguna circunstancia”. Este último aspecto es de vital importancia, no se busca bajo ningún concepto la destrucción celular ni de los tejidos, sino un estímulo entrópico que permita la adecuada organización y permita los mecanismos de organización fisiológicos evitando el desarrollo de componentes severos de alteración fibrosa del tejido.

Con el fin de entender como los activos puedan contribuir a estos procesos de organización se expone la siguiente revisión sobre el mecanismo de acción de los diferentes ingredientes preestablecidos, habiendo realizado para ellos una exhaustiva revisión

bibliográfica sobre los aspectos farmacológicos de cada uno.

Materiales y métodos:

Se ha realizado una revisión sistemática de estudios *in vitro* e *in vivo* sobre cada activo buscando su mecanismo de acción, actividad terapéutica y posibles efectos indeseables, consultando para ello buscadores como pubmed, google académico, Embase. De todos los estudios encontrados por activos se evaluaron criterios en relación al nivel de evidencia científica con el fin de darle valor para la constitución de la información emitida para este documentos, aquellos que se encontraban entre nivel 3 a 5. Se consultaron en general 436 artículos de los cuales se escogieron por su valor de información 136 artículos en total.

Resultados:

Principios Activos Lipolíticos

Xantinas:

El principio activo más representativo utilizado de este grupo de fármacos es la cafeína, que posee entre sus mecanismos de acción la inhibición de la degradación

inducida por fosfodiesterasa del AMP cíclico intracelular (AMPC), lo que incrementa el pool intracelular de este, promoviéndose así la activación de diversos sistemas enzimáticos. Pero por otra parte, en la actualidad se conocen otros efectos que están involucrados en la lipólisis a través del uso de cafeína como son la estimulación catecolaminérgica del adipocito y en menor grado, una contribución al antagonismo de la adenosina (1, 2, 3). De igual forma, se ha demostrado que las metilxantinas, como la cafeína, inhiben la absorción de glucosa estimulada por insulina en adipocitos (4, 5), lo cual ocurre debido a pérdida de la translocación de GLUT4 a la membrana plasmática a través de bloqueo de la activación de la proteína quinasa (Akt) (6, 7, 8).

Otra acción interesante contributaria de este activo a la técnica es el hecho de no tener un efecto inhibitorio sobre la expresión factores de transcripción involucrados en la maduración de los adipocitos, por lo cual no afecta su diferenciación (9). Igualmente, la cafeína y sus metabolitos no disminuyen la

viabilidad celular de los pre-adipocitos, conservando su capacidad de diferenciación, lo cual se ha atribuido al incremento de la concentración intracelular de AMP cíclico (10). La elevación de la concentración de AMPC intracelular se asocia con eventos cruciales como la inducción de factores de transcripción C/EBP en la etapa temprana de diferenciación (11, 12, 13). La actividad transcripcional de PPAR también está regulada sinérgicamente por ligandos y AMPC en forma positiva, otra ventaja en el uso de este activo (14).

Carnitina:

Este interesante activo representa un cofactor esencial en el transporte de ácidos grasos de cadena larga y ácidos grasos de cadena corta a través de la membrana mitocondrial interna para la posterior degradación y producción de energía (15), participando igualmente en los procesos de oxidación de ácidos grasos de cadena larga en los peroxisomas y la transferencia de acetilo y otros grupos acilo de cadena corta de los peroxisomas a las mitocondrias (16).

De igual forma, este principio activo, como se ha demostrado mediante investigaciones científicas, tiene la propiedad de inhibir la acumulación de lípidos y el aumentar la lipólisis (17). La Carnitina palmitoil transferasa (CPT) 1, una enzima limitante de la velocidad de oxidación de ácidos grasos, cataliza la esterificación de acil-CoA de cadena larga a L-carnitina para transportarla a las mitocondrias. Se ha demostrado que la estimulación de la actividad de CPT1 aumenta la utilización de energía y la oxidación de ácidos grasos. Así mismo, se ha podido corroborar que L-carnitina suprime la acumulación de lípidos y aumenta la cantidad de glicerol y ácidos grasos liberados, teniendo un efecto lipolítico acompañado de la inducción de la expresión del gen lipolítico y la supresión de la expresión del gen adipogénico en el tejido adiposo (18).

Otro aspecto de importancia de la L-Carnitina es el hecho de haber demostrado una gran capacidad para aumentar la actividad de las enzimas antioxidantes tales como la superóxido

dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa, mejorando con gran eficacia la capacidad antioxidante total en sujetos sanos, lo cual puede ser extremadamente útil como terapia complementaria, teniendo entonces una buena capacidad de acción en las alteraciones que involucran estrés oxidativo excesivo, como el caso del envejecimiento (19).

Lecitina:

Representa un activo que se ha utilizado con el fin de producir efectos estimulantes de la lipólisis. Se trata de una fosfatidilcolina que ha demostrado tener efecto en el tejido adiposo a través de la de fosfolipasa A2 y D, resultando en ácidos fosforilados apolares y colinas polares. Las colinas son sustancias lipotrópicas que funcionan como emulsionantes que activan a los enzimas dependientes de la Protein Kinasa, y a través de esta acción la estimulación de la Lipasa Hormonosensible (20).

Uso de anestésicos locales y lipólisis:

El efecto antilipolítico es un fenómeno común con varios anestésicos locales que contienen grupos amino terciarios libres. Una variedad de investigaciones científicas han expuesto desde 1968 que el bloqueo de la lipólisis *in vitro* es una actividad propia de anestésicos como la procaína, la dibucaína y la lidocaína (21, 22, 23). Por su parte, Caruso y col demostraron que la adición de lidocaína a principios activos lipolíticos como el isoproterenol, la aminofilina y el clorhidrato de yohimbina, disminuyen el efecto lipolítico por inhibición, con resultados estadísticamente significativos en la depleción de la actividad. De allí que no se recomiende el uso conjunto de estos activos con los elementos de estimulación metabólica adipocítica ya que bloquearían la flexibilidad metabólica, y con ello la estimulación celular (24).

Aminoácidos

Los aminoácidos son elementos importantes desde diversos puntos de vista para el funcionamiento celular, en especial la glicina, la prolina y la

hidroxiprolina contribuyen al 57% del total de aminoácidos en el colágeno, proteína esencial para mantener la estructura normal y la fuerza del tejido conectivo en la piel (25, 26). Como se sabe, existen muchos tipos diferentes de colágeno, pero su composición es bastante similar. En este sentido, uno de los aminoácidos constituyentes está representado por la glicina, que participa en la composición bastante monótona de los péptidos de colágeno en relación a su concurrencia, siendo acompañada, en la posición Y por hidroxiprolina, en hasta el 50% de los casos, e hidroxilisina, en la mayoría de las secuencias restantes. Debemos tener presente que una de las características más interesantes de la síntesis de colágeno es que la hidroxiprolina y la hidroxilisina son un punto clave en el metabolismo, lo que significa que es posible que tengan que descartarse una vez que la estructura del colágeno envejezca y deba renovarse. Esto se debe al hecho de que para obtener el máximo rendimiento fisicoquímico, se debe insertar prolina y lisina "frescas" en el propéptido recién formado (27). En este sentido, y en relación a la

construcción del colágeno, solo después de la síntesis de la cadena precursora completa, una hidroxilasa dependiente de vitamina C, actúa estereológicamente en la posición Y, lo cual es fundamental para una cascada de eventos, que permite que una reacción de Maillard forme enlaces intermoleculares e intramoleculares estrechos, enredando 3 péptidos en fibrillas y apretándolos sólidamente en las unidades complejas de colágeno. De allí que, proporcionar al fibroblasto prolina y lisina es de vital importancia para garantizar aminoácidos frescos que participen en la constitución estructural de las fibrillas.

Por su parte la elastina también tiene una composición extremadamente regular de aminoácidos, siendo uno de gran abundancia la leucina. Además de esta actividad estructural este aminoácido participa en la regulación de pequeños proteoglicanos, que se encuentran relacionados con la regulación celular, por ejemplo el Lumican, el cual se encuentra relacionado con la síntesis y depósito de glucosaminoglicanos no

sulfatados, como el ácido hialurónico (28).

Por lo tanto podemos decir que la administración de aminoácidos directamente en la piel proporciona elementos fundamentales en la micronutrición celular para consolidar y permitir la elaboración de macromoléculas indispensables para mantener la estructura del tejido conectivo.

Metales

Silicio Orgánico:

Existe evidencia de que los niveles corporales de este elemento tienden a disminuir después de los 30 años, y este proceso es más pronunciado en las etapas posmenopáusicas. Los datos de la literatura muestran que esta disminución puede afectar la síntesis de colágeno por los fibroblastos, así como promoción de la síntesis de elastina (29). De igual forma el silicio orgánico tiene una excelente actividad mitigando dos situaciones específicas que inducen el envejecimiento de los tejidos cutáneos,

por una parte, es capaz de regular procesos oxidativos oponiéndose a la lipoperoxidación lipídica, protegiendo no solo a lípidos de membranas y organelas, sino a su funciones y la integridad de sus sistemas de transporte y reacciones metabólicas (30), y por otra parte, previene las reacciones que conllevan a glicación, mecanismo que constituye una alteración de las proteínas estructurales (31, 32).

Zinc:

El zinc ha demostrado ser un metal extremadamente importante para la piel y su homeostasia. La actividad de este mineral está mediada por proteínas de asociación y transportadores específicos. Los transportadores de zinc conocidos por su papel en la epidermis son *ZIP4*, relacionado con la proliferación y diferenciación de queratinocitos, de hecho cuando *ZIP4* es depuesto por siRNA, se produce hipoplasia epidérmica, acompañada de una disminución de la actividad de p63, un regulador maestro con un sitio de unión de zinc que promueve la proliferación y

diferenciación de las células progenitoras epidérmicas en la formación del epitelio (33, 34). Por su parte el *ZIP10* se acumula en la región externa de la vaina de los folículos pilosebáceos, área que es rica en varias células madre epidérmicas positivas para *Lgr6* que migran a las glándulas sebáceas, los folículos pilosos y el espacio de conformación posterior a un trauma cutáneo, permitiendo la regeneración epidérmica de manera integral y absoluta (35). En el tejido dérmico este mineral también cuenta con transportadores específicos que contribuyen a regulaciones importantes. Se conoce que los transportadores *Zip7* y *Zip13* consiguen una distribución adecuada del mineral a nivel del retículo endoplasmático y el aparato de Golgi siendo esenciales para el mantenimiento de la síntesis de colágeno (36, 37).

Extractos Vegetales

Cynara Scolymus:

Es una de las plantas medicinales más antiguas del mundo. Ha sido conocido

por los antiguos egipcios, y los antiguos griegos y romanos lo usaron como ayuda digestiva. Este principio activo ha demostrado tener propiedades antioxidantes, gracias a compuestos polifenólicos como quercetina, apigenina-7-glucósido y verbascósido. (38, 39), ha inhibido la oxidación de LDL (40) y redujo la producción de especies de oxígeno reactivo intracelular por LDL oxidada en células endoteliales cultivadas y monocitos (41). La evidencia científica también ha demostrado que también puede estimular la producción de NO vascular a través de la expresión del gen eNOS y la producción de NO en células endoteliales vasculares humanas cultivadas. Es por medio de esta vía que mejora la vasodilatación microcirculatoria (42) y contribuye a los mecanismos de estimulación celular. De igual manera existe evidencia de que algunos metabolitos de la *Cynara* muestran claramente ventajas como elemento antiinflamatorio seguro (43). También ha sido demostrado que la apigenina-7-glucósido bloquea la liberación de enzimas involucradas en la

inflamación, como por ejemplo lipoxigenasas y las ciclooxigenasas, lo que conduce a la inhibición de la activación de las moléculas proinflamatorias NF-kB e inhibe la infiltración de neutrófilos en los tejidos (43).

Centella asiática:

Los componentes más importantes aislados de *C. asiatica* son saponinas triterpenoides pentacíclicas conocidas como centellosidos, siendo los más importantes debido a su actividad farmacológica el madecassosido, ácido asiático y ácido madecásico (44). Muchos estudios científicos han demostrado su capacidad para generar la síntesis de colágeno y la reposición de la matriz extracelular a través de señalizaciones específicas tipo Smad (45, 46, 47, 48, 49). La *C. asiatica* se ha utilizado como un agente antienvjecimiento eficaz, lo cual ha sido confirmado a través de estudios in vivo aleatorizados, doble ciego, demostrándose una mejora significativa en la firmeza, elasticidad e hidratación de la piel, lo que se confirmó mediante

pruebas biometrológicas apropiadas. [25]. De igual manera se ha demostrado la influencia de los triterpenos de *C. asiatica* en el aumento del metabolismo de la lisina y la prolina, con incremento de la síntesis de tropocolágeno y mucopolisacárido en los tejidos conectivos, mencionándose de igual forma, la mejoría de la nutrición de los tejidos y la estimulación vascular conectiva [26]. Por otro lado, se ha evidenciado que el diámetro de los adipocitos disminuye y se reduce la fibrosis interadipocitaria [27].

Benzopironas

Se ha demostrado que el uso conjunto de compuestos naturales como el Melilotus y la Rutina, representan una valiosa ayuda en el control clínico del linfedema, así como en el control de los fenómenos inflamatorios. No se han reportado efectos secundarios ni alteración de los parámetros de la función hepática.

Mellilotus officinalis:

Como se informa en la literatura, las benzopironas (alfa y gamma) tienen efectos importantes sobre la microcirculación a través de diversos

mecanismos. En el caso del Mellilotus, una cumarina, tiene una actividad pro-linfocinética estimulando la contractilidad de los linfangiones, y la aceleración de macrófagos para proporcionar un efecto proteolítico (53). Así mismo, se ha encontrado que activos de este extracto botánico tienen acción antiinflamatorios a través de la disminución del movimiento de fagocitos circulantes y la producción de citrulina (54), y efecto antiedematoso (55). Los flavonoides y ácidos fenólicos tienen una buena capacidad antioxidante, logran efectos antiinflamatorios al inhibir la actividad de NO, TNF- α e IL-6, lo que sugiere que la disminución del edema está relacionado con sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (56).

Rutina:

Se trata de una gamma-benzopirona, un bioflavonoide, que posee un importante efecto anti-exudado y estabilizador de la membrana (53). De igual forma, este glucósido de quercetina ha demostrado tener propiedades antioxidantes. Este activo ha demostrado un aumento de la expresión de ARNm de colágeno tipo I

alfa 1 (COL1A1) disminuyendo la expresión de ARNm de metalopeptidasa de matriz 1 (MMP1) en fibroblastos cutáneos humanos (57). Así mismo, aumenta la elasticidad de la piel y disminuyó la longitud, el área y el número de arrugas lo cual fue demostrado en un estudio clínico con 40 sujetos, entre 30 y 50 años, aleatorizado y doble ciego con control, donde se confirmó una mejoría de la densidad dérmica en 10.73% después de 2 semanas y 20.16% después de 4 semanas de aplicación de la crema que contiene rutina en el grupo experimental. También se verificó un aumento de la elasticidad de la piel en un 25.34% después de 2 semanas y en un 40.50% después de 4 semanas de aplicación (58). La rutina igualmente ha demostrado potenciar las propiedades antioxidantes de otros componentes, disminuyendo la agresión y daño inducido por radiaciones ultravioletas de diferentes componentes celulares de la piel, a través de una mayor actividad enzimática, silenciando significativamente la expresión inducida por los rayos UV del factor proinflamatorio NFκB y las proteínas

proapoptóticas como las caspasas 3, 8 y 9, constituyendo entonces parte de los activos citoprotectores contra radiaciones UV (59).

Hesperidina:

Representa un flavonoide que presenta propiedades con efecto venoconstrictor y de estímulo de las vías linfática gracias a su actividad alfa noradrenérgica post sináptica, y además de ello, reduce la permeabilidad capilar, posee acción protectora sobre el endotelio a través de estimulación mitocondrial e inhibe la adhesión de leucocitos (60, 61). Este activo tiene numerosas propiedades biológicas, principalmente antioxidantes y antiinflamatorias. Se ha demostrado que este activo disminuye los mediadores inflamatorios, teniendo como base molecular la mediación por vías de señalización, especialmente la vía del factor nuclear $\kappa\beta$ (62).

Activos con Actividad Colinérgica.

Dimetilaminoetanol.

El DMAE es una sustancia que tiene la capacidad de proporcionar una vez en el tejido núcleo de colina que inducen y

permiten la elaboración de acetilcolina como un mediador y mensajero paracrino intercelular (63). Mediante un estudio doble ciego se pudo demostrar que el uso de esta activo tiene un efecto significativo caracterizado por una mayor velocidad de la onda de corte en la dirección donde la anisotropía mecánica de la piel mostró flojedad, permitiendo entonces un restablecimiento de la elasticidad (63). En la piel humana, tanto las células residentes como las residentes de forma transitoria son parte del sistema colinérgico extra o no neuronal, creando un cosmos altamente complejo e interconectado en el que la acetilcolina (ACh) y la colina son los ligandos naturales de los receptores nicotínicos y muscarínicos con función reguladora en tanto fisiología como fisiopatología. La ACh se produce en queratinocitos, células endoteliales y más notablemente en células inmunes competentes que invaden la piel en sitios de inflamación. El sistema colinérgico está involucrado en funciones básicas de la piel a través de mecanismos autocrinos, paracrinos y endocrinos, como la

proliferación de queratinocitos, diferenciación, adhesión y migración, formación de barrera epidérmica, producción de pigmento, sudor y sebo, circulación sanguínea, angiogénesis y un variedad de reacciones inmunes (64). Se ha demostrado la presencia de cinco subtipos de receptores muscarínicos en los queratinocitos, cada uno de vías específicas que establecen sus mecanismos de acción (65). La actividad sobre receptores específicos para la acetilcolina genera a nivel epidérmico un incremento de la proliferación y diferenciación de queratinocitos, y un aumento de la hidratación superficial mediante el aumento de la producción de filagrina.

Las investigaciones experimentales desarrolladas por Tadini y col (66) han demostrado que el uso de DMAE trae consigo un aumento del grosor epidérmico y dérmico. Igualmente se ha podido evidenciar que la actividad sobre receptores muscarínicos fibroblásticos disminuye la expresión del factor de transcripción AP1 y con ello la actividad de las metaloproteinasas, lo cual sumado

al efecto de incremento de depósito de colágeno en la matriz extracelular, garantizan la reposición de elemento fibrilar y con ello la mejoría de la firmeza y elasticidad cutánea (67, 68, 69, 70).

Antioxidantes

Ácido Lipoico:

Potencia la protección antioxidante de la piel (71). Un estudio realizado demostró que el uso de este activo puede recuperar la histología cutánea a la normalidad en pacientes fumadores, las estructuras de los paquetes de colágeno presentaron un aspecto más regular, e inclusive, inmunohistológicamente, fue mejor el resultado en los pacientes tratados con este antioxidante (72).

Bioquímicamente, este activo garantiza una elevada protección contra la peroxidación lipídica y disminuye la carbonilación de proteínas.

Se ha implicado a este potente agente en la disminución de líneas de expresión facial. Los posibles mecanismos que causan este efecto pueden ser las propiedades antioxidantes y su acción

como modulador de la reacción inflamatoria. Se ha demostrado que el ácido lipoico mejora la función de las mitocondrias (73, 74) y aumenta significativamente la cantidad intracelular de ácidos nucleicos y proteínas (73). Por otra parte, se ha observado que DHLA tiene la capacidad de remodelar el ácido ascórbico a partir del ácido dihidroascórbico y el α -tocoferol (75). La evidencia sólida indica que los antioxidantes que incluyen este activo pueden actuar como un agente antiinflamatorio al reducir la producción de factores de transcripción como el factor nuclear- κ B y afectar indirectamente la expresión génica de las citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α , interleucina (IL) -1, IL-2, IL-6 e IL-8 (76).

Un estudio que valoró la eficacia del ácido lipoico aplicado tópicamente para el tratamiento del envejecimiento cutáneo reportó que los cuatro métodos de evaluación utilizados mostraron una mejora estadísticamente significativa. La profilometría con láser, el método más objetivo utilizado, mostró una

disminución promedio de la rugosidad de la piel del 50% al 8% (77).

De igual manera, se ha demostrado que el ácido lipoico mejora la biosíntesis de nuevo colágeno en fibroblastos dérmicos humanos normales, lo cual ha sido confirmado mediante un método cuantitativo de unión a colorantes y enfoques inmunoquímicos, observándose la deposición de colágeno tipo I. Este principio activo facilita la expresión de una enzima procesadora de colágeno, prolil-4-hidroxilasa, apuntando a la existencia de un mecanismo postraducciona l entre los efectos mediados por este en la síntesis de colágeno. Además, se pudo determinar que ambos Smad 2/3 se fosforilaron rápidamente por tratamiento con este poderoso antioxidante, lo que indica que aumenta la síntesis de colágeno tipo I a través de la activación de la señalización de Smad (78).

N-Acetyl Cisteina:

La N-acetilcisteína se ha usado ampliamente como antioxidante in vivo e in vitro demostrando ser un poderoso eliminador de ácido hipocloroso (H-

OCI); de hecho, concentraciones bajas pueden proteger la alfa 1-antiproteinasa contra la inactivación por HOCl. También reacciona con el radical hidroxilo con una tasa constante, según lo determinado por la radiolisis de pulso, y reacciona lentamente con H₂O₂ (79).

La N- acetilcisteína variante acetilada del aminoácido L-cisteína se ha utilizado ampliamente en muchas entidades médicas, como por ejemplo antídoto específico para la sobredosis de acetaminofén, la prevención de la exacerbación crónica de la enfermedad pulmonar obstructiva, la prevención del daño renal inducido por contraste durante los procedimientos de imagen, la atenuación de la enfermedad por el virus de la influenza, el tratamiento de la fibrosis pulmonar y el tratamiento de infertilidad en pacientes con síndrome de ovario poliquístico resistente al clomifeno; por lo que ha demostrado excelente biocompatibilidad y seguridad terapéutica (80).

El glutatión consiste en glutamato, glicina y cisteína, el último aminoácido

limita su síntesis en momentos de estrés (81). Al actuar como donante de cisteína, la n-acetilcisteína provoca la reposición de los niveles de glutatión y mantiene el equilibrio redox en las células. Es importante tener en cuenta que la n-acetilcisteína es superior a la administración directa de glutatión o L-cisteína ya que la n-acetilcisteína es menos tóxica, más soluble en agua y menos susceptible a la oxidación (82). Además de actuar como un precursor del glutatión, también se ha demostrado que la n-acetilcisteína elimina directamente las especies reactivas de oxígeno (83), a través de su control directamente con varios ROS, incluidos H₂O₂, O⁻² y -OH, además de inducir en los fibroblastos la expresión de MnSOD (84). Debido a estas acciones, la n-acetilcisteína ha encontrado uso en varias afecciones dermatológicas en forma sistémica y tópica. El medicamento se ha utilizado como adyuvante en el tratamiento de afecciones como la necrólisis epidérmica tóxica, el síndrome de hipersensibilidad al medicamento, la tricotilomanía, los trastornos de la piel y la onicotilomanía,

ictiosis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, melasma, pseudoporfiria, enfermedades del tejido conectivo, cicatrización de heridas y alopecia (85). También tiene un papel en la protección contra el daño cutáneo inducido por la radiación, incluido el fotoenvejecimiento, la fotocarcinogénesis y la dermatitis por radiación (85).

Piruvato Sódico:

Se ha evaluado la actividad de este principio activo a través de la viabilidad celular, el estrés oxidativo, la actividad mitocondrial y la expresión génica. El piruvato protegió las células somáticas y pluripotentes contra diferentes agentes prooxidantes, mostrando una fuerte capacidad de eliminación de ROS, protegiendo el potencial de membrana mitocondrial y regulando la expresión génica y el metabolismo celular a través de diferentes mecanismos en fibroblastos. En los fibroblastos, el piruvato evitó la translocación nuclear de NFK β y la regulación positiva de los genes relacionados con la respuesta al estrés oxidativo (86, 87).



Discusión:

Hemos documentado los diferentes mecanismos de acción de los activos que comúnmente se utilizan para complementar la técnica de adipoestructuración desarrollada por la Dra. Gladys Velazco, teniendo una particular atención que debido a ello existen elementos que tendrán una acción fundamental en la remodelación y estructura de los panículos adiposos y otros en la estimulación de los interseptum, devolviendo la posibilidad de equilibrio y armonía en los tejidos, lo cual contribuye a los efectos de mejoría de pacientes con lipomatosis o con cuadros de deflación.

Los estudios histológicos y ultraestructurales de los diferentes activos mencionados han revelado que pueden accionar contra diversos factores que inciden sobre las diversas alteraciones que ocurren en los tejidos durante el proceso fisiológico de envejecimiento y la senescencia celular, controlando la actividad oxidativa e inflamatoria, mejorando la estructura de los adipocitos, facilitando los procesos de proliferación y diferenciación

adecuadas, mejorando las funciones celulares endógenas y mitigando los daños que se pueden ocasionar sobre los tejidos.

Nuestra revisión bibliográfica identifica estudios clínicos que han informado efectos beneficiosos sobre elementos que participan en el rejuvenecimiento de la piel, y que han demostrado mejorar la hidratación, la elasticidad, la entropía, así como la aspereza y la luminosidad. La actividad en la regulación hacia la baja de interleucina-1 β , la interleucina-6 y la metaloproteinasa-1 de la matriz (MMP1) y un aumento en el colágeno tipo I y las fibras elásticas forman parte de los beneficios que en su conjunto se pueden presentar. Esperamos seguir investigando y estimular a mayor cantidad de estudios científicos que puedan ir dejando mayor contribución basada en la evidencia en la medida en que la técnica sea aplicada y evaluada en cada vez mayor número de pacientes.

Bibliografía

1. Diepvens K, Westerterp KR, Westerterp-Plantenga MS. Obesity and thermogenesis

- related to the consumption of caffeine, ephedrine, capsaicin, and green tea. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 292: R77–R85.
2. Bracco D, Ferrarra JM, Arnaud MJ, Jequier E, and Schutz Y. Effects of caffeine on energy metabolism, heart rate, and methylxanthine metabolism in lean and obese women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 1995; 269: E671–E678.
 3. Dulloo AG. Ephedrine, xanthines and prostaglandin-inhibitors: actions and interactions in the stimulation of thermogenesis. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1993; 17 Suppl 1: S35–S40.
 4. Keijzers GB, De Galan BE, Tack CJ, Smits P. Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care* 2002; 25:364–9.
 5. Thong FS, Derave W, Kiens B, Graham TE, Urso B, Wojtaszewski JF, et al. Caffeine-induced impairment of insulin action but not insulin signaling in human skeletal muscle is reduced by exercise. *Diabetes* 2002; 51:583–90.
 6. Hernandez R, Teruel T, Lorenzo M. Akt mediates insulin induction of glucose uptake and up-regulation of GLUT4 gene expression in brown adipocytes. *FEBS Lett* 2001; 494:225–31.
 7. Akibaa T, Yaguchib K, Tsutsumib K, Nishiokab T, Koyamab I, Nomurab M, Yokogawab K, Moritanic S, Miyamotob K. Inhibitory mechanism of caffeine on insulin-stimulated glucose uptake in adipose cells. *Biochemical Pharmacology*, 2004; 68: 1929–1937.
 8. Conde SV, Nunes da Silva T, Gonzalez C, Mota Carmo M, Monteiro EC, Guarino MP. Chronic caffeine intake decreases circulating catecholamines and prevents diet-induced insulin resistance and hypertension in rats *British Journal of Nutrition* 2012, 107, 86–95.

9. Nakabayashi H, Hashimoto T, Ashida H, Nishiumi S, Kanazawa K. Inhibitory effects of caffeine and its metabolites on intracellular lipid accumulation in murine 3T3-L1 adipocytes. *BioFactors*, 2008; 34, 293–302.
10. B.B. Fledholm, P. Hedquist and L. Vernet, Effect of theophylline and other drugs on rabbit renal cyclic nucleotide phosphodiesterase, 5'-nucleotidase and adenosine deaminase, *Biochem Pharmacol* 1978; 27, 2845–2850.
11. Cao Z, Umek RM, McKnight SL. Regulated expression of three C/EBP isoforms during adipose conversion of 3T3-L1 cells, *Genes Dev* 1991; 5, 1538–1552.
12. Hamm JK, Park BH, Farmer SR. A role for C/EBP β in regulating peroxisome proliferator-activated receptor γ activity during adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes, *J Biol Chem* 2001; 276, 18464–18471.
13. Yeh WC, Cao Z, Classon M, McKnight SL. Cascade regulation of terminal adipocyte differentiation by three members of the C/EBP family of leucine zipper proteins, *Genes Dev* 1995; 9, 168–181.
14. Hansen JB, Zhang H, Rasmussen TH, Petersen RK, Flindt EN, Kristiansen K. Peroxisome proliferator-activated receptor δ (PPAR δ)-mediated regulation of preadipocyte proliferation and gene expression is dependent on cAMP signaling, *J Biol Chem* 2001; 276, 3175–3182.
15. Tein I, Bukovac SW, Xie-ZW. Characterization of the human plasmalemmal carnitine transporter in cultured skin fibroblasts. *Arch Biochem Biophys* 1996; 329:145–155.
16. Rebouche CJ, Seim H. Carnitine metabolism and its regulation in microorganisms and mammals. *Annu Rev Nutr* 1998; 18:39–61.
17. Murosaki S, Ryong Lee T, Muroyama K, Shin ES, Young Cho S, Yamamoto Y, Lee SJ. A Combination of Caffeine, Arginine, Soy Isoflavones, and L-

- Carnitine Enhances Both Lipolysis and Fatty Acid Oxidation in 3T3-L1 and HepG2 Cells in Vitro and in KKMice in Vivo. *The Journal of Nutrition* 2007; 2252-57.
18. Lee M, Lee H, Lee HS, Kim Y. L-Carnitine Stimulates Lipolysis via Induction of the Lipolytic Gene Expression and Suppression of the Adipogenic Gene Expression in 3T3-L1 Adipocytes. *J Med Food* 2006; 9 (4), 468-473.
19. Cao Y, Qu H, Li P, Wang C, Wang L, Han Z. Single Dose Administration of L-Carnitine Improves Antioxidant Activities in Healthy Subjects. *Tohoku J Exp Med.* 2011, 224, 209-213.
20. Hasenschwandtner F. Injection Lipolysis for Effective Reduction of Localized Fat in Place of Minor Surgical Lipoplasty. *Aesthetic Surg J* 2006; 26:125-130.
21. Arner P, Arner O, Östman J. The Effect of Local Anaesthetic Agents on Lipolysis by Human Adipose Tissue. *Life Sciences* 1973; 13, 181-189.
22. DCosta M, Angel A. Uncoupling of lipolysis from cyclic AMP by procaine: a tool for studying the mechanism of action of antilipolytic agents. *Canad J Physiol Pharmacol*, 1975, S3:603-609.
23. Mernsmann H. Effect of Anesthetic or Analgesic Drugs on Lipogenic and Lipolytic Adipose Tissue Activities. *The Society for Experimental Biology and Medicine*, 1983, 172,375-378.
24. Caruso MK, Roberts AT, Bissoon L, Stan Self K, Guillot TS, Greenway FL. An evaluation of mesotherapy solutions for inducing lipolysis and treating cellulite. *J Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 2008; 61, 1321e1324.
25. Millward DJ. Macronutrients intakes as determinants of dietary protein and amino acid adequacy. *J Nutr* 2004; 134:1588S-96S.
26. McDonald A, Forsyth A. Nutritional deficiencies and the skin. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30:388-90.

27. Mandal A. Do malnutrition and nutritional supplementation have an effect on the wound healing process? *J Wound Care* 2006; 15: 254-7.
28. Vuillermoz B et al, Influence of aging on the production of glycosaminoglycans and small leucine-rich proteoglycans by skin fibroblasts. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2005. 277, 63 - 72.
29. Oliveira Ferreira A, Santos Freire E, Polonini HC, Lopes Cândido da Silva PJ, Fernandes Brandão MA, Barbosa Raposo NR. Anti-Aging Effects of Monomethylsilanetriol and Maltodextrin-Stabilized Orthosilicic Acid on Nails, Skin and Hair. *Cosmetics* 2018, 5, 41; doi:10.3390/cosmetics5030041.
30. Traverso N, Menini S, Pesce Maineri E, Patriarca S, Odetti P, Cottalasso D, Mariani UM, Pronzato A. Malondialdehyde, an aldehyde derived from lipoperoxidation, can cause secondary oxidative damage to proteins. *The Journals of Gerontology: Series A* 2004, 59 (9): B890 – B895.
31. Peterszegi G, Molinari J, Ravelojaona V, Robert L. Effect of advanced glycation end products on cell proliferation and cell death. *Pathol Biol (Paris)*. 2006; 54 (7): 396-404.
32. Wondrak GT, Roberts MJ, Jacobson MK, Jacobson EL. Inhibition of photosensitized growth of cultured human skin cells: mechanism and suppression of oxidative stress of solar irradiation of glycated proteins. *J Invest Dermatol*. 2002; 119 (2): 489-98.
33. Karasawa M., Nishimura N., Nishimura H., Tohyama C., Hashiba H., Kuroki T. Localization of metallothionein in hair follicles of normal skin and basal cell layer of hyperplastic epidermis: possible association with proliferation cellular. *J. Investig. Dermatol* 1991; 97: 97–100.

34. Koster MI, Kim S., Mills AA, DeMayo FJ, Roop DR P63 is the molecular switch for initiating an epithelial stratification program. *Genes Dev.* 2004; 18: 126–131.
- McKeon F. P63 and epithelial stem cells: more than the status quo? *Genes Dev.* 2004; 18: 465–469.
35. Bin BH, Bhin J., Takaishi M., Toyoshima KE, Kawamata S., Ito K., Hara T., Watanabe T., Irie T., Takagishi T., et al. ZIP10 Zinc Transporter Requirement for Epidermal Development: Implication of the ZIP10-p63 Axis in Epithelial Homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. UNITED STATES.* 2017; 114: 12243–12248.
36. Bin BH, Bhin J., Seo J., Kim SY, Lee E., Park K., Choi DH, Takagishi T., Hara T., Hwang D., et al. Slc39a7 / ZIP7 zinc transporter requirement for dermal development to adjust endoplasmic reticulum function by regulating protein disulfide isomerase. *J. Investig. Dermatol* 2017; 137: 1682-1691.
37. Fukada T., Civic N., Furuichi T., Shimoda S., Mishima K., Higashiyama H., Idaira Y., Asada Y., Kitamura H., Yamasaki S., et al. The slc39a13 / ZIP13 zinc transporter is necessary for the development of connective tissue; its involvement in the BMP / TGF-beta signaling pathways. *Plus one.* 2008; 3: e3642.
38. Gebhardt R. Antioxidative and protective properties of extracts from leaves of the artichoke (*Cynara scolymus* L.) against hydroperoxide-induced oxidative stress in cultured rat hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 144:279–286.
39. Konyalioğlu S., Sağlam H., Kivçak B. Content of α -tocopherol, flavonoid and phenol and antioxidant activity of *Ficus carica* leaves. *Pharmaceutical biology.* 2005; 43 (8): 683–686.
40. Brown JE and Rice-Evans CA. Luteolin-rich artichoke extract protects low density lipoprotein

- from oxidation in vitro. *Free Radic Res* 1998; 29:247–255.
41. Zapolska-Downar D, Zapolski-Downar A, Naruszewicz M, Siennicka A, Krasnodebska B, and Koldziej B. Protective properties of artichoke (*Cynara scolymus*) against oxidative stress induced in cultured endothelial cells and monocytes. *Life Sci* 2002; 71:2897–2908.
42. Huige Li, Ning Xia, Isolde Brausch, Ying Yao, and Ulrich Förstermann. Flavonoids from Artichoke (*Cynara scolymus L.*) Up-Regulate Endothelial-Type Nitric-Oxide Synthase Gene Expression in Human Endothelial Cells. *J Pharmacol & Experim Therapeutics*, 2004, 310; (3): 926-932.
43. Maryem Ben Salem, Affes H, Athmouni K, Ksouda K, Dhouibi R, Sahnoun Z, Hammami S, Mounir Zeghal K. Chemicals Compositions, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activity of *Cynara scolymus* Leaves Extracts, and Analysis of Major Bioactive Polyphenols by HPLC et al Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2017.
44. James J, Dubery I. Identificación y cuantificación de centeloides triterpenoides en *Centella asiatica (L.) urbana* mediante TLC densitométrica. *J Planar Chromatogr.* 2011; 24: 82–7.
45. Liu M, Dai Y, Li Y, et al. Madecassoside herb isolated from *Centella asiatica* facilitates the healing of burn wounds in mice. *Plant Med.* 2008; 74: 809-15.
46. Lu L, Ying K, Wei S, et al. Asiaticoside induction for cell cycle progression, proliferation, and collagen synthesis in human dermal fibroblasts. *J Dermatol intern.* 2004; 43: 801–7.
47. Shukla A, Rasik AM, Jain GK, et al. In vitro and in vivo wound healing activity of asiaticoside isolated from *Centella asiatica*. *J Ethnopharmacol.* 1999; 65: 1–11.
48. Lee J, Jung E, Kim Y, et al. Asiaticoside induced the synthesis of human collagen I

- through the TGF-beta kinase I receptor (TbetaRI kinase) - independent smad signaling. *Plant Med.* 2006; 72: 324–8.
49. Kimura Y, Sumiyoshi M, Samukawa K, et al. Facilitating action of asiaticoside at low doses in the repair of burns and its mechanism. *Eur J Pharmacol.* 2008; 584: 415–23.
50. Haftek M, Mac-Mary S, Le Bitoux MA, et al. Evaluación clínica, biométrica y estructural de los efectos a largo plazo de un tratamiento tópico con ácido ascórbico y madecassosida en la piel humana fotoenvejecida. *Exp Dermatol.* 2000; 17: 946-52.
51. Goldman MP, Bacci PA, Leibaschoff G. Nueva York, Londres: Taylor & Francis; 2006. *Celulitis: fisiopatología y tratamiento.*
52. Rossi AB, Vergnanini AL. *Celulitis: una revisión.* *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000; 14: 251–62.
53. Michelini S, Un fiorentino U, Cardone M. Melilot, routine and bromelain in primary and secondary lymphedema. *Lymphology.* 2019; 52 (4): 177-186.
54. Luminița PM, Pârvu AE, Pârvu M., Taămaș M., Buia R., Puia M. Effects of *Melilotus officinalis* on acute inflammation. *Phytother. Res.* 2002; 16: 316-319.
55. Gu BQ herbal rhino extract dipping tablets plus traditional chinese medicine fumigation treatment for mixed hemorrhoid complications. *Zhejiang JITCWM.* 2006; 16: 607–608.
56. Yu-Ting Liu, Pei-Han Gong, Feng-Qin Xiao, Shuai Shao, Da-Qing Zhao, Ming-Ming Yan, Xiu-Wei Yang. Chemical constituents and antioxidant, anti-inflammatory and anti-tumor activities of *Melilotus officinalis* (Linn.) Pall. *Molecules.* 2018; 23 (2): 271.
57. Dobrzyńska I, Gęgotek A, Gajko E, Skrzydlewska E, Figaszewski ZA. Effects of routine on the physicochemical properties of skin fibroblasts membrane

- disruption after UV radiation. *Chem Biol Interact.* February 25, 2018; 282: 29-35.
58. Seong Jin Choi, Sung-Nae Lee, Karam Kim, Da Hye Joo, Shanghun Shin, Jeongju Lee, Hyun Kyung Lee, Jihyun Kim, Seung Bin Kwon, Min Juung Kim, Kyu Joong Ahn, In-Sook An, Sungkwan An, Hwa Jun Cha. Biological effects of rutin on skin aging. *International Journal of Molecular Medicine*, 2016; 38: 357-363.
59. Gęgotek A, Ambrożewicz E, Jastrząb A, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Rutin and ascorbic acid cooperation in antioxidant and antiapoptotic effect on human skin keratinocytes and fibroblasts exposed to UVA and UVB radiation. *Archives of Dermatological Research* <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01898-w>
60. Allaert FA. Combination of *Ruscus aculeatus* extract, hesperidin methyl chalcone and ascorbic acid: a comprehensive review of its pharmacological and clinical effects and the pathophysiology of chronic venous disease. *Int Angiol.* 2016 Apr; 35 (2): 111-6.
61. Jawien A, Bouskela E, Allaert FA, Nicolaïdes AN. The place of *Ruscus* extract, hesperidin, methyl chalcone and vitamin C in the treatment of chronic venous disease. *Int Angiol.* February 2017; 36 (1): 31-41.
62. Tejada S, Pinya S, Martorell M, Capó X, Tur JA, Pons A, Sureda A. Possible anti-inflammatory effects of citrus genus hesperidin. *Curr Med Chem.* 2018; 25 (37): 4929-4945.
63. Uhoda I, Faska N, Robert C et al. Split face study on the cutaneous tensile effect of 2-dimethylaminoethanol (Deanol) gel. *Skin Research and Technology* 2002; 8:164-167.
64. Kurzen H, Wessler I, Kirkpatrick CJ, Kawashima K, Grando SA. The non-neuronal cholinergic

- system of human skin. *Horm Metab Res*, 2007; 39 (2): 125-35.
65. Undoye, Buchli R, Greenberg B, Nguyen VT, Zia S, Rodriguez JG, Webber RJ, Lawry MA, Grando SA. Identification and mapping of subtypes of muscarinic keratinocyte acetylcholine receptors in human epidermis. *J Invest Dermatol* 1998; 111 (3): 410-6.
66. Tadini KA, PMBG Maia Campos. In vivo effects on the skin of a formulation based on dimethylaminoethanol (DMAE). *Pharmacy* 2009; 64 (12): 818-22.
67. Kirkpatrick CJ, Bittinger F, Unger RE, Kriegsmann J, Kilbinger H, Wessler I. The non-neuronal cholinergic system in the endothelium: evidence and possible pathobiological significance. *Jpn J Pharmacol* 2001; 85 (1): 24-8.
68. Buchli R, Undoye A, Rodriguez JG, Zia S, Webber RJ, Grando SA. Human skin fibroblasts express the m2, m4 and m5 subtypes of muscarinic acetylcholine receptors. *J Cell Biochem* 1999; 74 (2): 264-77.
69. Su Liu, Zhenyu Chen, Xia Cai, Ying Sun, Cailing Zhao, Fangjun Liu, Dalie Liu. Effects of Dimethylaminoethanol and Compound Amino Acid on Rat D-Galactose Induced Skin Aging Model. *Scientific World Journal*. 2014; 2014: 507351.
70. Grossman R. The role of dimethylaminoethanol in cosmetic dermatology. *Int J Clin Dermatol*. 2005; 6 (1): 39-47.
71. Podda M, Rallis MG, Traber L, Packer HI, Maibach. Kinetic study of cutaneous and subcutaneous distribution after topical application of [7,8-¹⁴C] rac-alpha-lipoic acid in hairless mice. *Biochem Pharmacol* 1996; 52 (4): 627-33.
72. Funda Yıldırım Baş, Dilek Bayram, Bahriye Arslan, Ilkay Armağan, Şükriye Yeşilot, Emine Çiçek, Emre Yorgancıgil. Effect of alpha lipoic acid on smoking-induced skin damage.

- Cutan Ocul Toxicol 2017; 36 (1): 67-73.
73. Arivazhagan P, Panneerselvam C. Effect of DL-alpha-lipoic acid on tissue nucleic acid contents in aged rats. *Pharmacol Res* 2000; 42: 223-6.
74. Van Remmen H, Richardsson A. Oxidative damage to mitochondria and aging. *Exp Gerontol* 2001; 36: 957-68.
75. Scholich H, Murphy ME, Sies H. Antioxidant activity of dihydrolipoate against microsomal lipid peroxidation and its dependence on a-tocopherol. *Biochem Biophys Acta* 1989; 1001: 256-61.
76. Suzuki YJ, Aggarwal BB, Packer L. a-Lipoic acid is a potent inhibitor of NF- κ B activation in human T cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 189: 1709-15.
77. Beitner H. Randomized, placebo-controlled, double blind study on the clinical efficacy of a cream containing 5% a-lipoic acid related to photoageing of facial skin. *British Journal of Dermatology* 2003; 149: 841-849.
78. Tsuji-Naito K, Ishikura S, Akagawa M, Saeki H. α -Lipoic Acid Induces Collagen Biosynthesis Involving Expression of Prolyl Hydroxylase Through Activation of TGF- β -Smad Signaling in Dermal Fibroblasts humans. *Connect Tissue Res* 2010; 51 (5): 378-87.
79. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide and hypochlorous acid. *Radic Biol Med Libre* 1989; 6 (6): 593-7.
80. Milea PJ. N-acetylcysteine: multiple clinical applications. *Am Fam Physician* 2009; 80 (3): 265-9.
81. Kerksick C, Willoughby D. The antioxidant role of glutathione and N-acetylcysteine supplementation and exercise-induced oxidative stress. *J Int Soc Sports Nutr* 2005; 2: 38-44.

82. Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-acetylcysteine: a safe antidote for cysteine / glutathione deficiency. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 355-9.
83. Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and possible mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci* 2011; 36: 78-86.
84. Nascimento MM, Suliman ME, Silva M, Chinaglia T, Marchioro J, Hayashi SY, et al. Effect of oral N-acetylcysteine treatment on plasma inflammatory and oxidative stress markers in patients on peritoneal dialysis: a placebo-controlled study. *Perit Dial Int* 2010; 30: 336-42.
85. Adil M, Amin SS, Mohtashim M. N-acetylcysteine in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2018; 84: 652-9.
86. Priscila Ramos-Ibeas María Barandalla Silvia Colleoni Giovanna Lazzari. Antioxidant functions of pyruvate in human fibroblasts and embryonic stem cells. *Molche Biochem* 2017; 429 (1-2): 137-150.
87. Babich H, Liebling EJ, Burger RF, Zuckerbraun HL, Schuck AG. Choice of DMEM, formulated with or without pyruvate, plays an important role in assessing the in vitro cytotoxicity of oxidants and prooxidant nutraceuticals. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 2009; 45:226–233.G
88. Gladys Velazco. Adiposestructuración Facial. *Acta Biolclinica* 10(20): 25-46. 2020.