

**Estudio de efectos adversos  
tras tratamiento con  
implantes cutáneos de Ac.  
Hialurónico**

Trabajo presentado para la obtención  
del  
Máster en Medicina Cosmética y del  
Envejecimiento  
2009

Universitat Autònoma de Barcelona

Autoras:

Dra. Teresa Cifuentes Mimoso

Dra. Francisca Signes Soler

## Agradecimientos

*A la Dra. Paloma Tejero  
por su apoyo y  
colaboración.*

*Al Prof. Alberto Ferrer, nuestro  
estadístico por su gran ayuda y  
colaboración.*

## RESUMEN

**Introducción:** Desde hace una década se usa el ácido hialurónico en Medicina estética para corregir arrugas y recuperar volúmenes fundamentalmente faciales.

**Objetivo:** ver las características y la frecuencia de las reacciones adversas a implantes cutáneos de ácido hialurónico en nuestro centro de trabajo.

**Método:** Estudio descriptivo retrospectivo de las historias clínicas desde su informatización 2004 hasta septiembre 2008 de cuatro clínicas pertenecientes a un mismo grupo. De todas las historias se seleccionaron aquellas que recibieron tratamiento con implantes de ácido hialurónico, un total de 200 historias clínicas

**Resultados:** La prevalencia de efectos adversos es de 0,05, el 80% de ellos es de aparición inmediata, entre las 24 horas y el primer mes tras el implante y su resolución es completa.

**Conclusiones:** las reacciones adversas a implantes de Ac Hialurónico son infrecuentes. Debido a la escasa gravedad de estos en nuestro estudio, de momento parece que no hay razones suficientes para desaconsejar su uso en nuestras clínicas. A la espera de otros estudios más concluyentes.

# INDICE

- 1 INTRODUCCIÓN - 6
  - Justificación
  - 1.1 Descripción del Ac. Hialurónico - 9
    - 1.1.1 Generalidades
    - 1.1.2 Estructura química
    - 1.1.3 Función fisiológica
  - 1.2 Legislación española - 11
  - 1.3 Productos comerciales - 13
    - 1.3.1 Fabricación
      - 1.3.1.1. Extracción tisular
      - 1.3.1.2. Biotecnología
    - 1.3.2 Productos comerciales usados en nuestro estudio
      - 1.3.2.1. Restylane
      - 1.3.2.2. Juvederm
      - 1.3.2.3. Hilaform
      - 1.3.2.4. Hidrafill
- 2. OBJETIVO - 24
- 3. MATERIAL Y METODO - 26

3.1 Tipo de estudio

3.2 Muestra

3.3 Cuestionario

4. RESULTADOS – 28

4.1 Datos estadísticos - 29

4.1.1 Estudio de la muestra

4.1.2 Estudio de los implantes de ácido hialurónico

4.2 Casos clínicos de los efectos adversos - 46

5. DISCUSIÓN - 48

6. CONCLUSIÓN - 55

7. BIBLIOGRAFIA - 59

# 1. INTRODUCCIÓN

## JUSTIFICACIÓN

Desde épocas antiguas de la humanidad tenemos conocimiento de que tanto hombres como mujeres han utilizado distintas técnicas para realzar su imagen. Todo ello a lo largo de los siglos podríamos atrevernos a decir que ha desembocado en lo que hoy entendemos como medicina estética.

Cuando la industria de la medicina estética registro su primer auge importante fue en la década de 1970 y muchas mujeres se convirtieron en conejillos de indias y con frecuencia pagaron caro por problemas como la eliminación de arrugas. Problemas como los conocidos por la utilización primero de la silicona líquida y posteriormente el gel de silicona que llevaron a la prohibición de su uso.

No debemos olvidar que cuando hablamos de medicina estética estamos hablando de una medicina del bienestar por lo cual los efectos secundarios o adversos que toda actuación médica conlleva, deben ser mínimos, pues la causa que da origen al tratamiento en la mayoría de los casos no es una enfermedad, sino un inestetismo o la evolución del envejecimiento (arrugas, flacidez, pérdida de volúmenes....) lo que hace menos justificable o incluso inaceptable, en algunos casos, los efectos no deseados.

Actualmente uno de los productos más versátil y utilizado en las clínicas de medicina estética es el ácido hialurónico. Este producto, que existe de forma natural en nuestros tejidos, se ha utilizado desde 1995 en medicina estética en Europa, como implante cutáneo, pero ya anteriormente se venía utilizando en otros campos de la medicina, fundamentalmente en oftalmológica<sup>1,2,3</sup> y traumatología<sup>4,5,6, 7</sup>. En su uso en medicina estética es un implante reabsorbible, y actualmente su obtención es sintética no de origen animal, y dada la homogénea composición a través de las especies y los tejidos, no precisa pruebas de alergia para su administración<sup>8</sup>. Todo ello nos ha conferido a los médicos que trabajamos con él, una sensación de seguridad, que se ha visto empañada o cuestionada ante los últimos estudios publicados acerca de los efectos secundarios y complicaciones de los implantes usados en medicina estética tanto reabsorbible como no reabsorbibles<sup>9,10,11,12,13,14</sup>. Los primeros estudios que se publicaron con resultado satisfactorio fueron en 1998 y 1999<sup>15,16</sup> en aquel entonces los artículos científicos eran escasos y en general se recomendaba su uso y se alababa su seguridad, pero pronto empieza a aparecer en la literatura médica los primeros referencias a efectos adversos los más comunes eran eritema e induración y se siguieron publicando en el 2000 y 2001<sup>17,18,19,20</sup>, granulomas, embolización y reacciones de hipersensibilidad con ácido hialurónico<sup>21,22,23,24</sup>. Y desde entonces son numerosas las publicaciones al respecto<sup>25,26,27,28,29,30,31,32,33</sup>. A todo esto habría que añadir otra creencia mas acerca de los

efectos adversos de los implantes con ácido hialurónico y es que en la practica diaria los efectos adversos que pueden aparecer suelen ser fácilmente manejables y sin secuelas<sup>34,11</sup>

Además encontramos una variabilidad sobre la prevalencia de estos efectos adversos que en algunas fuentes los cifran por debajo del 1 %<sup>35</sup> y otras según el tipo de implante hasta un 3 %<sup>36,37</sup>.

En el presente estudio analizamos que ha pasado con los implantes de ácido hialurónico que estamos realizando en nuestras clínicas , para conocer la prevalencia de los efectos adversos a los implantes de ácido hialurónico en nuestra experiencia personal, para ello hemos estudiado las historias informatizadas de nuestras clínicas de medicina estética, desde el 2004 hasta Septiembre 2008. Y posteriormente analizar y estudiar las historias clínicas de los casos con efectos adversos, para poder saber algo más sobre ellos y poder valorarlos.



## 1.1 Descripción del ácido Hialurónico

### 1.1.1. Generalidades

El ácido hialurónico (AH) es un componente esencial de la matriz extracelular en los vertebrados. Se le encuentra rodeando a células en proliferación o migración y durante procesos inflamatorios. Es un polisacárido lineal compuesto por unidades repetidas de disacáridos de ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina, con un peso molecular (PM) aproximado de  $2-6 \times 10^6$  Da, aunque se ha encontrado AH de menor PM en sitios inflamatorios y de remodelación tisular. Tiene la misma estructura simple en todos los tejidos y todas las especies y podemos decir que es químicamente homogéneo a través de las especies y los tejidos,<sup>38, 39</sup> lo cual lo convierte en un polisacárido ideal para su uso en medicina. También es biosintetizado por algunas bacterias.

Fue aislado por primera vez en el humor vítreo de bovinos en 1934, por Karl Meyer y su ayudante John Palmer, encontraron una sustancia con dos residuos de azúcar uno de los cuales era el ácido urónico. En condiciones fisiológicas no está en forma de ácido sino de sal, hialuronato, y generalmente como hialuronato sodico al ser este el catión más abundante en los tejidos. Ha sido aislado en todos los tejidos de los vertebrados, es un componente universal de la matriz extracelular, de alta compatibilidad biológica, brindando soporte al funcionamiento de células y tejidos.

Se sintetiza en la membrana celular de muchas de nuestras células como fibroblastos, células endoteliales, células sinoviales, fibras musculares, oocitos, por las sintetasas Has1, Has2 y Has3 y luego es extruído hacia el exterior de la célula.

Es metabolizado por endocitosis mediada por receptores y por enzimas específicas, las hialuronidasas, que lo degradan. Su catabolismo es muy rápido durando de media en nuestros tejidos entre doce horas y unos pocos días. Para ello las células hacen una recaptación del ácido hialurónico y en su interior las enzimas liposomiales lo degradan. En los procesos inflamatorios aumenta su catabolismo. La concentración de ácido hialurónico en los tejidos usualmente se mantiene constante. Estudios demuestran que su vida media en el cartílago es normalmente 2-3 semanas mientras que en los queratinocitos de la epidermis es menos de 1 día. La vida media de la molécula de ácido hialurónico en la sangre es muy corta, solo unos pocos minutos. El tiempo de permanencia en los tejidos es solo ligeramente dependiente de su peso molecular.

La interacción celular del AH es mediada por el receptor CD44. Este receptor tiene una amplia distribución tisular y es responsable de modular el metabolismo celular particularmente en sinoviocitos y células hematopoyéticas. Esta asociación entre el AH y el receptor CD44 puede explicar la aparente habilidad de AH para modular la respuesta

inflamatoria, el dolor, la normalización de GAG y producción de PG, el metabolismo celular y el estímulo de la limpieza celular de radicales libres de oxígeno<sup>9-10-11</sup>. El AH de óptimo peso molecular es de un mayor tamaño físico y se une más al receptor e incrementa la internalización total de la sustancia.

En medicina se usa en oftalmología, traumatología, uro-ginecología, en terapia celular así como en medicina estética. Se utiliza para inyectar en la piel, para rellenar la zona de la dermis papilar, inmediatamente por debajo de la arruga o depresión.<sup>40,15, 41</sup>

Actualmente el utilizado es de origen no animal sintetizado en laboratorio a través de bacterias de fermentación, lo cual reduce su riesgo antigénico y su capacidad de producir reacciones de hipersensibilidad.<sup>29</sup> Para aumentar su efecto duradero, el ácido hialurónico se puede estabilizar enlazando las moléculas juntas (NAHSA).<sup>28, 42</sup>

### 1.1.2 Estructura química

El ácido hialurónico es un glucosaminoglicano sulfatado compuesto de una unidad disacárida de ácido D-glucurónico y N-acetil-Dglucosamina unidos por ligandos alternantes.

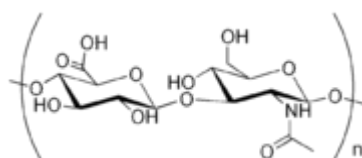


Fig. 1 molécula ácido hialurónico.

Por razón de su configuración, la estructura de los disacáridos es energéticamente muy estable. El ácido hialurónico corresponde a la familia de los GAG que incluyen heparán, condroitín, dermatán sulfato y heparina.

Estructura del polímero: Los polímeros lineales de las estructuras disacáridas repetitivas de AH son sintetizadas sobre la membrana plasmática por las enzimas sintetasa AH y es extruida, mientras se elonga dentro de la matriz extracelular (MEC). Usando los azúcares nucleótidos activados, ácido UDP-glucurónico y UDP Nacetilglucosamina, como sustratos, las enzimas agregan el ácido glucurónico y N-acetilglucosamina alternativamente a la cadena de crecimiento. El número de disacáridos repetidos en una molécula completa de AH puede sobrepasar 10.000 y dado que cada disacárido tiene un peso molecular de aproximadamente 400 Da y un largo de 1 nm, el peso molecular de AH puede exceder  $4 \times 10^6$  Da, mientras su largo puede extenderse a 10  $\mu\text{m}$  si se estira de un extremo a otro .

Su estructura química es sencilla es un disacarido que posee un acido glucurónico y N- acetilglucosamina. Es una molécula lineal y uniforme. Es una molécula altamente hidrófila y es hidrosoluble. La diferencia según su origen esta en la longitud y tamaño de las moléculas. Su peso molecular en tejido sano, es de 5 a 10 millones y en tejidos patológicos de 1 millón. En los preparados de ácido hialurónico oscila entre 0.5 y 5 millones. Por lo tanto es un peso molecular elevado.

Las largas cadenas se disponen haciendo ovillos que con altas concentraciones se enredan y entrelazan formando una red molecular flexible de moléculas entrelazadas.

### **1.1.3 Función fisiológica**

Es un componente importante del tejido extracelular que intervienen en el mantenimiento de la correcta estructura y función de los tejidos dando volumen, lubricando y beneficiando la integridad, movilidad y proliferación celular. Retiene gran cantidad de agua. Los tejidos en movimiento se lubrican con ácido hialurónico, los procesos que requieren movilidad celular y reorganización tisular se acompañan de altos niveles de ácido hialurónico, contribuye a la embriogénesis, la cicatrización de las heridas, y la morfogénesis molecular. La propiedad más importante del rendimiento reológico depende de su peso molecular. Su alto grado de viscosidad y elasticidad facilitará todas sus funciones.

## **1.2 Legislación española**

Los implantes de relleno son considerados productos sanitarios y como tal deben cumplir la normativa sobre seguridad recogida en la nota informativa de la Dirección General de Farmacia de 2 de octubre de 2002 y actualizada en 2003. Los implantes cutáneos se definen como “Los productos que se aplican mediante inyección, aguja u otro sistema de aplicación, que tienen como finalidad modificar la anatomía y que se utilizan en el campo de la Cirugía Plástica y Estética, entre otras indicaciones para corregir arrugas, pliegues y otros defectos de la piel, para aumento de pómulos y labios, o para perfilar el contorno de los labios, y que no ejercen la acción principal que se desea obtener en el interior del cuerpo humano por medios farmacológicos, inmunológicos ni metabólicos, pero a cuya función pueden contribuir tales medios, se considerarán productos sanitarios.” Estos productos sólo se pueden comercializar si cumplen las disposiciones del Real Decreto 414/1996, de 1 de marzo, por el que se regulan los productos sanitarios, transposición de la Directiva Comunitaria 93/42/CEE, de 14 de junio, sobre productos sanitarios. Para comercializarse legalmente en la Unión Europea, los productos sanitarios tienen que estar provistos del marcado CE, distintivo que declara la conformidad del producto con los requisitos de seguridad, eficacia y calidad establecidos por la legislación y que debe figurar en el etiquetado y prospecto del producto, acompañado de un número de cuatro dígitos que identifica el Organismo Notificado responsable de los procedimientos de evaluación.

El etiquetado e instrucciones de los productos sanitarios que se distribuyan en España debe venir, al menos, en la lengua española oficial del Estado y contener los datos e informaciones previstos en el punto 7 del Anexo I del Real Decreto 414/1996.

Según lo previsto en el artículo 5º, punto 5, del citado Real Decreto 414/1996, sólo se podrán utilizar en España productos sanitarios que cumplan las disposiciones del Real Decreto y por profesionales cualificados y debidamente adiestrados dependiendo del producto de que se trate. Los productos deberán utilizarse en las condiciones y según las finalidades previstas por el fabricante de los mismos. Los implantes de relleno tienen

que ser objeto de una anotación en el registro de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, en el momento de la primera puesta a disposición de los mismos en el territorio español.

Sistema de vigilancia para la detección y comunicación de incidentes adversos De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 99 de la Ley General de Sanidad, "los importadores, fabricantes y profesionales sanitarios tienen la obligación de comunicar los efectos adversos causados por medicamentos y otros productos sanitarios, cuando de ellos pueda derivarse un peligro para la vida o salud de los pacientes". El artículo 25 del Real Decreto 414/1996, reitera esta obligación señalando: "los profesionales sanitarios que advirtieran cualquier disfunción, alteración de las características o de las prestaciones del producto, así como cualquier inadecuación del etiquetado o del prospecto que pueda o haya podido dar lugar a la muerte o al deterioro grave del estado de salud de un paciente o de un usuario, deberán comunicarlo a la Dirección General de Farmacia y de Productos Sanitarios, donde dichos datos se evaluarán y se registrarán".

En esta normativa de 2003 ya aparecen varios implantes de ácido hialurónico podemos encontrar: Achyal, Hylaform, Hylan dex, Hylan ses, Ial-system, Juvederm, Perlane, Restylane, Restylane touch, Rofilalan hylan gel, Touchline, Y en combinación con otros productos: Macdermol, Reviderm intra. Y La última actualización de los implantes de relleno es de 30 de noviembre de 2007 "Información sobre implantes de relleno utilizados con finalidad plástica, reconstructiva y estética. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios", podemos ver el enorme incremento que ha sufrido esta relación de implantes de ac. hialurónico, lo cual nos puede dar una idea de lo que significan tanto para la medicina estética, como para la industria farmacéutica y la demanda que hay de ellos.

ACHYAL Hialuronato sódico autogelificada

CRM DUR Sal sódica de ácido hialurónico reticulado

CRM DEX Sal sódica de ácido hialurónico reticulado +Dextranómeros

CRM DX Sal sódica de ácido hialurónico reticulado +Dextranómeros

CRM GEL Sal sódica de ácido hialurónico reticulado +sal sódica de ácido hialurónico

CRM SOFT Hialuronato sódico

ELEVESS Ácido hialurónico reticulado+ clorhidrato de lidocaína+ metabisulfito de sodio

ESTHELIS Basic Hialuronato de sodio reticulado de origen no animal

ESTHELIS Men Hialuronato de sodio reticulado de origen no animal

ESTHELIS Soft Hialuronato de sodio reticulado de origen no animal

HIDRA FILL Grade 1, HIDRA FILL Grade2,HIDRA FILL Grade3,HYDRA FILL SOFTLINE Ácido hialurónico de Fermentación bacteriana reticulado

HYDRA FILL SOFTLINE MAX Ácido hialurónico de Fermentación bacteriana reticulado

HYLAFORM Ácido hialurónico

HYLAN DEX (MATRIDEX) Ácido hialurónico reticulado + hipromelosa + ácido L-láctico + dextrano

HYLAN SES (MATRIDUR) Ácido hialurónico reticulado+ hipromelosa + ácido L- láctico.

IAL-SYSTEM Ácido hialurónico sal sódica

ISOGEL CLASS 1 Ácido hialurónico puro hiper-reticulado

ISOGEL CLASS 2 Ácido hialurónico puro hiper-reticulado

ISOGEL CLASS 3 Ácido hialurónico puro hiper-reticulado

JUVEDERM 18, JUVEDERM 24,JUVEDERM 30,JUVEDERM 24HV, JUVEDERM 30HV, JUVÉLIFT Ácido hialurónico reticulado de origen no animal

MACDERMOL S Complejo de Glycoaminoglycano (GAG) + ácido hialurónico

MACDERMOL R Glycoaminoglycano (GAG)+ ácido hialurónico+hidroxiprolin+hidroxipropyl chitin

MACROLANE Ácido hialurónico estabilizado de origen no animal

MACROLANE VRF20, MACROLANE VRF30 Ácido hialurónico estabilizado de origen no animal de espesor

diferente

MATRIDEX Microesferas de dextranmeros (Sephadex A25) en hidrogel de ac. Hialurónico y reticulado de dipromelosa en una solución de ác. Láctico tamponada.  
MATRIGEL Ácido hialurónico reticulado de hipromelosa en solución de ac. Láctico tamponada  
MATRIDUR Ácido hialurónico reticulado de hipromelosa en solución de ac. Láctico tamponada  
MATRISOFT Ácido hialurónico no reticulado de hipromelosa en solución de ac. Láctico tamponada  
MESOLIS Ácido hialurónico de origen no animal  
MESOLIS + Ácido hialurónico de origen no animal + glicerol  
NCTF 135 Acido hialurónico hiperreticulado+ vitaminas+ minerales+ácidos nucleicos+agentes reductores+ aminoácidos+coenzimas  
NCTF 135 HTA Acido hialurónico hiperreticulado+ vitaminas+ minerales+ácidos nucleicos+ agentes reductores+ aminoácidos+coenzimas  
PHORMAE, PHORMAE PLUS Ácido hialurónico reticulado de origen no animal  
PREVELLE Acido hialurónico  
PURAGEN (antes Hyalite) Acido hialurónico con doble reticulado  
REDEXIS Ácido Hialurónico reticulado  
RESTYLANE, RESTYLANE PERLANE, (PERLANE hasta 03/11/03 ),RESTYLANE TOUCH,(Restylane Fine Lines hasta 14/04/04), IRESTYLANE LIPP, RESTYLANE Sub-Q, RESTYLANE VITAL (Touchline hasta 16/05/04) Ácido hialurónico de origen no animal estabilizado  
REVANESSE (antes Hylanew) Ácido hialurónico de origen no animal  
REVIDERM (antes Reviderm Intra) Hidrogel de Dextran+acido hialurónico reticulado estabilizado  
REVITACARE Ácido hialurónico no reticulado y un frasco de multivitaminas  
ROFILAN FORTE (antes Rofilan Hylan Gel) Ácido hialurónico de origen no animal.  
SKIN B Acido hialurónico y aminoácidos (solución modeladora y de relleno)  
SKIN R Acido hialurónico y aminoácidos (solución modeladora y de relleno)  
SURGIDERM 18 Acido hialurónico reticulado de origen no animal  
SURGIDERM 24XP, SURGIDERM 30, SURGIDERM 30XP, SURGIDERM 30HV Acido hialurónico reticulado de origen no animal  
SURGILIPS Gel de Acido hialurónico reticulado de origen no animal  
SURGILIPS PLUS Gel de Acido hialurónico reticulado de origen no animal  
TEOSYAL Kiss,TEOSYAL Global Action,TEOSYAL Deep Lines,TEOSYAL Ultradeep Ácido hialurónico reticulado de origen no animal  
TEOSYAL Meso Ácido hialurónico reticulado de origen no animal  
TEOSYAL First Lines Ácido hialurónico reticulado de origen no animal  
VISCONTOUR Hialuronato sódico  
VOLUMA Ácido hialurónico  
ZETAVISC L Hialuronato sódico e hidrocloreuro de lidocaina al 0,3%

### 1.3 Productos comerciales

El ácido hialurónico es un polisacárido, perteneciente al grupo de los glicosaminoglicanos, presente en los diferentes tejidos de todas las especies animales (en la matriz intercelular de los tejidos). Desempeña una importante función en la estructura de la piel, siendo responsable de la elasticidad de la misma. Tiene la capacidad de retener a su alrededor una gran cantidad de agua aportando volumen a los tejidos.

Puede ser de origen animal (de la cresta de las gallinas y del globo ocular de los peces) o de origen biológico (extractos de cultivo de bacterias).

Los biomateriales son, en su mayoría, macromoléculas extraídas de tejidos humanos o animales, o bien sintetizadas para asemejarse a las biomoléculas originales. La seguridad en el uso de estos materiales debe estar perfectamente documentada con estudios de biocompatibilidad, ya que estas moléculas o sus impurezas sí difieren de sus homólogas en el ser humano.

El ácido hialurónico es un biomaterial único, con la misma estructura química en todas las especies y tejidos. Solo difiere en la longitud de la cadena molecular o, lo que es más importante, en su pureza. Un ácido hialurónico suficientemente puro es en sí mismo biocompatible.

Sin embargo, la presencia de impurezas, en particular las de origen animal, en el material de origen del ácido hialurónico puede afectar a la biocompatibilidad, ya que entrañan el riesgo de producir reacciones adversas graves en el organismo humano, fundamentalmente reacciones de hipersensibilidad. Por consiguiente la pureza de las preparaciones de ácido hialurónico es de máxima importancia para el uso seguro de los productos de ácido hialurónico en seres humanos.

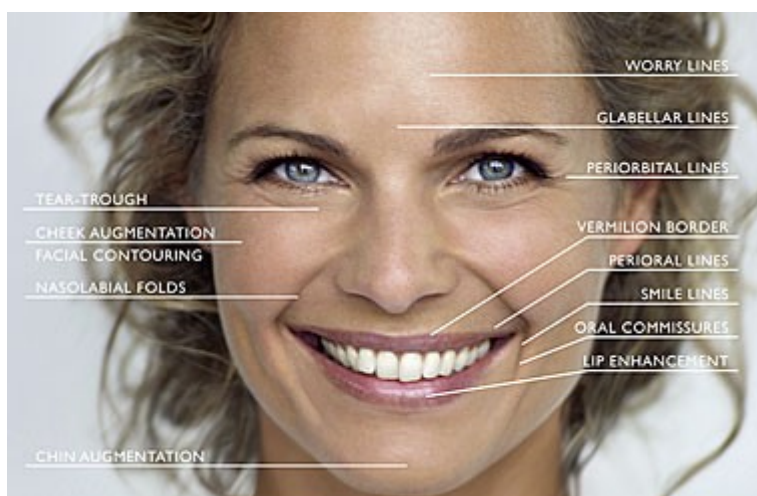


Fig.2. Zonas susceptibles de ser tratadas con Ac. Hialurónico en medicina estética facial.

La presencia del ácido hialurónico en todos los tejidos, y las propiedades fisiológicas y físicas de las soluciones y productos de ácido hialurónico, han determinado su uso en cierto número de aplicaciones médicas: cirugía ocular, aumento de volumen de los tejidos, antiadhesión, trastornos articulares en el ser humano y en el caballo, purificación y caracterización de espermatozoides, etc. Se han propuesto muchas otras aplicaciones que se están evaluando. El uso del ácido hialurónico en medicina y salud solo está limitado por la falta de derivados más eficaces.

### 1.3.1 Fabricación

El ácido hialurónico puede obtenerse o bien extrayéndolo de tejidos, o bien sintetizándolo por métodos biotecnológicos modernos.

El alto contenido de entrelazamiento del ácido hialurónico con otros componentes en los tejidos, complica su aislamiento y purificación a partir de fuentes animales. En la práctica, es inevitable que los productos de ácido hialurónico aislados de tejidos contengan impurezas. En cuanto al tipo y la cantidad de éstas, existen grandes y significativas diferencias entre las distintas preparaciones de ácido hialurónico. Su pureza

depende de la elección del material de origen, del método de fabricación y del tamaño molecular del ácido hialurónico aislado.

#### 1.3.1.1 Extracción tisular

Se han utilizado como material de origen tejidos que contienen grandes cantidades de ácido hialurónico. En la actualidad, la principal fuente tisular la constituyen las crestas de gallo.

Los tejidos son un material de origen complicado para la fabricación de ácido hialurónico muy purificado. El aislamiento de ácido hialurónico de un tejido exige triturar el mismo, es prácticamente imposible aislar por completo el ácido hialurónico a partir de los tejidos triturados, porque su concentración en ellos es baja, por lo que el material de origen en bruto es una mezcla compleja de componentes titulares e impurezas.

#### 1.3.1.2 Biotecnología

No solo en los tejidos animales existen células capaces de producir ácido hialurónico. Algunas bacterias han copiado los enzimas específicos que lo sintetizan. Estas bacterias pueden utilizarse para producir ácido hialurónico aplicando los modernos métodos biotecnológicos. Se cultivan en un medio que contiene agua y nutrientes. El ácido hialurónico sintetizado en el seno de la membrana celular se excreta al medio para que resulte más fácil acceder a él y purificarlo. Siempre y cuando se mantenga la integridad de las bacterias durante la fabricación, el ácido hialurónico producido contendrá cantidades insignificantes de otras biomoléculas.

En los últimos años han disminuido los efectos adversos con estos implantes, especialmente los de hipersensibilidad y lo relacionan con la mejora en la pureza del ácido hialurónico. En el 2000 se estimó que unos 262,000 pacientes fueron tratados con Restylane y de estos 144 (0.06%) se refirieron efectos adversos, comparado con un 0.15% de 1999. Reacciones de hipersensibilidad 0.02 % en 2000 frente al 0.07% de 1999.<sup>30</sup>

### Gel NASHA

NASHA es el acrónimo del ácido hialurónico estabilizado de origen no animal patentado y producido por laboratorios Q-Med AB. Fueron unos de los primeros implantes de ácido hialurónico usados en medicina estética en Europa, en 1999 se autorizó el Restylane .

El ácido hialurónico utilizado en la preparación del NASHA se biosintetiza a partir de una fuente no animal. El peso molecular del ácido hialurónico es de 1 millón aproximadamente. Al estabilizarlo, no se necesita un peso molecular más elevado. Además, a mayor peso molecular, mayor es la probabilidad de que el producto contenga grandes cantidades de impurezas, ya que éstas se ligan a la red de ácido hialurónico entrelazado.

El material estabilizado es una red molecular tridimensional y continua, es

decir, un gel que puede adoptar cualquier forma. Para algunas aplicaciones se fabrican esferas de determinados tamaños. La estabilización es fundamental para mejorar las condiciones de conservación y ampliar el tiempo de validez y de permanencia, este último desde pocos días hasta muchos meses después de la inyección. Con objeto de preservar al máximo la tolerabilidad del ácido hialurónico original, sólo se realiza una ligera estabilización de la red de ácido hialurónico.

En los productos NASHA, la red molecular de ácido hialurónico se estabiliza introduciendo muy pequeñas cantidades de entrecruzamientos flexibles, Este entrelazamiento entorpece el movimiento lateral de las moléculas, sin embargo, las moléculas individuales pueden desenredarse con notable rapidez. La estabilización se lleva a cabo con un compuesto que no ocasiona ninguna reacción biológica significativa.

Debido a que las moléculas de ácido hialurónico de las partículas de gel de NASHA están conectadas entre sí, cada partícula individual de gel puede considerarse como una sola molécula.

La biocompatibilidad es la capacidad de un material para desempeñar su función con una respuesta adecuada del receptor en una aplicación concreta. El ácido hialurónico es en sí completamente biocompatible. Por consiguiente la biocompatibilidad solo guarda relación con la cantidad y el tipo de impurezas presentes en ellos. Se han realizado comprobaciones muy completas de la biocompatibilidad del NASHA, siguiendo las normas de las directrices ISO 10993 sobre "evaluación biológica de productos sanitarios", y se constató que no era ni citotóxico ni genotóxica, que no producía ningún efecto secundario agudo, sugagudo o crónico y que no causaba ninguna reacción de hipersensibilidad.

El NASHA se utiliza en productos destinados a aumentar el volumen de los tejidos faciales (RESTYLANE, RESTYLANE Fines Lines, PERLANE, Sub-Q), así como el tratamiento de la artrosis de rodilla (DUROLANE), y del reflujo vesicoureteral (RVU) en niños y la incontinencia urinaria de esfuerzo en mujeres (DEFLUX).

A cerca de laboratorios Q-MED:<sup>43</sup>

Q-MED es una empresa de biotecnología y productos médicos rentable y en rápido crecimiento, que desarrolla, produce y comercializa implantes de uso médico fundada en 1987 por Bengt Ågerup para explotar las investigaciones que había llevado a cabo sobre el ácido hialurónico. Todos los productos de la compañía se basan en la tecnología patentada de la compañía para producir el NASHA (Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid, en castellano, Ácido Hialurónico Estabilizado de Origen No Animal). En la actualidad, Q-MED tiene tres unidades de negocio: Estética, Línea hospitalaria y Área de investigación.

Q-Med es una empresa sueca, la central esta en Uppsala cerca de Estocolomo; y los ámbitos de aplicación preferente de los productos NASHA son la estética facial, la incontinencia urinaria de esfuerzo femenina, el reflujo vesicoureteral en niños y la osteoartritis.

Con más de 10 millones de tratamiento en todo el mundo.



### 1.3.2 Productos comerciales usados en nuestro estudio (Material)

#### 1.3.2.1 RESTYLANE <sup>37,44</sup>

Implante reabsorbible de Ac. Hialurónico estabilizado de origen no animal que se presenta en forma de gel viscoelástico, estéril, biodegradable y transparente. Según el tamaño de sus partículas su duración es de 6 meses a 1 año.

El ácido hialurónico utilizado en la elaboración del Restylane no es de origen animal por lo que se denomina NASHA (Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid), completamente biodegradable y biocompatible con el ácido hialurónico humano por lo que no existe riesgo de transmisión de enfermedades y el riesgo de reacciones alérgicas es mínimo. Se emplea para corregir líneas de expresión moderadas y severas, en especial las que se forman en el surco nasogeniano. Dado que sus efectos perduran alrededor de seis meses se hace necesaria la repetición del tratamiento unas dos veces al año.

PRODUCTO	NASHA (mg/ml)	TAMAÑO PART GEL ( $\mu$ m)	UNIDADES/ ml
Restylane Fine Lines	20	150	200 000
Restylane	20	250	100 000
Perlane	20	1000	10 000
Sub-Q	20	>	1000

Restylane se inyecta directamente en la piel en pequeñas cantidades usando una aguja muy fina y después de la inyección, se debe aplicar un suave masaje en la zona tratada para repartir adecuadamente el producto. Los resultados son inmediatos. Restylane se implanta con una aguja de calibre 30-32 en la capa de la dermis de la piel. Añade volumen a la piel con el fin de obtener el nivel de corrección deseado. Dependiendo de las preferencias y de cuál sea el área donde se desea el tratamiento, se puede utilizar la técnica de seguimiento lineal, la técnica de punciones seriadas, o una combinación de ambas. En el tratamiento de los labios se pueden obtener tres variaciones: realce del contorno, proyección y plenitud a los labios.

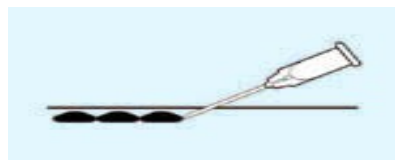
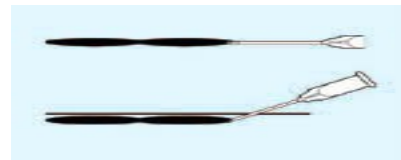


Fig. 3 Trazado multipunción



Trazado lineal

Peculiaridades:

- No necesita test de alergia aunque su realización puede ser una medida adecuada de precaución.
- Biodegradable

Composición (por ml):

Ácido hialurónico estable----- 20 mg  
Cloruro sódico ----- 9 mg  
Tampón fosfato (ph 7) ----- 0,3 mg

Indicaciones. Restylane Finas Líneas sirve para corregir las patas de gallo, en personas con la piel muy fina, y el labio superior. Mientras que Restylane se puede emplear en cualquier arruga.

## PERLANE

Duración: de 3 a 9 meses.

Perlane está más indicado para realzar el contorno, armonizar un perfil, restaurar la forma de unos labios y rellenar surcos profundos de la cara y el cuello porque es más viscoso que los otros.

Además, dura más (llega a superar el año) porque forma una «red molecular» que conserva el volumen inicial durante más tiempo.

Normalmente es utilizado para surcos faciales profundos como el surco nasolabial y región glabellar aunque también para aumento labial.



Fig.4 gama de productos laboratorio Q-med en medicina estética

## RESTITLANE SUB Q

Es la elección ideal para la corrección del volumen perdido por el envejecimiento facial, restablecer el equilibrio, la simetría facial, creando una elevación de la zona media de la cara y el aumento de rasgos faciales en mejillas y barbilla. También se utiliza para tratamiento de la lipodistrofia facial relacionado con VIH.

La profundidad de la inyección puede variar desde el tejido graso subcutáneo a la administración supraperiosteal o submuscular. Es igual que el resto de la línea Restylane un gel NASHA, pero el tamaño de las partículas es mayor, para optimizar el desarrollo del implante en la profundidad tisular, el mayor tamaño de las partículas de gel permitirá corregir defectos que precisen mayor volumen.

## RESTYLANE LIPP

Está especialmente diseñado para la mejoría de los labios, al integrarse en la musculatura del labio proporciona un aspecto suave y natural.

Se recomienda para la creación de volumen en los labios, pero también se puede utilizar para la corrección del perfil labial y de las líneas de la sonrisa. El producto debe ser inyectado en la capa profunda de la dermis y/o la capa superficial de la subcutis.

## RESTYLANE TOUCH

Es la elección ideal de tratamiento para la corrección de líneas faciales muy finas, especialmente las de las regiones perioral y periorbital, así como el relleno de cicatrices e imperfecciones producidas por el acné. Debe ser inyectado en la capa cutánea superficial.

-Restylane Touch: para corregir las líneas finas de la frente o del contorno de los ojos y la boca.

-Restylane: para corregir las arrugas y realzar los labios.

-Restylane Perlane: para corregir los surcos profundos y lograr unos labios más rellenos.

-Restylane Lipp: volumen labios

-Restylane Sub-Q: para modelar el contorno facial o realzar los rasgos del rostro, por ejemplo dando mayor volumen al mentón o a los pómulos.

### 1.3.2.2 JUVEDERM <sup>45, 46</sup>



Fig.5 Algunos productos de la línea Juvederm

El ácido hialurónico que se utiliza para su fabricación es de origen artificial, y se obtiene por fermentación bacteriana del *Streptococcus Equis*. Este proceso de fermentación y posterior purificación (para eliminar impurezas) da lugar a fibras de ácido hialurónico.

Como el ácido hialurónico se degrada in-situ muy rápidamente, el ácido hialurónico utilizado es de alta masa molecular y se estabiliza con un proceso de reticulación, de tal manera que aumenta la permanencia del implante en el cuerpo.

Reabsorbible en más o menos 12 meses

Gel viscoso de Ácido Hialurónico pobremente reticulado de origen no animal.

Peculiaridades:

- No es necesario test de alergia aunque puede ser más segura su realización.
- Se implanta a nivel de dermis media.
- No utilizar simultáneamente a tratamientos con láser, peeling o Dermoabrasión.
- Incompatibilidad con sales de amonio cuaternario como Cloruro de Benzalconio.

Composición:

Ac. Hialuronico Reticulado..... 18mg/g ó 24 mg/g

Tampon fosfato ph 7,2 q.s.p..... 1g

Existen varias versiones de Juvederm:

	Juvederm* 18	Jubederm*24	Juvederm* 30
<b>Componente activo:</b>	Acido hilauronico reticular	Acido hilauronico reticular	Acido hilauronico reticular
	Fermentación bacteriana	Fermentación bacteriana	Fermentación bacteriana
<b>Concentración :</b>	18 mg/g	24 mg/g	24 mg/g
	BDDE (+)	BDDE (++)	BDDE (+++)
<b>Esterilización:</b>	Autoclave	Autoclave	Autoclave
	30 G 1/2	27 G 1/2	27 G ½
<b>Zona de inyección:</b>	Arrugas frontales y peribucales poco marcadas, patas de gallo, arrugas glabellares.	Arrugas frontales del entrecejo y peribucales, surcos nasogonlanos poco marcados, arrugas de las mejillas, contorno de los labios.	Surcos nasogenianos, volumen de los labios, pomulos y mejillas, contorno de la cara pliegues de amargor.
	Dermis superficial	Dermis media/superficial	Dermis media/profunda
<b>Técnica de inyección:</b>	Lineal retrograda	Lineal retrograda	Lineal retrograda
	Entre 2°C y 25°C	Entre 2°C y 25°C	Entre 2°C y 25°C

Juvederm 18: es el más líquido, y se inyecta en la dermis más superficial. Útil para el tratamiento de las patas de gallo, las arrugas suaves de la frente y las que aparecen alrededor de la boca.

Juvederm 24: es una versión algo más densa que la anterior y se inyecta en la dermis media-superficial. Ataca las arrugas de la frente y del entrecejo, las arrugas más suaves del surco nasogeniano, de las mejillas y de la boca. También es eficaz para definir los labios.

Juvederm 30: es la versión más densa y la más apropiada para combatir las arrugas más profundas y marcadas. Se inyecta en la dermis media-profunda, y da volumen a los labios, define los pómulos y recupera el ovalo de la cara.

La administración de este relleno se realiza por medio de pequeñas inyecciones, las cuales producen escasas molestias, acompañadas de un masaje posterior que reparte el producto de forma uniforme. El tratamiento no dura más de cuarto de hora y los resultados son inmediatos.

La duración del producto en la piel es variable, y está en función de la técnica utilizada para inyectarlo, el tipo de piel y/o la zona afectada. En general dura alrededor de 12 meses, y algo menos en el caso de los labios. Para que el resultado sea lo más óptimo posible, se recomienda que al mes de empezar el tratamiento se dé una sesión de retoque. JUVÉDERM® Ultra.

El entrecruzamiento es la tecnología que ofrece una mayor persistencia del relleno. En el caso de los ácidos hialurónicos, hay dos enlaces principales transversales: divinil sulfona y butanodiol digicidil éter. Este último ha demostrado ser más eficaz en términos de persistencia. (Hylacross tecnología) En general, cuanto mayor sea la concentración de enlaces cruzados de ácido hialurónico, mayor es la persistencia.

Pero la forma en la que el ácido hialurónico y el agente de entrecruzamiento se formulan (Hylacross tecnología) tiene un efecto no sólo en la persistencia, sino también en la dureza y la suavidad del gel. Todos los demás HA cutánea de relleno actualmente en el mercado tienen una consistencia de gel granulado

La principal diferencia entre Juvederm y Juvederm ULTRA es que la nueva versión incluye lidocaína. Este ingrediente ayuda a adormecer la piel de manera que la aplicación del producto es esencialmente indolora.

Existen tres versiones diferentes de los nuevos productos que están actualmente disponibles en el mercado europeo.

Juvederm ULTRA 2: (2 x 0.55ml jeringas, agujas 30G) Se recomienda su aplicación en la dermis superficial para la sutil corrección de líneas faciales superficiales y depresiones cutáneas. También mejora el contorno de labios.

Juvederm ULTRA 3: (2 x 0.55ml jeringas, agujas 27G) Es un gel espeso,

permite una mayor versatilidad en el control y volumización de las líneas faciales y pliegues naso-labial, rellenar las arrugas más profundas y el aumento de volumen de labios

Juvederm ULTRA 4: (2 jeringas x 0,8 ml, aguja 27G) muy sólido para corrección de los pliegues y arrugas más profundas, incluido el aumento de volumen en las mejillas y barbilla, contorno facial, incluido el volumen de los labios. Esta formulación no debe ser inyectada en el glabella (líneas de ceño) o en las zonas bajo los ojos.

El Juvederm fue fabricado por laboratorios Corneal y actualmente lo distribuye laboratorios Allergan

### 1.3.2.3 HYLAFORM

Es un gel viscoelástico e insoluble del polímero del hialuronano natural obtenido por un proceso de entrecruzamiento químico. Se extrae de la cresta de gallo. Este gel transparente e incoloro posee unas propiedades que lo hacen muy interesante para su uso como implante en medicina y cirugía estéticas. Es biocompatible no requiriendo prueba de alergia previa. Tiene una alta hidratación 99,5%. No requiere transporte ni almacenamiento en nevera.

Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de las arrugas en abril de 2004, pero ha sido ampliamente utilizado en Europa y otras partes del mundo durante muchos años.

A diferencia de otros Hylaform es derivado de animales y lleva a un mayor riesgo de reacciones alérgicas. Es producido a partir de gallos criados especialmente. Es purificado, esterilizado, y luego químicamente estabilizado en forma de gel.

Hylaform se utiliza para reponer el volumen cutáneo perdido y la corrección de las arrugas. También se utiliza para aumentar los labios y rellenar cicatrices de acné. Debido a que está mínimamente modificado, Hylaform tiene una baja incidencia de reacciones de hipersensibilidad y no requiere pruebas de la piel antes del tratamiento. El ácido hialurónico estabilizado químicamente que se encuentra en Hylaform pueden permanecer en la dermis por un máximo de 6 a 12 meses.

Hylaform se presenta en jeringuillas de 1 ml. y de 0,5 ml. Se utiliza para la corrección de deficiencias del contorno cutáneo (arrugas, pliegues, surcos, cicatrices, etc.). Se inyecta con un ángulo de 45° respecto al piel, en dermis reticular con objeto de rellenar el espacio en la matriz intercelular del tejido conectivo. Se debe corregir al 100% pero no sobrecorregir como en el caso de la aplicación del colágeno.

### 1.3.2.4. HYDRA FILL

Hydra Fill ofrece uno de los productos más concentrados disponibles actualmente en el mercado de rellenos dérmicos de ácido hialurónico. Se purifica siguiendo criterios muy estrictos y se reticula para optimizar su viscoelasticidad y su

duración en la dermis. La compatibilidad de Hydra Fill con la dermis hace innecesarias las pruebas cutáneas antes del tratamiento. Al ser un gel monofásico homogéneo y compacto, Hydra Fill tiene una mayor resistencia a la degradación enzimática y a la acción de los radicales libres, sin perder su capacidad de ser bioabsorbido de forma natural y segura en el organismo. Hydra Fill es, por tanto, una solución duradera, más cómoda y confortable, para los pacientes que desean mejorar la apariencia de sus arrugas o aumenta el volumen o la definición de sus labios.

Hydra Fill grado 1 está diseñado para tratar las líneas finas, como las que aparecen alrededor de los ojos. Las inyecciones se realizan en la dermis papilar superficial. La concentración del producto es de 18 mg/ml.

Hydra Fill grado 2 se utiliza principalmente para suavizar las arrugas nasolabiales moderadas a marcadas, las líneas del entrecejo y para aumentar la definición de los labios. Las inyecciones se aplican en la dermis reticular media, con el producto a una concentración de 24 mg/ml.

Hydra Fill grado 3 está diseñado principalmente para corregir las líneas y pliegues marcados o muy marcados, y para definir y aumentar el volumen de los labios o el contorno de la cara. También se inyecta en la dermis reticular media y su concentración es de 24 mg/ml.

## 2. OBJETIVOS



-Determinar la prevalencia, en nuestras clínicas de Medicina Estética, de las reacciones adversas a implantes de ácido hialurónico.

-Enumerar el tipo de reacciones. Y el tiempo de latencia

-Valorar la gravedad de las reacciones adversas en función del seguimiento de las mismas a través de sus historias clínicas.

### 3. METODO

Nuestro estudio lo podemos definir como un estudio descriptivo retrospectivo. El universo de estudio son las historias de nuestras clínicas situadas en Toledo, Madrid, Córdoba y Sevilla, cuyas historias se encuentran recogidas en un programa informático, estando estas historias clínicas en un mismo formato común a todas las clínicas del grupo. Se hace una búsqueda en el ordenador central de todos los pacientes que han realizado tratamiento de implantes cutáneos con ac hialurónico desde el año que comenzó la informatización de los datos en el 2004 hasta Septiembre de 2008, se revisan un total de 11.340 historias clínicas.

Realizamos una tabla en Openoffice.org.calc del paquete informático windows office para la recogida y registro de los datos, donde además de recoger características de la muestra como la edad, sexo del paciente y clínica de origen se identifica el último implante realizado por el paciente en el periodo del estudio, de él se reseña el nombre comercial y su origen según sea de animal, sintético o NASHA, y la zona de implante. Y como antecedente personal si previo a este último implante ha tenido otros tratamientos con ac hialurónico incluyendo en estos tratamientos, no solo implantes de relleno con ac. hialurónico sino también mesoterapia de ac. Hialurónico, pues tendría importancia a la hora de poder evaluar casos de alergia. En caso de implantes anteriores con ac. hialurónico se recoge si fue puesto en la misma o distinta zona, o si ha tenido previamente implantes de otras sustancias, diferentes al ac hialurónico, y de ser así si esta fue puesta en la misma o distinta zona. Y por último se registran los efectos adversos, tipo de este y periodo de latencia desde el momento del implante hasta que aparece. (Anexo 1 variables).

La información fue recogida por una sola persona (Dra Cifuentes) desplazándose esta personalmente a las distintas clínicas para la revisión de las historias y recogida de los datos.

El procesamiento estadístico de la información recogida se realizó con el software estadístico: MINITAB.

Se empleo un PC Pentium IV, con ambiente de Windows XP. Y los textos se procesaron con Openoffice.office.writer , y las tablas y gráficos se realizaron con el programa estadístico.

Una vez finalizada la primera parte del estudio y ya identificadas las reacciones adversas, se estudia la historia clínica del paciente de forma longitudinal desde el momento de aparición del efecto adverso hasta la finalización del estudio para ver la repercusión de la misma en el paciente, el tratamiento que siguió y el estado de resolución en el que se encontraba. Para poder ser valorados desde el punto de vista médico y estético.

## 4. RESULTADOS

## 4.1 Datos estadísticos

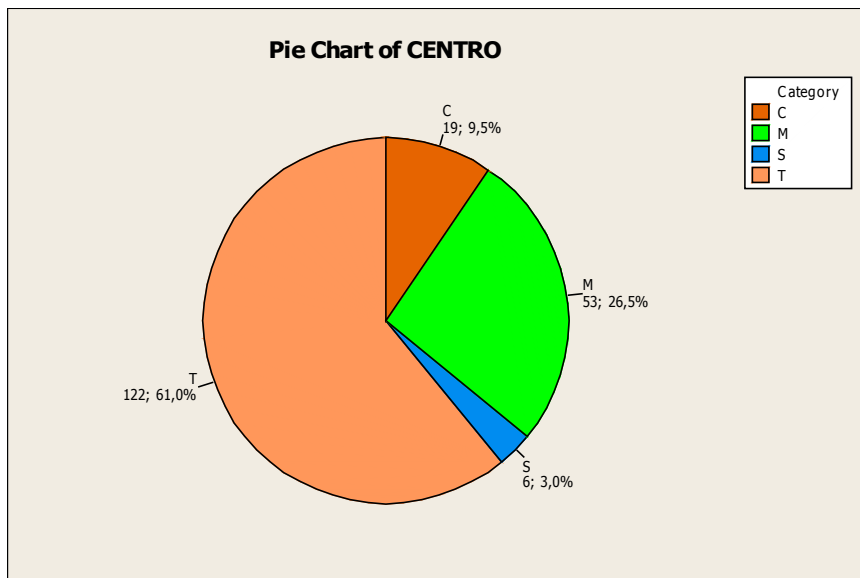
La muestra esta formada por 200 pacientes de los cuales 8 son hombres y 192 mujeres, con edades comprendidas entre 18 y 82 años, y edad media 46,3 años. Como es habitual en clínicas de medicina estética, en la actualidad, la mayoría de los pacientes son de sexo femenino.

Las zonas donde con más frecuencia se han colocado los implantes han sido labios con un 26,59%, seguido de surcos nasogenianos con un 25% y región peribucal con un 17%, el total de la región bucal y peribucal supondría el 68,59% lo cual nos refleja como hoy en día es una de las áreas faciales que más preocupa a nuestros-as pacientes. Seguido de la zona de pómulos con 16%.

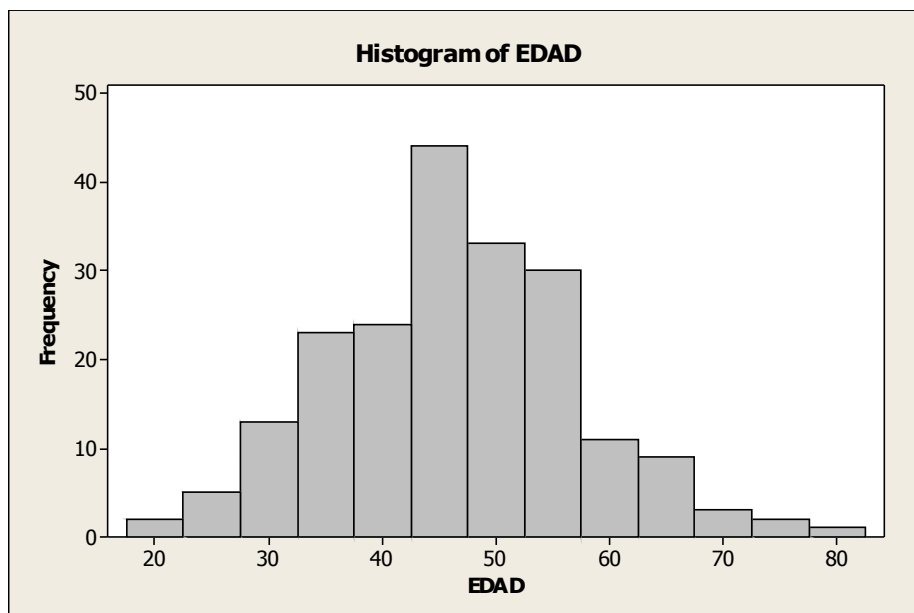
Dentro de todos los implantes utilizados el 46 % es Restylane que podríamos decir que es uno de los productos estándar de los laboratorios Q-med y uno de los implantes que más tiempo lleva en el mercado. Podemos también reseñar que un 54,5% de los pacientes ya habían sido tratados anteriormente con implantes de ácido hialurónico y un 64,5% habían recibido algún tipo de tratamiento con ácido hialurónico. Un 29,5% lo habían hecho con implantes diferentes al ácido hialurónico. La mayoría de los implantes utilizados son de laboratorios Q-med (160 pacientes, el 80%), si bien dentro de ellos los hay de diferentes características. El número de efectos adversos es de 10, prevalencia de 0,05 . Lo que supone la aparición de efectos adversos en un 5 % de los pacientes tratados.

### 4.1.1 Estudio de la muestra

Diagrama de tarta de la **distribución de los pacientes en los cuatro centros analizados**: 19 pacientes del centro C (9.5%), 53 pacientes del centro M (26.5%), 6 pacientes del centro S (3.0%) y 122 pacientes del centro T (61.0%).

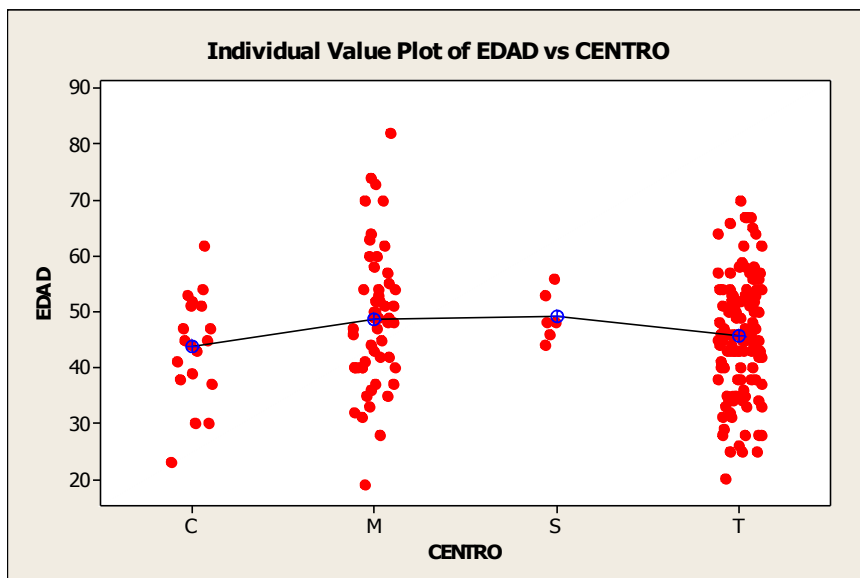


**Histograma de la edad** de los pacientes en el momento del implante con AH. 200 pacientes; edad media: 46.3 años; desviación típica: 11.0 años; paciente más joven: 19 años; paciente de mayor edad: 82 años.



**Distribución de edades por centro:**

Level	N	Mean	StDev
C	19	43,79	9,54
M	53	48,53	12,48
S	6	49,17	4,49
T	122	45,64	10,65



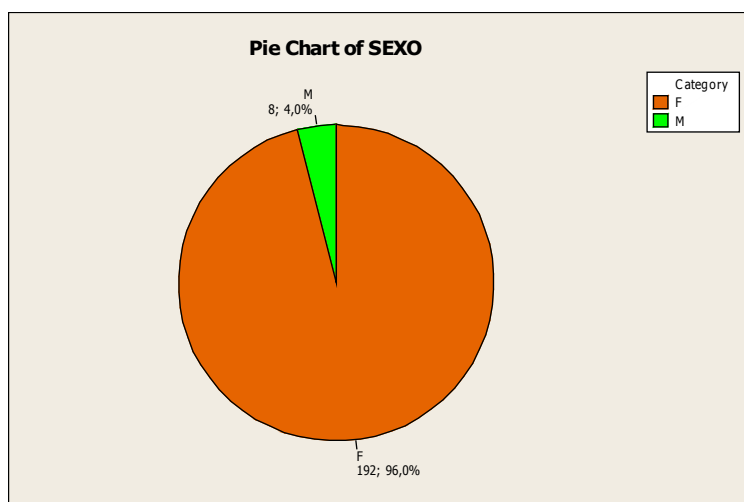
No existen diferencias estadísticamente significativas entre las edades medias de los pacientes de los cuatro centros (riesgo de primera especie  $\alpha=0.05$ )

#### One-way ANOVA: EDAD versus CENTRO

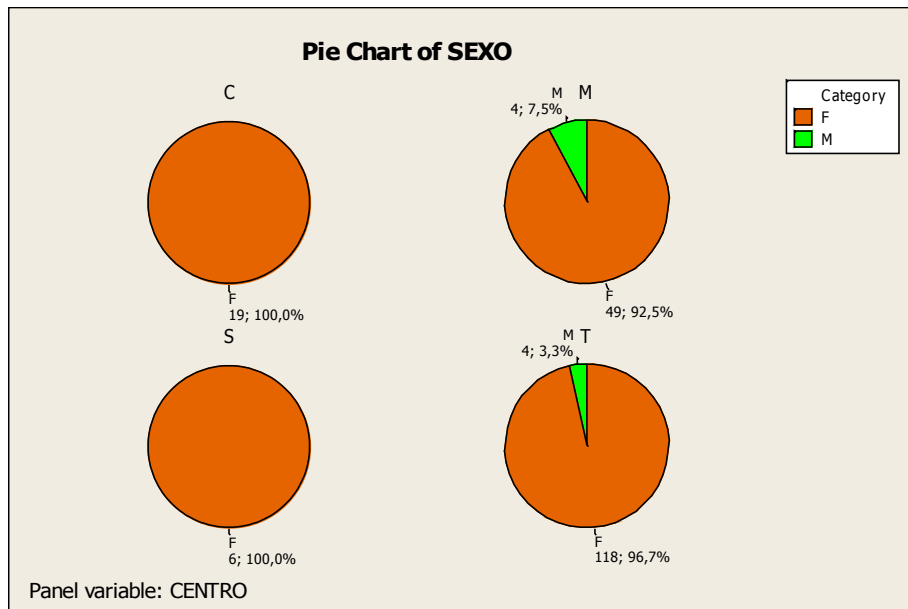
Source	DF	SS	MS	F	P
CENTRO	3	485	162	1,35	0,261
Error	196	23547	120		
Total	199	24033			

S = 10,96 R-Sq = 2,02% R-Sq(adj) = 0,52%

Diagrama de tarta de la **Distribución por sexos**: 8 pacientes son varones (4.0%); 192 pacientes son mujeres (96.0%)

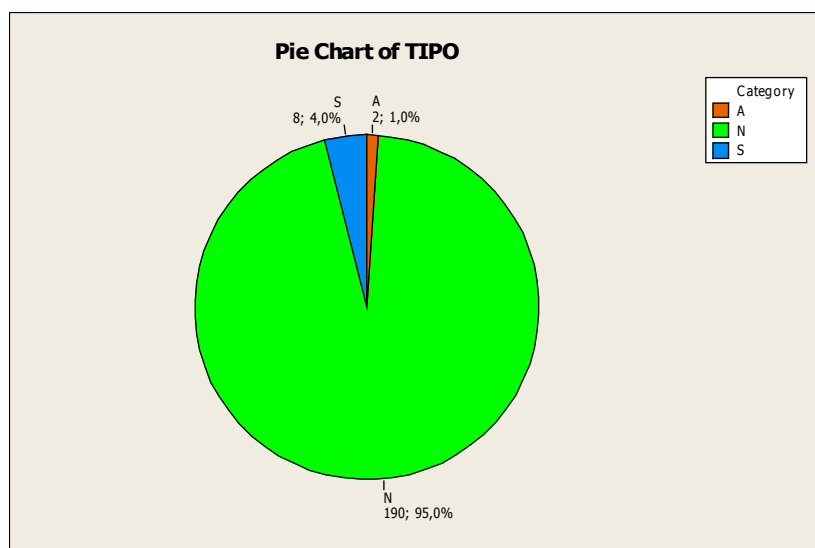


Los pacientes varones aparecen en los centros M (4 pacientes – 7.5%) y en el T (4 pacientes – 3.3%). En los centros C y S todos los pacientes son mujeres.



#### 4.1.2 Estudio de los implantes de ácido hialurónico

Diagrama de tarta de la **Distribución por tipo de implante**: 190 pacientes (95.0%) recibieron un implante tipo Nasha (N), 8 pacientes (4.0%) de tipo sintético (S), y sólo 2 pacientes (1.0%) de origen animal (A).





La distribución del tipo de implante por centro se muestra a continuación, se observa que el implante tipo A solo se ha aplicado en el centro T:

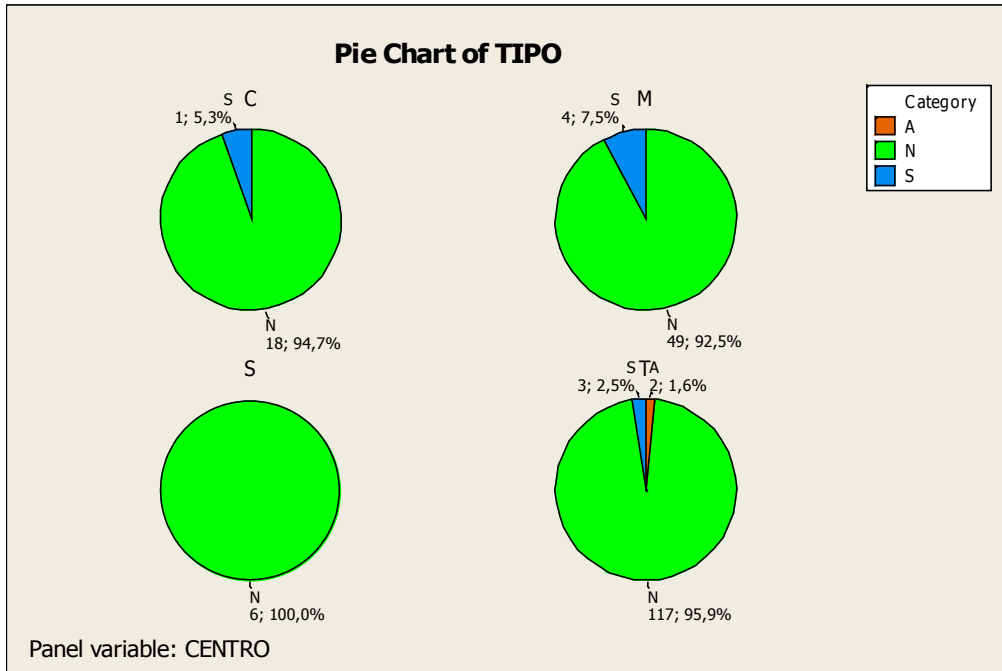
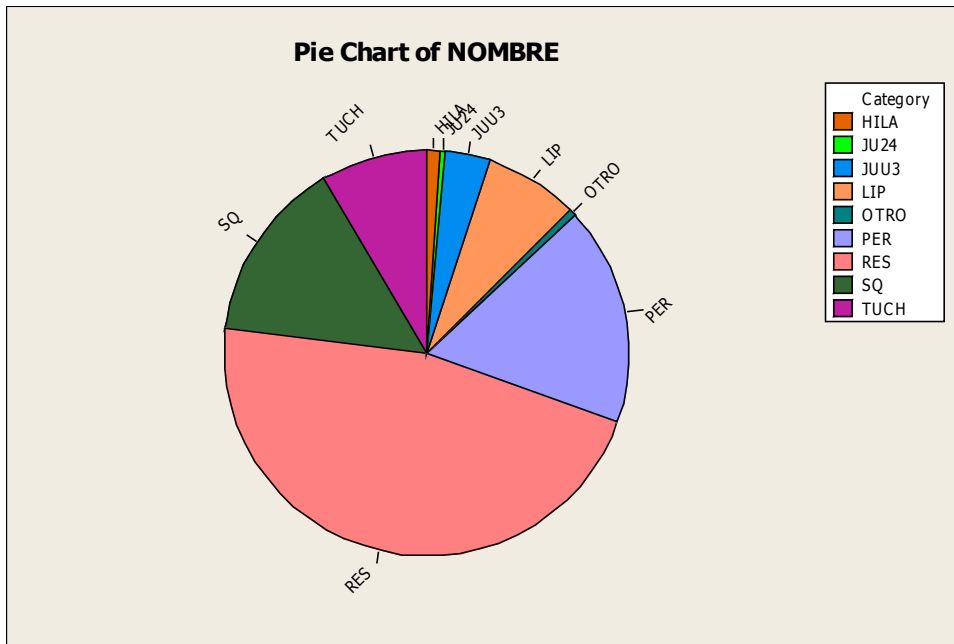


Diagrama de tarta de la **Distribución por nombre comercial**: A 2 pacientes (1%) se les aplico Hilaform (HILA) , 1 paciente (0.5%) recibió Juvederm 24 (JU24), 7 pacientes (3.5%) recibieron Juvederm Ultra 3 (JUU3), a 15 pacientes (7.50) se les aplico Restylane Lipp (LIP), 35 pacientes (17.5%) recibieron Perlane (PER), 93 pacientes (46.50%) recibieron Restylane (RES), a 29 pacientes (14.50%) se les aplicó Restylane Sub Q (SQ), a 17 pacientes (8.50%) se les aplicó Restylane Touch (TUCH) y en 1 caso (0.50%) se aplico un producto comercial diferente de los anteriores.

NOMBRE	Count	Percent
HILA	2	1,00
JU24	1	0,50
JUU3	7	3,50
LIP	15	7,50
OTRO	1	0,50
PER	35	17,50
RES	93	46,50
SQ	29	14,50
TUCH	17	8,50
N=		200



La distribución por nombre comercial en cada centro analizado se presenta a continuación:

Rows: CENTRO Columns: NOMBRE

	HILA	JU24	JUU3	LIP	OTRO	PER	RES	SQ	TUCH	All
C	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	1 5,26	8 42,10	2 10,53	1 5,26	7 36,84	19 100,00
M	0 0,00	0 0,00	4 7,55	4 7,55	0 0,00	9 16,98	23 43,40	11 20,75	2 3,77	53 100,00
S	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	1 16,67	5 83,33	0 0,00	0 0,00	6 100,00
T	2 1,64	1 0,82	3 2,46	11 9,02	0 0,00	17 13,93	63 51,64	17 13,93	8 6,56	122 100,00
All	2 1,00	1 0,50	7 3,50	15 7,50	1 0,50	35 17,50	93 46,50	29 14,50	17 8,50	200 100,00

Cell Contents: Count  
% of Row

Como se observa, la distribución de nombres comerciales usados en cada centro es diferente.

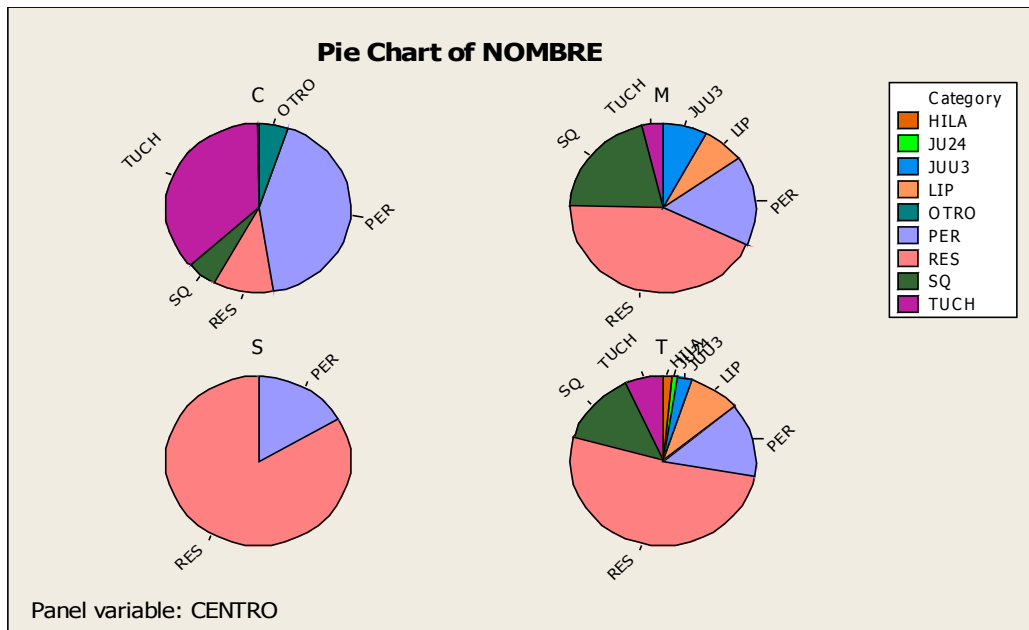
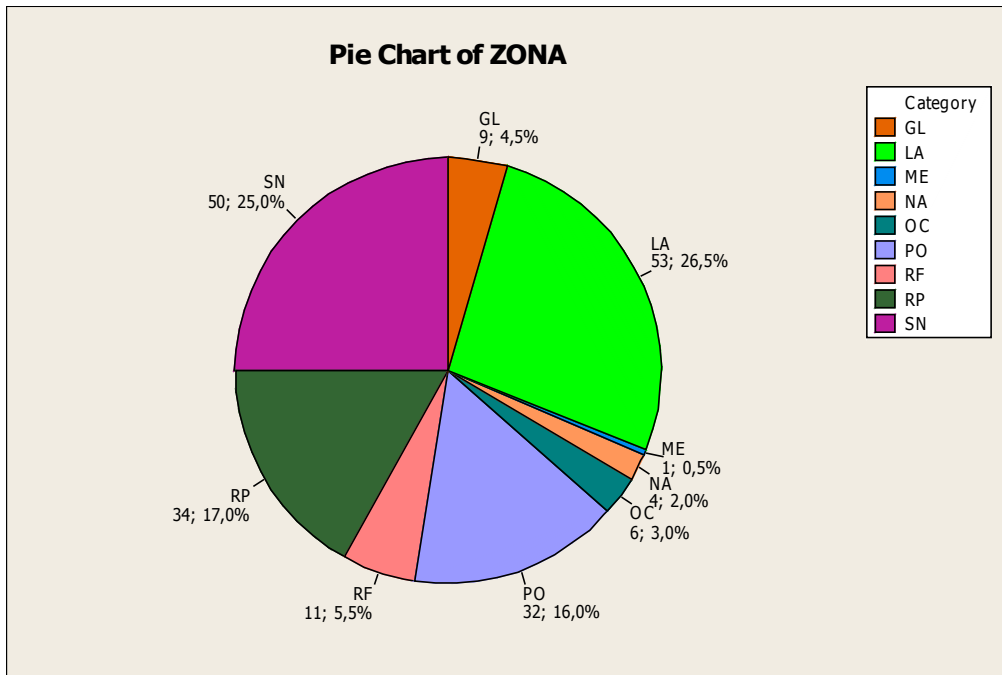


Diagrama de tarta de la **Distribución de implantes por zona de aplicación:**  
 En 53 casos (26.59%) en los labios (LA), en 50 casos (25%) en surcos nasogenianos (SN), en 34 casos (17.096%) en región peribucal (RP), en 32 casos (16.0%) en pómulos (PO), en 11 casos (5.5%) en región facial (RF), en 9 casos (4.5%) en glabella (GL), en 6 casos (3.0%) en la región periorcular (OC), en 4 casos (2.0%) en nariz (NA), en 1 caso (0.5%) en mentón (ME).



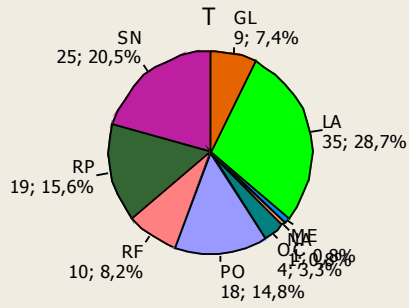
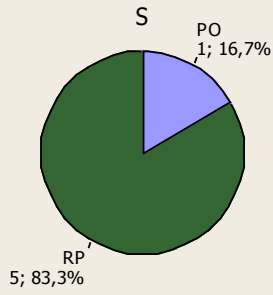
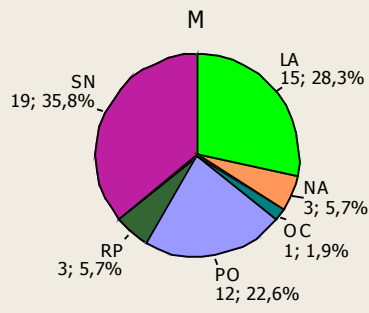
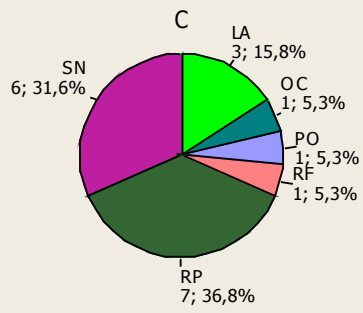
La distribución de implantes por zona de aplicación en cada centro es bastante variable, como se muestra a continuación, destacando que en el centro de Sevilla (S) solo hay 6 casos y los implantes se aplicaron en pómulos (1) y en región peribucal (5).

Rows: CENTRO Columns: ZONA

	GL	LA	ME	NA	OC	PO	RF	RP	SN	All
C	0 0,00	3 15,79	0 0,00	0 0,00	1 5,26	1 5,26	1 5,26	7 36,84	6 31,58	19 100,00
M	0 0,00	15 28,30	0 0,00	3 5,66	1 1,89	12 22,64	0 0,00	3 5,66	19 35,85	53 100,00
S	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	1 16,67	0 0,00	5 83,33	0 0,00	6 100,00
T	9 7,38	35 28,69	1 0,82	1 0,82	4 3,28	18 14,75	10 8,20	19 15,57	25 20,49	122 100,00
All	9 4,50	53 26,50	1 0,50	4 2,00	6 3,00	32 16,00	11 5,50	34 17,00	50 25,00	200 100,00

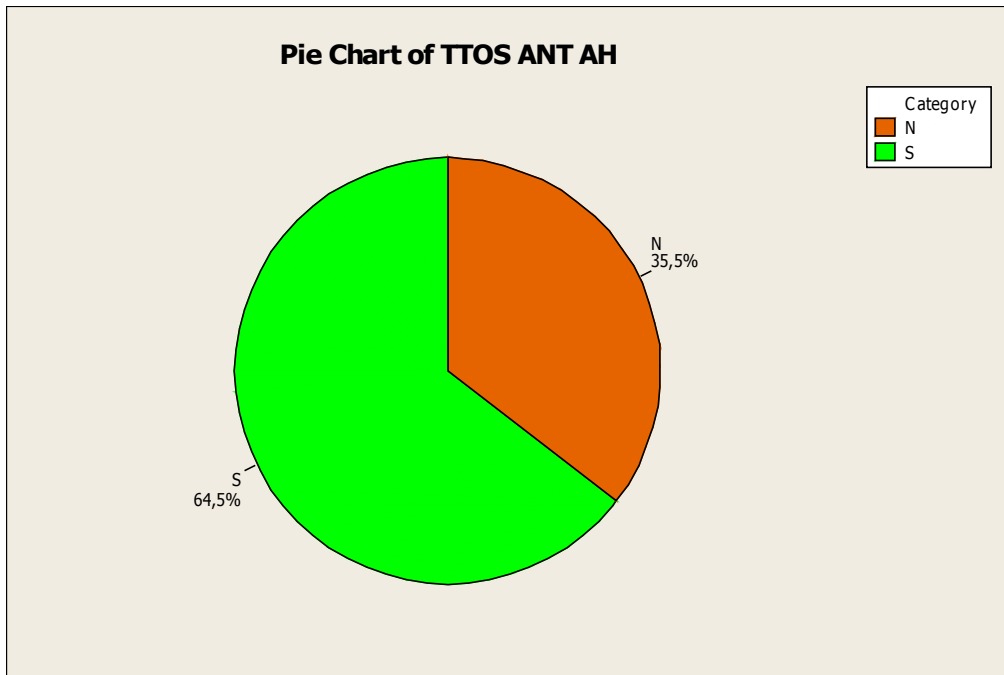
Cell Contents: Count  
% of Row

### Pie Chart of ZONA

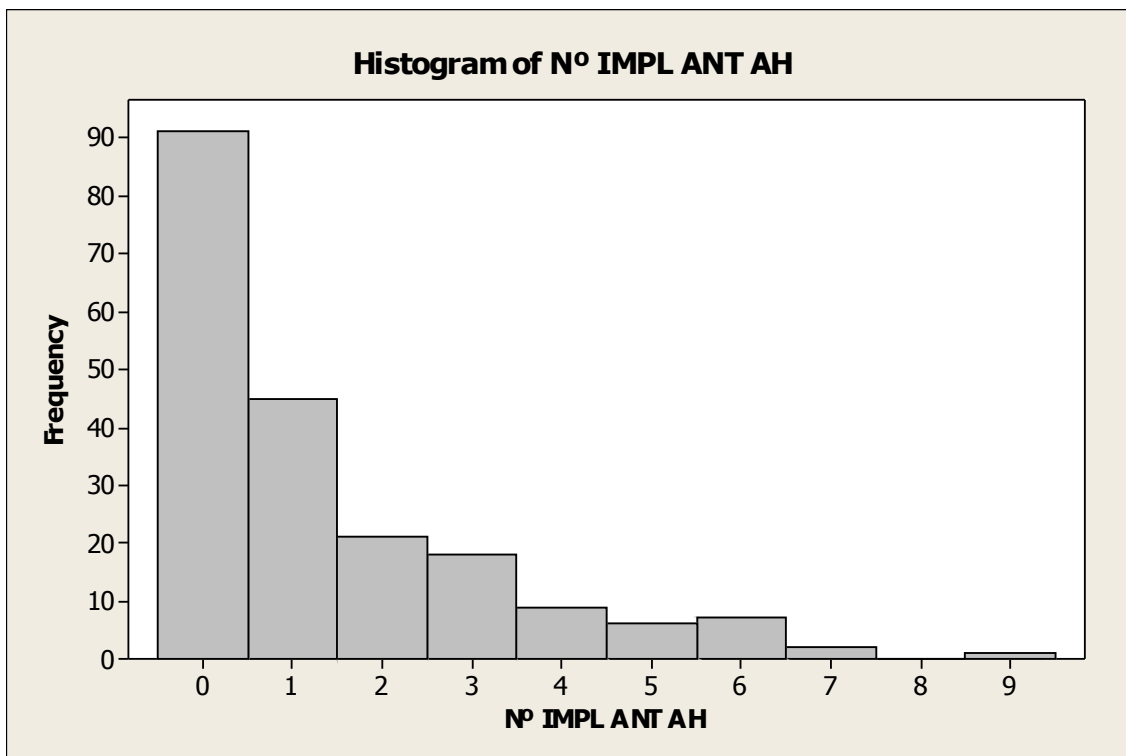


Panel variable: CENTRO

Diagrama de tarta de la realización de **Tratamientos anteriores con AH**: En el 64.5% de los casos se habían realizado anteriormente tratamientos con ácido Hialurónico, y en el 35.5% no habían tenido contacto anterior con este producto.

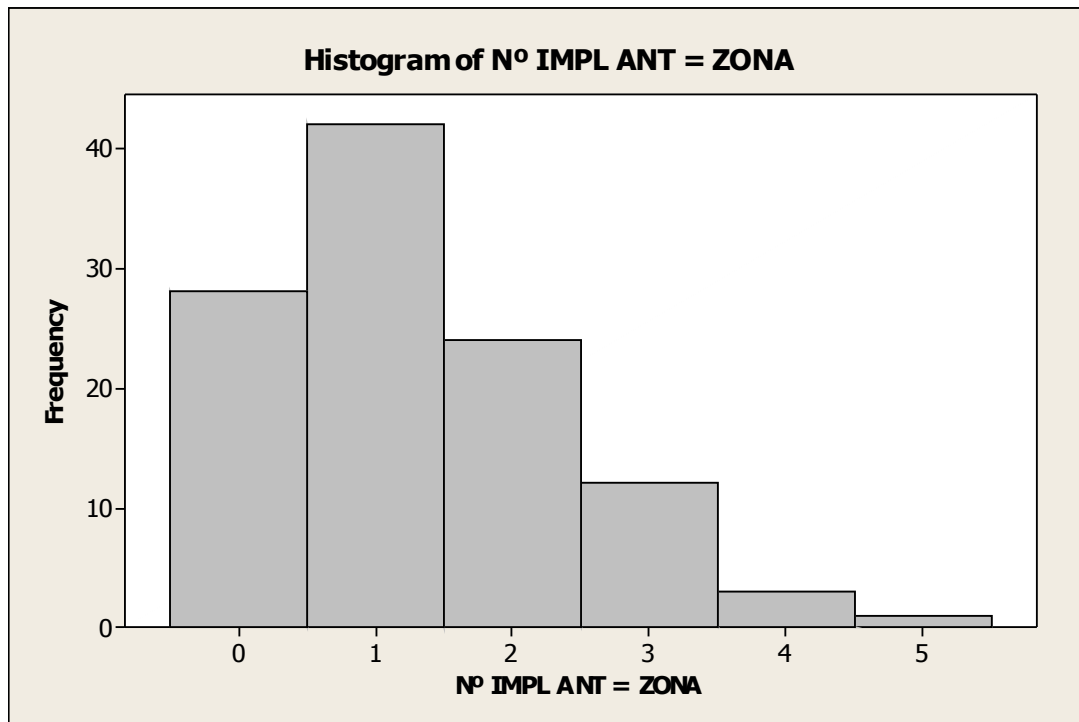


Histograma de barras según el **Nº implantes anteriores con AH**



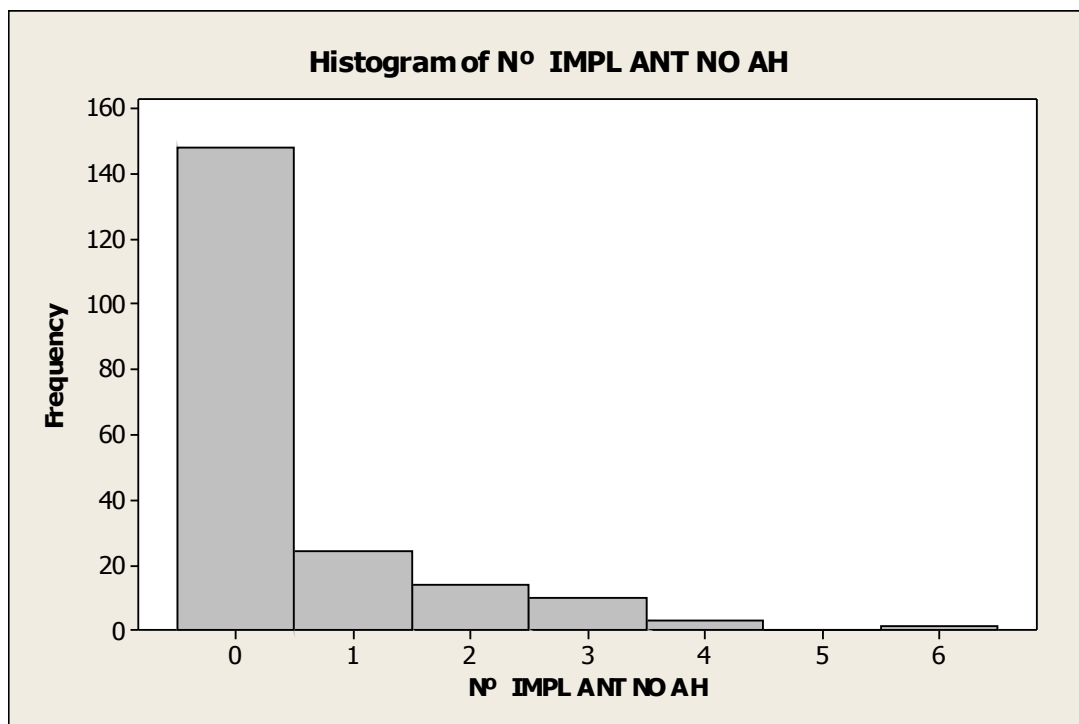
De un total de 200 casos se observa que en 91 de ellos no se han realizado anteriormente implantes de ácido hialurónico, 45 casos se habían realizado un implante anterior con ácido hialurónico, 22 casos se habían realizado dos implantes anteriores, en 18 casos se habían realizado 3 implantes anteriores, en 9 casos se habían realizado 4 implantes anteriores, en 6 casos se habían realizado 5 implantes, también en 6 casos se habían realizado 6 implantes, en 2 casos se habían realizado 7 y anecdóticamente un caso se había realizado implante con ácido hialurónico en 9 ocasiones.

Histograma de barras del **Nº implantes anteriores en la misma zona que el último**



De un total de 109 casos, que se realizaron con anterioridad un implante cutáneo de relleno con ácido hialurónico, 41 de ellos se habían realizado un implante en la misma zona que el último, 29 no se habían realizado ningún implante con anterioridad en la misma zona, en 24 casos se habían realizado implante en la misma zona en dos ocasiones y en 11 casos en 3 ocasiones, 3 casos se habían realizado 4 implantes en la misma zona y solo un caso había realizado 5 aplicaciones con anterioridad en la misma zona.

### Histograma de barras del Nº implantes anteriores con otro implante no AH

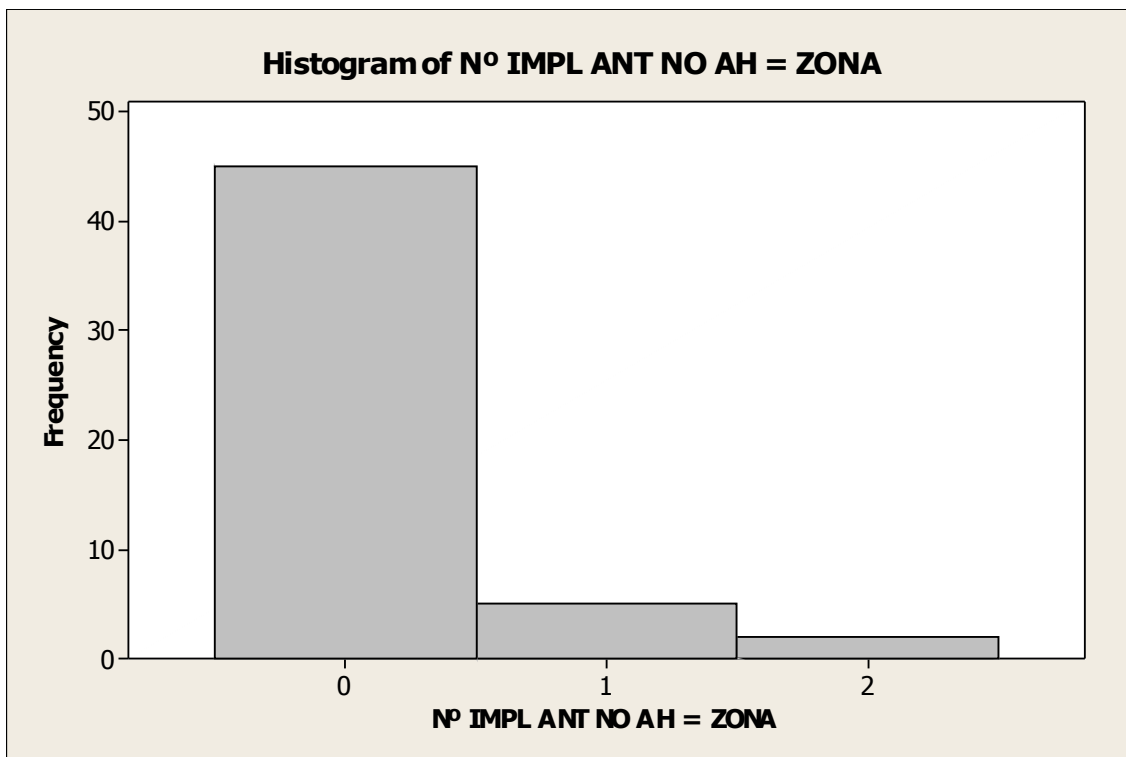


De los 200 casos estudiados en 148 de ellos no se habían realizado con anterioridad ningún implante con un producto diferente al ácido hialurónico, en 24 casos se habían realizado con anterioridad 1 implantes diferentes del ácido hialurónico, en 17 casos se habían realizado 2 implantes con productos diferentes de diferentes de ácido hialurónico con anterioridad, en 8 casos se habían realizado 3 aplicaciones, en 2 casos se habían realizado 4 aplicaciones y en 1 caso se habían realizado 6 aplicaciones de otros productos antes de aplicarse ácido hialurónico.



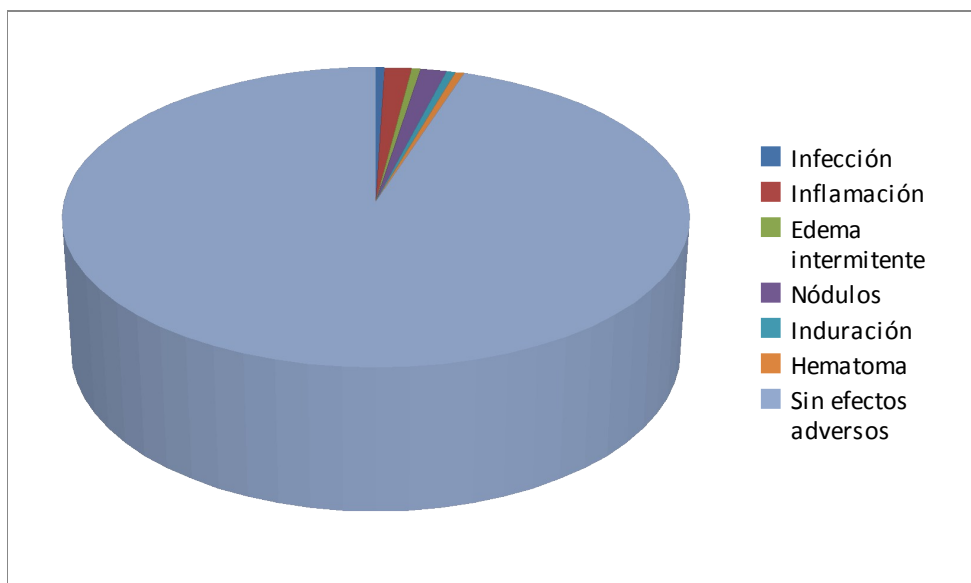
**Histograma de barras del N° implantes anteriores con otro implante en la misma zona que el último**

En los casos en los que anteriormente se había realizado un implante con una sustancia diferente del ácido hialurónico, en 45 de ellos se aplicó en una zona diferente de la tratada con ácido hialurónico, en 5 casos se había realizado una aplicación con anterioridad en la misma zona y en 2 casos se habían realizado dos aplicaciones con anterioridad en la misma zona, pero con un producto diferente del ácido hialurónico.



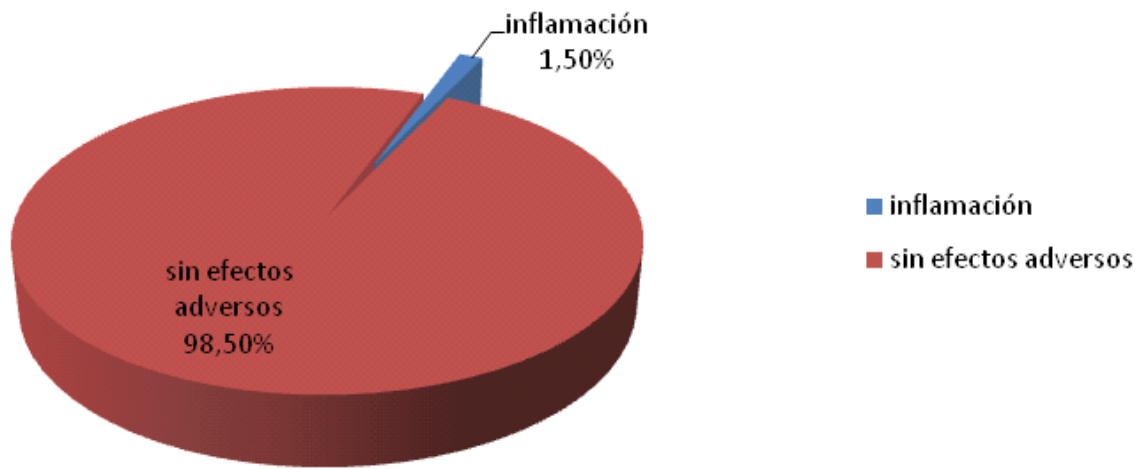
**Efectos adversos:** De los 200 casos objeto del presente análisis solo 10 de ellos presentaron efectos adversos . Prevalencia: 0.05.

Lo efectos secundarios más observados en nuestro estudio es la inflamación y los nódulos con 3 casos cada uno. Prevalencia: 0.015. El edema intermitente aparece en 1 caso, prevalencia 0.005. y registramos también 1 caso de infección, otro de hematoma y un último de induración, con una prevalencia 0.005 respectivamente.

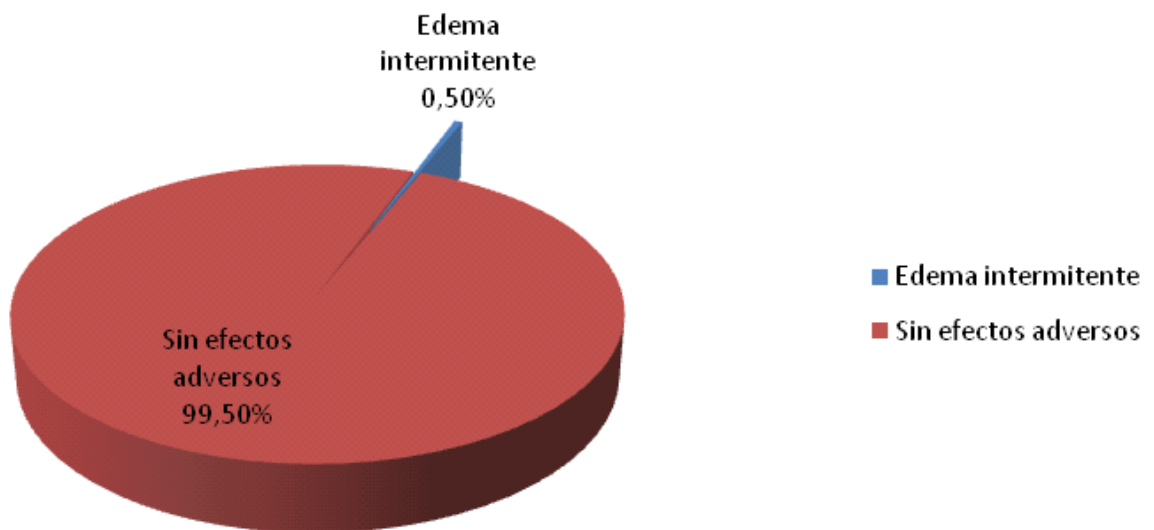


NOMBRE	Percent	Count
Infección	0,50%	1
Inflamación	1,50%	3
Edema intermitente	0,50%	1
Nódulos	1,50%	3
Induración	0,50%	1
Hematoma	0,50%	1
Sin efectos adversos	95,00%	190

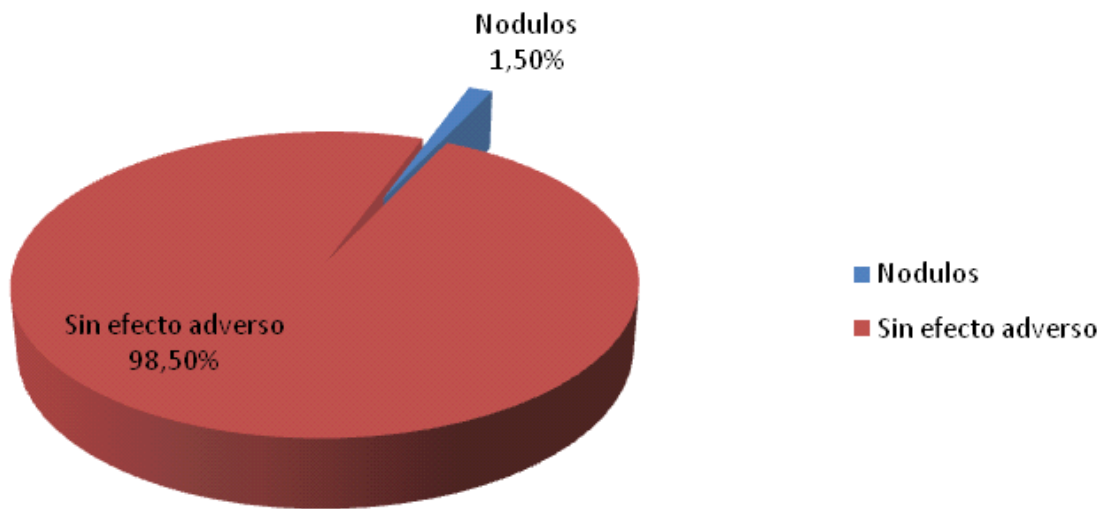
## Inflamación



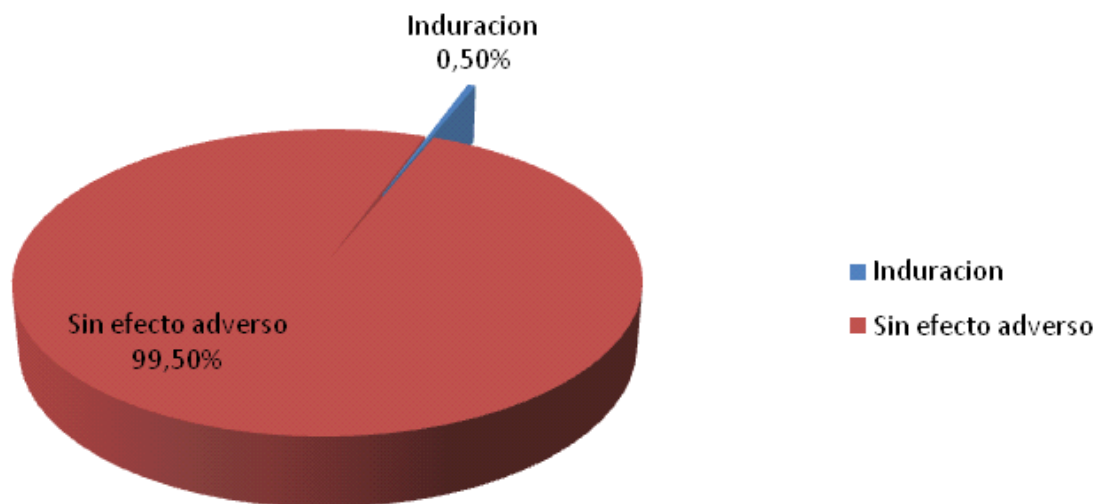
## Edemas intermitentes



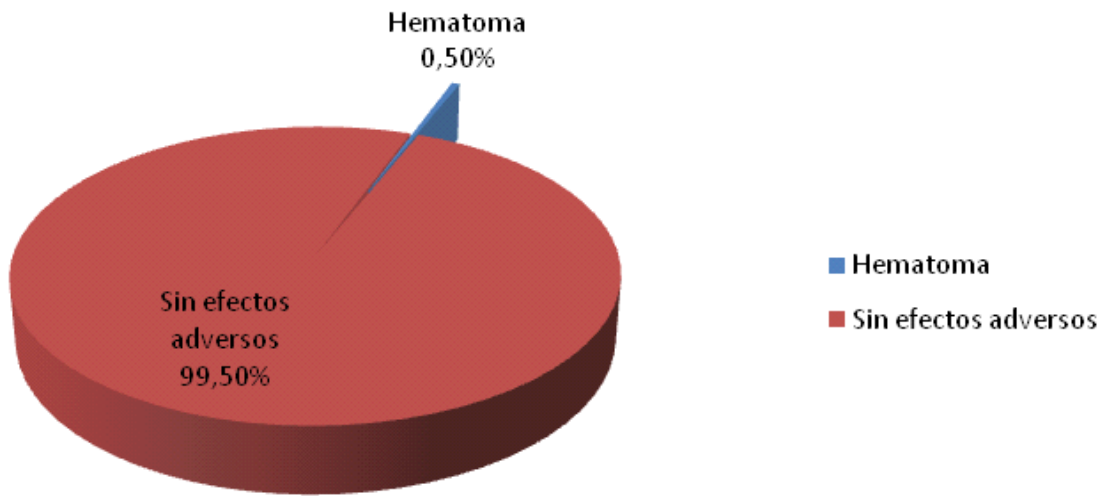
## Nodulos



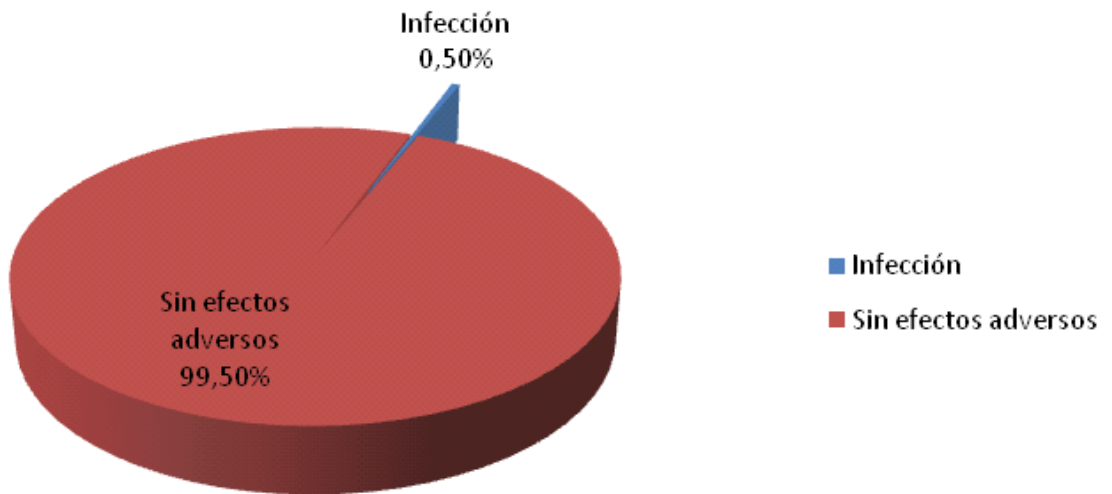
## Induración



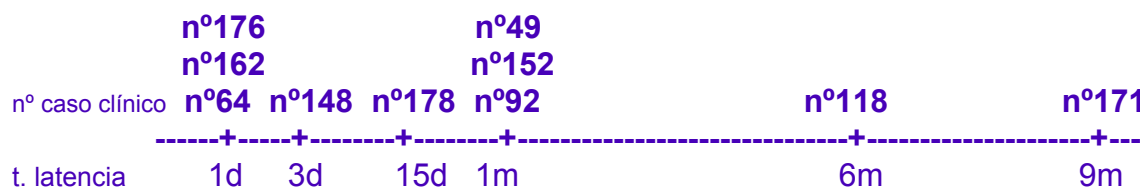
## Hematomas



## Infección



Tiempo de latencia:



## 4.2 Casos clínicos de los efectos adversos encontrados

### 1º Caso clínico ( nº 49 T)

Mujer de 57 años con implantes anteriores de ácido hialurónico Hilaform en región periocular, Viscontour y Restylane Touch en infiltración cutánea peribucal y maseteros( facial) a lo largo del 2003, y que en 2003 refiere que tiene implante de metacrilato en región periocular presentando pequeño granuloma en dicha zona. Como antecedente tiene también un peeling profundo facial (Molding mask). En mayo 2008 se le infiltra implante de la marca Sub-Q de laboratorio Q-med, y tecnología Nasha en ambos pómulos. Al mes de la infiltración presenta induración en pómulo izquierdo, con signos inflamatorios, se le pone tratamiento con corticoide y antibiótico, a los 15 días de iniciado el tratamiento comienza en el pómulo derecho también, continua con el tratamiento hasta Agosto que se retira por mejoría pero persiste induración. En Octubre persiste induración a la palpación, no edema ni dolor y estéticamente bien resuelto.

### 2º Caso clínico(nº 64 T)

Mujer de 53 años que con anterioridad tiene un implante de ácido hialurónico Restylane Touch en región periocular y que nuevamente en 2005 se infiltra implante Restylane Touch de laboratorio Q-med y tecnología Nasha en la misma zona. Como antecedente tiene también un implante reabsorbible de ácido Poliláctico ( New Fill) en zona cutánea de maseteros( facial). Tiene recogida en su historia a la semana, en una revisión rutinaria hematomas residuales.

### 3º Caso clínico ( nº 92 T)

Mujer de 46 años como antecedentes tiene implante de ac. hialurónico en labios de laboratorios Q-med marca Lipp de tecnología Nasha en 2006 y se le pone nuevo implante en 2007 de ácido Hialurónico en la misma región, labios, a los 12 meses de este último, en una nueva consulta refiere que tuvo un nódulo en labio que le remitió sin necesidad de tratamiento.

### 4º caso clínico, ( nº 118 T)

Mujer de 31 años sin antecedentes de otros tratamientos de tipo implantes que recibe tratamiento en 2007 con ácido hialurónico marca Sub-Q de laboratorio Q-med, y

tecnología Nasha, en pómulos. A los 6 meses del tratamiento presenta nódulo profundo en pómulo izquierdo asintomático, no visible, con leve dolor a la palpación. Se le pauta tratamiento con corticoide tópico. Y se resuelve.

#### **5º caso clínico ( n°148 M)**

Mujer de 29 años que se le implanta ácido hialurónico en región nasal para rinomodelación marca Restylane Sub-Q, no tenía antecedentes de otros tratamientos de ácido hialurónico, ni antecedentes de tratamientos de implantes cutáneos ni de ácido hialurónico ni de otras sustancias. Después de tres días del tratamiento presenta edema e inflamación, que cede tras tratamiento con antiinflamatorios (AINES)

#### **6º Caso clínico ( n°154 M)**

Mujer de 42 años que recibe tratamiento con ácido hialurónico en labios marca Restylane transcurrido un mes del implante aparece nódulo pequeño que se reabsorbe tras masaje. Sin antecedentes de otros tratamientos .

#### **7º Caso clínico (nº 162 M)**

Mujer de 45 años hipotiroidea con antecedente de tratamientos de ácido hialurónico en implante de restylane en surconasogeniano y colágeno marca Radiesse, y mesoterapia con ácido hialurónico, que presenta a las 24 horas inflamación en comisura labial unilateral que cede con antiinflamatorios.

#### **8º Caso clínico(nº171 M)**

Mujer de 47 años de edad que figura como antecedentes tratamientos de ácido hialurónico en mesoterapia. Que recibe tratamiento con implante de la marca Sub-Q de laboratorios Q-med y tecnología Nasha en pómulos presentando a los nueve meses inflamación malar derecha, edema hiperhemia y dolor, se trata con corticoides.

#### **9º Caso clínico (nº176 M)**

Mujer de 49 años con antecedentes de biopolimero en entrecejo y labio, hilaform en tres ocasiones anteriores en labios, que recibe tratamiento con ac. hialurónico en labios marca Perlane de laboratorios Q-med de tecnología Nasha. A las 24 horas presenta inflamación de hemilabio derecho superior, se inicia tratamiento con frío local y antiinflamatorio con empeoramiento del proceso, se añade antibiótico, lo cual lleva a resolverse el proceso en pocos días. El diagnóstico es de infección.

I

#### **10º Caso clínico ( n°178 C)**

Mujer de 39 años sin antecedentes de tratamientos de ácido hialurónico que recibe tratamiento con implante de la marca Sub-Q de laboratorios Q-med y tecnología Nasha en pómulos presentando edema unilateral, a los 15 días que remite con frío local.

## 5. DISCUSIÓN



Un material de implante cutáneo para su uso en medicina estética debe tener unas características que lo tendría que acercar al implante ideal. Debe ser capaz de corregir el inestetismo para el cual va a ser usado, no palpable, fácil de inyectar y manejar, estéril, que se mantenga en el lugar del implante sin desplazarse o migrar, no inmunogénico, no irritante, no cancerígeno, compatible con los cambios fisiológicos tisulares, exento de complicaciones y la apariencia del resultado del tratamiento debe ser natural.<sup>47, 48</sup>.

Los implantes de ac. hialurónico cumplen muchos de estos requisitos por no decir la mayoría, sus principales escollos son dos la duración de su efecto, de cara a nuestros-as pacientes es reducido y actualmente lo que es más importante la valoración y la importancia de sus efectos adversos.

Hoy día lo que mejor define a un implante es su permanencia en los tejidos que ha hecho que los clasifiquemos en reabsorbibles (desaparecen tras su degradación o reabsorción) y no reabsorbibles o permanentes. La tendencia actual es a usar implantes reabsorbibles pues sus efectos no permanecen en el tiempo con lo que se pueden adaptar a la evolución del paciente y por la creencia que sus efectos adversos son menores y posiblemente transitorios. Su inconveniente es que hay que repetir periódicamente el tratamiento.

En nuestro estudio podemos verificar que aunque en la actualidad empieza a incorporarse el hombre como cliente-paciente de las clínicas de medicina estética el sector femenino mantiene una primacía importante, en nuestros centros el 96%. Los hombres se trataron en los centros de Madrid y Toledo que son los centros más antiguos y los que más casos llevan tratados. La edad media es de 46,3 , y la década de los 45 a los 55 es la que engloba a la mayoría de los pacientes. Década que en la mayoría de las mujeres se evidencia claramente los signos de envejecimiento cutáneo, que se iniciaron en la década anterior, y la evolución hacia la menopausia y la instauración de esta acelera estos signos. Lo cual les hará acudir en busca de soluciones.

Las zonas más tratadas en su conjunto son el tercio inferior facial y especialmente la boca y la región peribucal suponiendo esto el 68,59%, de todos los tratamientos realizados. Esto puede ser debido a que el tercio superior de la cara tiene en el tratamiento con toxina botulínica un indicación preferente para las arrugas de expresión, por lo cual al menos en nuestros centros ha sido poco usado, y el tercio inferior es el que más sufre por el efecto de la gravedad y el envejecimiento siendo uno de los más demandados. El tercio medio es con frecuencia el menos demandado siendo el profesional el que debe indicarle en ocasiones su tratamiento para la mejora del tercio inferior, en este caso los ácidos hialurónicos de mayor volumen como el Sub-Q tiene una clara indicación pero son de reciente aparición en el arsenal terapéutico.

Entre los resultados nos llama la atención que el 64,5 % (n=129) de los pacientes ya habían recibido tratamientos anteriores con ácido hialurónico, ya sea como mesoterapia o como implante. Del total un 54,5% (n=109) habían recibido con anterioridad tratamiento implantes cutáneos de relleno de ácido hialurónico, y además el

40% (n=41) repetían en la misma zona, ya tratada. Por todo ello, a muchos de estos pacientes (64,5% n=129) no les era ajeno el ácido hialurónico, lo conocían como tratamiento, siendo la mayoría de estos (84,5 %) implantes de ácido hialurónico, y muchos de ellos (73,4%) repetían tratándose de nuevo la misma zona. Lo cual nos podría hacer presuponer que su grado de satisfacción con este tipo de implante era cuando menos, satisfactorio.

Los implantes de ácido hialurónico usados en el estudio son principalmente de tecnología NASHA desarrollados por laboratorios Q-med, el 80% de los pacientes han sido tratados con ácido hialurónico de tecnología NASHA ( Lab. Q-med), y el 46% era con Restylane. Esto es debido al prestigio que tiene el laboratorio en el sector, siendo uno de los más antiguos que ofertó ácido hialurónico en medicina estética. Restylane fue presentado en 1996. Ya desde 1987 comercializaban ácido hialurónico para otras especialidades médicas. Es además el que más estudios tiene realizados en la literatura médica y uno de los que más variedad de productos oferta.

Cuando inyectamos un producto pueden aparecer efectos no deseados relativos a la técnica o debidos al propio implante. Entre los primeros podemos encontrar hematomas, marcas de punción, eritema, edema relativo y dolor, que se resolverán espontáneamente en unos pocos días. Estos efectos adversos al ser esperados se suele advertir al paciente y este los asume como relativa facilidad y a causa de ellos no demanda atención médica en los días siguientes al tratamiento. NASHA gel ha sido asociado con un bajo ratio de efectos adversos (0,04-0,15 %), después de 9 millones de tratamientos registrados en todo el mundo. Los efectos adversos más frecuentemente observados son reacciones relacionadas con la inyección como eritema, dolor, hinchazón y edema los cuales se resuelven espontáneamente en una o dos semanas.<sup>49</sup> En principio son efectos leves y pasajeros y que normalmente no se recogen en la historia clínica, tan solo se recogerán si por sus características excediesen de lo esperado o habitual.

Por otro lado tendremos los efectos adversos al propio implante que pueden aparecer de forma inmediata o después de un periodo de latencia más o menos largo. Entre ellos podremos encontrar reacciones tipo alérgicas, edemas persistentes, granulomas, migración del producto, necrosis, nódulos inflamatorios, vasculitis<sup>50</sup>, erupciones acneiformes<sup>30</sup>, y que podrían precisar de nuestra intervención terapéutica, y en muchos casos llevarán al paciente a demandar atención médica. Pero además de todo esto a la luz de los últimos estudios publicados por los Drs Alijotas-Reig y Garcia-Gimenez V, et al , tendremos que valorar y tener en cuenta las posibles reacciones sistémicas<sup>10,12</sup>. Si bien en algunos casos que han descrito el ácido hialurónico estaba mezclado con otros implantes cutáneos.

En el consenso sobre Restylane hace referencia como en los últimos años han disminuido los efectos adversos con estos implantes, especialmente los de hipersensibilidad y lo relacionan con la mejora en la pureza del ácido hialurónico. Según refieren en el 2000 se estimó que unos 262,000 pacientes fueron tratados con Restylane y de estos 144 (0.06%) se refirieron efectos adversos, comparado con un 0.15 % de 1999. Reacciones de hipersensibilidad 0.02 % en 2000 frente al 0.07% de 1999.<sup>30</sup> La causa de los efectos adversos son muy discutidas, si son reacciones inmunitarias, Klein y otros autores discute que la principal causa de las reacciones al ácido hialurónico no son las alergias, hay estudios que sugieren que la mayoría serían reacciones a proteínas contaminantes<sup>13,35,51</sup> La hipersensibilidad que puede estar implicada en estos casos

puede ser así mismo muy variable, tipo I, III y IV<sup>12</sup>

Friedman et al, en 2002, revisan una larga serie de pacientes (144.000 pacientes) tratados con NASHA y encuentran un 0.06% de incidencia de reacciones adversas fundamentalmente reacciones de hipersensibilidad localizadas. Estas reacciones se pensó que eran secundarias a la cantidad de proteínas que acompaña al ácido hialurónico.

El riesgo global de hipersensibilidad es del 0,8%. Desde el año 2000 la cantidad de proteínas ha ido decreciendo y con ello ha decrecido la incidencia de hipersensibilidad esta alrededor de 0,6%. Como el 50% de estas reacciones son inmediatas y se resuelven en menos de 3 semanas, el riesgo es alto pero transitorio, las reacciones tardías es de 0,3%.<sup>52</sup>

Para buscar mayor durabilidad del material implantado se están desarrollando una serie de tecnologías que varían la molécula originaria, haciéndola más compleja, pero en algunos casos parece ser que esto podría influir en un aumento de los efectos adversos. En nuestro caso observamos como los efectos adversos de mayor relevancia han sido producidos por el Sub-Q, uno de los últimos implantes de ac. hialurónico que ha aparecido en el mercado recientemente y con unas características que lo sitúan entre los que mayor volumen aporta y mayor durabilidad tiene dentro de los implantes de ac. Hialurónico y una de las moléculas más modificadas.

El esquema representa cómo en muchas ocasiones se sacrifica en aras de una mayor duración de los resultados obtenidos, la seguridad del producto y como al aumentar la complejidad de las moléculas y por tanto elaborar más los productos, buscando esa mayor duración de los resultados obtenidos, hace aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos como queda reflejado en el gráfico siguiente elaborado por un laboratorio dedicado a implantes de relleno de colágeno (lab. Johnson & Johnson medical)

# Tecnología de los Implantes de Relleno

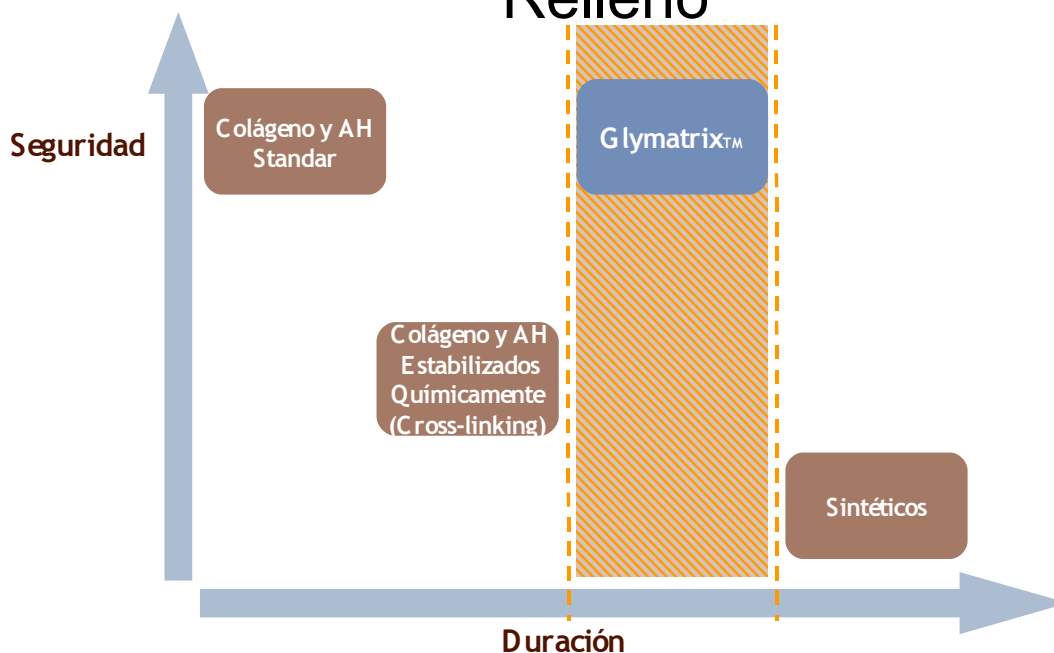


Gráfico del folleto de publicidad de Evolence (glymatrix), implante cutáneo de colágeno. (lab. Johnson & Johnson medical)

A continuación vamos a revisar los diferentes casos de efectos adversos encontrados en nuestro estudio, y bajo nuestro criterio médico iremos analizando la severidad de los mismos. De los 10 casos que han aparecido en nuestra revisión podríamos identificar cuatro de ellos como muy leves, ya que estos no han precisado tratamiento farmacológico:

Nº 64 En este caso nos encontramos en la historia clínica con la anotación de hematomas residuales que se aprecian en la revisión que es de presuponer que al referirlos en la historia podrían haber sido como mucho más numerosos de lo habitual o de mayor tamaño, pues si fuese lo esperado no es frecuente reseñarlos en la historia clínica, no obstante en todo caso es un efecto atribuible a la técnica no al tipo de implante, no precisan tratamiento y se resuelven espontáneamente. El daño estético que producen es menor y limitado a unos 5-10 días en el caso facial, y se pueden cubrir con productos cosméticos tipo maquillaje.

Nº 92 Este caso presenta un nódulo de reabsorción espontánea no visible y que la paciente refiere cuando va a demandar un nuevo tratamiento con el mismo implante y en la misma zona, lo cual nos puede hacer indicar que no le ha causado mayor contrariedad y que parece estar contenta con dicho tratamiento ya que lo demanda de nuevo.

Nº 154 En su historia clínica encontramos que transcurrido un mes del implante aparece nódulo pequeño que se reabsorbe tras masaje.

Nº 178 A los 15 días presenta edema que se resuelve con frío local, no precisa antiinflamatorio ni ningún otro tratamiento.

Los siguientes casos los clasificamos como leves, son dos casos clínicos muy similares ambos presentan inflamación local en los primeros días del tratamiento, estos si han necesitado tratamiento médico, pero ambos se han resuelto en pocos días y sin secuelas y una infección en la zona de implante:

Nº 162 A las 24 horas presenta inflamación en comisura labial que cede tras tratamiento antiinflamatorios oral (AINES)

Nº148 Inflamación en los primeros días de tratamiento que ceden con antiinflamatorios oral ( AINES)

Nº 176 A las 24 horas presenta inflamación de hemilabio derecho superior, se inicia tratamiento con frío local y antiinflamatorio con empeoramiento del proceso, se añade antibiótico, lo cual lleva a resolverse el proceso en pocos días. El diagnóstico es de infección. En este caso se retraso el diagnóstico y por tanto su resolución, es el único caso de infección y es posible que la localización del mismo, próximo a la cavidad bucal pueda haber influido en ello.

Los siguientes dos casos que podríamos considerara leve-moderados tienen periodo de latencia mayor y precisan un seguimiento además de tratamiento médico

Nº 118 Presencia de un nódulo no visible y asintomático, tan solo molesta a la palpación, latencia de seis meses tratamiento con Sub-Q, precisa tratamiento tópico. Pero no obstante se resuelve bien y con prontitud.

Nº 171 Tratamiento con Sub-Q, induración malar derecha, edema hiperemia y dolor, se trata con corticoides. Latencia de nueve meses.

El último caso es sin duda el que realmente nos supone un efecto adverso de mayor rango pues precisa tratamiento farmacológico y varios meses de seguimiento médico, aunque estéticamente, que es lo que frecuentemente mas preocupa a nuestras pacientes, no parece plantear problemas. No obstante esta paciente precisa de un seguimiento.

Nº 49 Al mes de la infiltración presenta induración en pómulo izquierdo, con signos inflamatorios, se le pone tratamiento con corticoide y antibiótico, a los 15 días de iniciado el tratamiento comienza en el pómulo derecho también, continua con el tratamiento hasta Agosto que se retira por mejoría pero persiste induración. En Octubre persiste induración a la palpación, no edema ni dolor y estéticamente bien resuelto.

Hay que observar que los dos casos moderados-leve y el último caso que hemos descrito el implante utilizado es el Sub-Q. Este implante tiene unas características especiales, como ya reseñamos en el apartado de productos comerciales, es el implante de mayor durabilidad, y el que mayor volumen aporta, su molécula es la más compleja y modificada, además su zona de implante no es la dermis, que es la localización habitual de la mayoría de implantes de ácido hialurónico, sino que es en hipodermis y subperióstico. El uso de Restylane y Perlane desde el 2000 ha sido asociado con muy

pocas reacciones adversas (menos de 1:2000)<sup>15</sup> y muchos autores esperan lo mismo para el Sub-Q<sup>53</sup>, sin realmente tener porque ser así pues su molécula como ya describimos es diferente, y su forma y lugar de implantación también. En el estudio de Lowe y Grover<sup>40</sup> con Sub-Q refieren como efectos adversos hematomas, hinchazón y migración. La hinchazón en algunos casos a los pocos días y en otros a las ocho semanas. En el estudio de Bugge en pacientes VIH<sup>54</sup> reseña como efectos adversos nódulos, pero los califica como efectos adversos no serios y que en ningún momento interrumpen el tratamiento.

Con respecto al tiempo de latencia todos los casos considerados muy leves y leves su periodo de latencia esta igual o inferior al mes. Sin embargo los casos considerados moderados sus periodos de latencia son mayores seis y nueve meses y en el último caso fué de un mes en un pómulo y mes y medio en el otro. Los efectos adversos de mayor tiempo de latencia aunque son más infrecuentes parece que si podrían ser de más importancia clínica, en estos casos nos deberíamos plantear la posibilidad de reacciones sistémicas, y hacer estudios clínico-analítico orientados a su diagnóstico. La realidad es que en nuestro estudio no se han producido, a lo mejor se precisaría una búsqueda más dirigida en la clínica diaria, o tal vez estas pacientes han acudido a otros especialistas y su sintomatología no se ha relacionado con reacciones a sus implantes cutáneos.

En general, parece que los efectos adversos con implantes de ácido hialurónico, que reseñan los autores, suelen resolverse con relativa satisfacción y los tratamientos más usados para ello son corticoides inyectados u orales, inmunosupresores o antiinflamatorios tópicos, inyecciones de hialuronidasa y tiempo<sup>55</sup>, lo cual lleva a que normalmente en la práctica médica diaria no se realicen estudios más diagnósticos como estudios inmunológicos o biopsias, centrándonos fundamentalmente en el diagnóstico clínico de las lesiones. El principal problema es la insatisfacción y el disconfor que produce en el paciente, especialmente si trabajan cara al público o si no deseaban que se supiese que se habían hecho dicho tratamiento, y ansiedad por la resolución y el futuro de su problema. Y medicamente plantearnos si estamos simplemente ante reacciones locales o si como en algunos casos se plantean pudiesen tener mayor repercusiones sistémicas para el paciente en un futuro.<sup>10,11,12</sup>

## 6. CONCLUSIÓN

La escasa prevalencia de efectos adversos a los implantes de ácido hialurónico y la variedad de productos comerciales empleados, que se recogen en nuestro estudio, impiden que el resultado del mismo sea estadísticamente significativo, y por tanto generalizable.

Se deberían promover estudios multicéntricos, independientes de los laboratorios y los fabricantes, que nos permitan recoger el número suficiente de casos, para obtener resultados extrapolables que nos permitan tomar decisiones en nuestra práctica clínica diaria.

La mayoría de las reacciones adversas observadas son inmediatas (80%), de aparición entre las primeras 24 horas y el primer mes tras el implante, y su resolución es completa, con tratamiento médico o sin en el 100% de estas. Pero habrá que valorar con más detenimiento las reacciones adversas más tardías, pues aunque más infrecuentes si parece que podrían tener más rango de importancia clínica. Y plantearnos a la luz de los últimos estudios publicados, la posibilidad de en estos casos hacer una historia clínica dirigida a estudiar posibles repercusiones sistémicas y la indicación de hacer un estudio analítico inmunológico.

Actualmente debido a la escasa gravedad de las reacciones adversas a implantes de ácido hialurónico, observadas en nuestro estudio, no creemos haya razones suficientes para desaconsejar su uso en nuestras clínicas. A la espera de otros estudios más concluyentes.



# ANEXO1

## VARIABLES (en columnas)

- **Nº:** Nº de paciente
- **Centro:** T (Toledo), M (Madrid), S (Sevilla), C (Córdoba)
- **Edad:** Edad en el momento del implante
- **Sexo:** M (Masculino), F (Femenino)
- **Tipo:** Tipo de implante según su origen.
  - Origen sintético (S),
  - Origen animal (A),
  - Gel NASHA (N).
- **Comercial:** Nombre comercial del producto implantado.
  - PERLANE (PER)
  - RESTILANE (RES)
  - SUB Q (SQ)
  - JUVEDERM 18 (JU18)
  - JUVEDERM 24 (JU24)
  - HIDRAFILL 3 (HI3)
  - JUVEDERM ULTRA 3 (JUJ3)
  - RESTYLANE LIPS (LIP)
  - RESTYLANE TOUCH (TUCH)
  - HILAFORM (HILA)
  - OTROS (OTRO)
- **Zona de aplicación:** Región facial en la que se ha aplicado el producto
  - LABIOS (LA)
  - SURCO NASOGENIANO (SN)
  - PÓMULOS (PO)
  - REGIÓN PERIBUCAL (RP)
  - GLABELA (GL)
  - REGION FACIAL (RF)
  - NARIZ (NA)
  - MENTON (ME)
  - REGIÓN PERIOcular (OC)
  - OTROS (OTRO)
- **Tratamientos anteriores con ácido hialurónico:** considerando las aplicaciones en mesoterapia y los implantes, si (S), no (N).
- **Nº de implantes anteriores con ácido hialurónico:** 0, 1, 2 ...
- **Nº de implantes anteriores de ac. Hialurónico en la misma zona que el último:** Cuando

es el primer implante esta casilla está vacía, pero si se ha realizado un implante anterior en una zona diferente se pone 0.

- **Nº de tratamientos anteriores con otro implante no ácido hialurónico:** Referido a implantes diferentes a ácido hialurónico de cualquier tipo, en cualquier zona.0,1
- **Nº de tratamientos anteriores con otro implante, no ácido hialurónico, en la misma zona que el último tratamiento.**
- **Eritema**
- **Hematoma**
- **Edema intermitente**
- **Inflamación**
- **Granuloma**
- **Alergia**
- **Infección**
- **Nódulos**
- **Induración**
- **Desplazamiento**
- **OTROS**
- **Tiempo de latencia (en días):** tiempo transcurrido desde la aplicación del implante hasta la aparición del efecto secundario, referido a cada efecto secundario individualmente.

## 7.BIBLIOGRAFIA

- 1 Snibson GR, Greaves JL, Soper ND, Prydal JI, Wilson CG, Bron AJ. Precorneal residence times of sodium hyaluronate solutions studied by quantitative gamma scintigraphy. *Eye* 1990; 4: 594-602.
- 2 Sourdille P, Santiago P Y, Villain F, Yamamichi M, Tabi H, Parel JM et al. Reticulated hyaluronic implant in non perforating trabecular surgery. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25: 332-339.
- 3 He Z, Han S, Zhen Z, Ding X, Liang S. The clinical use of sodium hyaluronate eyedrops as a substitute for tears. *Yan Ke Xue Bao* 1990; 6: 111-112.
- 4 Petrella RJ, Di Silvestro MD, Hildebrand C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 2002; 162: 292–298.
- 5 Raynauld JP, Torrance GW, Band PA *et al.* A prospective, randomised, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 1 of 2): clinical results. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 506–517.
- 6 Abantagelo G, O'Reagan M. Hyaluronan: Biological role and function in articular joints. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995; 15: 9-16.
- 7 Altman RD, Moskowitz R, et al. Hialuronano sódico intraarticular (Hylagan<sup>a</sup>) en el tratamiento de los pacientes con artrosis de rodilla: un ensayo clínico aleatorizado. *J Rheum* 1998; 25(11): 1-15.
- 8 Larsen en, Pollack CT, Reiner K, Leshchiner E, Balazs EA. Hylan gel biomaterial: dermal and immunologic compatibility. *J biomed Mater Res* 1993; 27: 1129-34
- 9 Alijotas-Reig J, García-Gimenez V et al. Efectos adversos de la polialquilimida. *Arch Dermatol*. 2008; 144(5): 637-642
- 10 Alijotas-Reig J, García-Gimenez V, et al. Efectos adversos del ácido hialurónico y otros hidrogeles. *JEADV* 2008, 22, 150–161
- 11 Alijotas-Reig J., Garcia-Gimenez V., Miró-Mur F. and Vilardell-Tarrés M. Delayed immune-mediated adverse effects related to polyacrylamide dermal fillers: Clinical findings, management, and follow-up. *Dermatologic Surgery* 2009 35: SUPPL. 1 (360-366)
- 12 Alijotas-Reig J. and Garcia-Gimenez V. Delayed immune-mediated adverse effects related to hyaluronic acid and acrylic hydrogel dermal fillers: Clinical findings, long-term follow-up and review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2008 22: 2 (150-161)
- 13 Klein W. Granulomatous foreign body reaction against hyaluronic acid, letter to editor. *Dermatol surg* 2004; 30: 1070
- 14 Ranella JH, Cohen JL, Carruthers JDA. Successful Management of an unusual presentation of impending necrosis following a hyaluronic acid injection embolus and a proposed algorithm for management with hyaluronidase. *Derm Surg* 2007; 33: 357-360

- 15 Duranti F, Salti G, Bovani B, Calandra M, Rosati ML. Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation: a clinical and histological study. *Derml Surg.* 1998;24:1317-1325
- 16 Cantisano-Zilkha M, Bosniak S. Hyaluronic acid gel injections for facial rejuvenation: a 3 year clinical experience. *Oper Tech Oculoplastic Orbital Reconstr Surg.* 1999;2:177-181.
- 17 Lowe nj, Maxwell CA, et al. Hyaluronic Acid Skin fillers: advers reactions and skin testing. *J Am Acad Dermatol*2001;45:930-3
- 18 Shafir R, Amir A, Gur E. Long-term complications of facial injections with Restylane. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 1215–1216
- 19 Raulin C, Greeve B, Hartschuh W, Soegding K. Exudative granulomatous reaction to hyaluronic acid (Hyaliform). *Contact Dermatitis* 2000; 43: 178–179.
- 20 Macedo OR, Recio AL. Complications after hyaluronic acid gel injections: case reports. *J Eur Dermatol Venereol* 2001; 15 (Suppl. 2): 147.
- 21 Fernandez-Acenero MJ, Zamora E, Borbujo J. Granulomatous foreign body reaction against hyaluronic acid: report of a case after lip augmentation. *Dermatol Surg.* 2003;29:1225-1226.
- 22 Honig JF, Brink U, Korabiowska M. Severe granulomatous allergic tissue reaction after hyaluronic acid injection in the treatment of facial lines and its surgical correction. *J Craniofac Surg.* 2003;14:197-200
- 23 Rongioletti F, Cattarini G, Sottofattori E, Rebora A. Granulomatous reaction after intradermal injections of hyaluronic acid gel. *Arch Dermatol.* 2003;139:815-816.
- 24 Schanz S, Schippert W, Ulmer A, et a *Br J Dermatol.* 201. Arterial embolization caused by injection of hyaluronic acid (Restylane).02;146:928-929.
- 25 Leonhardt JM, Lawrence N, Narins RS. Angioedema acute hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid. *Derm Surg* 2005; 31: 577–579.
- 26 Bussamara MV, Bagatin E, Hassun KM, Talarico S. Adverse effect of soft tissue augmentation with hyaluronic acid. *J Cosmet Derm* 2005; 4: 184–186.
- 27 Dal Sacco D, Cozzani E, Parodi A, Rebora A. Scar sarcoidosis alter hyaluronic acid injection. *Int J Derm* 2005; 44: 411
- 28 Jordan DR. Delayed inflammatory reaction to hyalironic acid (Restylane). *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2005; 21:401–401.
- 29 Jordan DR. Delayed inflammatory reaction to hyalironic acid (Restylane). *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2005; 21:401–401.
- 30 Fernandez-Aceñero, Zamora E, Borbujo J. Granulomatous foreign body reaction against hyaluronic acid: report a case after lip augmentation. *Derm Surg* 2003; 29: 1225–1226.
- 31 Honig JF, Brink U, Korabiowska M. Severe granulomatous allergic tissue reactions after hyaluronic acid injection in the treatment of facial lines and its surgical correction. *J Craniofac Surg* 2003; 14: 197–200.

- 32 Lupton JR, Alster TS. Cutaneous hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid gel. *Derm Surg* 2000; 26:135–137
- 33 Schanz S, Schippert W, Ulmer A, Rassner G, Fierlbeck G. Arterial embolization caused by injection of hyaluronic acid (Restylanes). *Br J Derm* 2002;146:920–32.
- 34 Rhoda S. Narins, MD, Mark Jewell, MD, Mark Rubin, MD, Joel Cohen, MD, Jur Strobos, MD. Clinical Conference: Management of Rare Events Following Dermal Fillers. Focal Necrosis and Angry Red Bumps. *Derm Surg* 2006;32:426–434
- 35 Friedman PM, Mafong EA, Kauvar ANB, Genoremus RG. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Derm surg* 2002;28:491-4
- 36 Seth L. Matarasso, M.D. Jean D. Carruthers, M.D. Mark L. Jewell, M.D. Consensus Recommendations for Soft-Tissue Augmentation with Nonanimal Stabilized Hyaluronic Acid (Restylane) and the Restylane Consensus Group. *Plastic Reconst Surg* • 2006; Suppl 117:3s-33s
- 37 Guías prácticas de la SEME 2009
- 38 Larsen NE, Pollack CT, Reiner K, Leshchiner E, Balazs EA. Hylan gel biomaterial: dermal and immunologic compatibility. *J Biomed Mater Res* 1993;27:1129-34
- 39 Matarasso ST. Understanding and using hyaluronic acid. *Aesthetic Surg J* 2004; 24: 361–364.
- 40 Olenius M. The first clinical study using a new biodegradable implant for the treatment of lips, wrinkles, and folds. *Aesth Plast Surg* 1998;22:97-101.
- 41 Piacquadio D, Jarcho M, Goltz R. Evaluation of hylan b gel as a soft-tissue augmentation implant material. *J Am Acad Derm* 1997; 36: 544–549
- 42 Q-Med AB. NASHA product monograph. Uppsala, Sweden: Q-Med AB, 2000.
- 43 <http://www.q-med.com>
- 44 <http://www.restylane.com>
- 45 <http://www.juvederm.com>
- 46 <http://www.med-estetica.com>
- 47 Krauss MC. Recent advances in soft tissues. *Semin Cut Med Surg* 1999;18:119-28
- 48 Tejero P. Materiales de relleno en medicina estética. Apuntes “Curso de habilidades en medicina estética facial”. Q-med. SEME. 2004 p. 93-124
- 49 De Lorenzi C, Weinberg M, Solish N, Swift A. Multicenter study of the efficacy and safety of subcutaneous non-animal stabilized hyaluronic acid in aesthetic facial contouring: Interim Report. *Derm Surg* 2006;32(1):208-21.
- 50 Alijotas-Reig J. Recurrent Urticarial Vasculitis Related to Nonanimal Hyaluronic Acid Skin Filler Injection. *Derm Surg*. 2009;35:395-398

- 51 Micheels P. Human anti-hyaluronic acid antibodies. Is it possible? *Derm Surg* 2001; 27: 185–191.
- 52 Evaluation of the safety of a non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA -- Q-Medical, Sweden) in European countries: a retrospective study from 1997 to 2001. André P. *J Eur Acad Derm Venereol* 2004 18:4 (422-425)
- 53 Lowe N J., Grover J. Injectable hyaluronic acid implant for malar and mental enhancement. *Derm Surg* 2006;32:881-885
- 54 Bugge H, Neggard A, et al. Hyaluronic acid treatment of facial fat atrophy in HIV-positive patients. *HIV Med* 2007; 8:475-482.
- 55 Harold J. Use of Hialuronidase in the tratament of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hialuronic acid misplacement. *Derm Surg* 2005;31:893-897