

Caracterización ecográfica de los efectos de la hialuronidasa en complicaciones por uso de sustancias de relleno a nivel facial. A propósito de un caso

Ultrasound characterization of the effects of hyaluronidase on complications from the use of fillers at the facial level. About a case

BRICEÑO, LILIANA¹; ZABALA, ARGENIS¹; TORO, GENESIS¹; CALDERÓN, LOURDES¹

¹Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Autor de correspondencia
lilimartorelli@gmail.com

Fecha de envío
14/11/2022
Fecha de aceptación
23/12/2022
Fecha de publicación
13/03/2023

Autores

Briceño, Liliana
Médico Cirujano, Especialista en Radiología y Diagnóstico por Imágenes, Diplomado Estética y Cosmiatría facial y corporal, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. Correo-e: lilimartorelli@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4832-8307>

Zabala, Argenis
Médico Cirujano, Especialista en Radiología y Diagnóstico por Imágenes, Diplomado Estética y Cosmiatría facial y corporal Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. Correo-e: unimazmda@hotmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8339-1435>

Toro, Génesis
Médico, Cirujano, Especialista en Ginecología y Obstetricia, Diplomado Estética y Cosmiatría facial y corporal, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.
Correo-e: gnathalyto@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5561-020X>

Calderón, Lourdes
Profesora Titular de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.
Correo-e: lmcc04@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2293-0490>

Citación:

Briceño, L.; Zabala, A.; Toro, G y Calderón, L. (2023). Caracterización ecográfica de los efectos de la hialuronidasa en complicaciones por uso de sustancias de relleno a nivel facial. A propósito de un caso. *GICOS*, 8(1), 114-124

DOI: <https://doi.org/10.53766/GICOS/2023.08.01.09>



RESUMEN

Introducción: El ácido hialurónico se ha convertido en el tratamiento preferido y mejor aceptado por los pacientes para corregir imperfecciones en el rostro, o armonizar el mismo. Son múltiples efectos adversos descritos en su aplicación como tratamiento de relleno. Con la ecografía como prueba diagnóstica se logra caracterizar el tipo de sustancia empleada. En nuestro caso se llevó a cabo una investigación donde el objetivo principal fue identificar los cambios ecográficos con el uso de hialuronidasa en una paciente con complicaciones tardías post aplicación de ácido hialurónico como material de relleno. **Materiales y métodos:** El diseño de la investigación es observacional, prospectivo, realizado en base a un caso clínico. **Discusión:** Si bien es cierto que el ácido hialurónico es bien tolerado por un gran número de pacientes, aun no se ha determinado el material de relleno ideal. Con el uso de la ecografía se caracterizan los signos sugestivos del material de relleno administrado y su evolución en el tiempo. Las complicaciones van desde el dolor, deformidad hasta la necrosis, por lo que la hialuronidasa ha cobrado un papel preponderante en el tratamiento de dichas complicaciones. **Conclusión:** La ecografía como método diagnóstico en la caracterización de las sustancias de relleno constituye una herramienta esencial para caracterizar la sustancia aplicada, sus posibles complicaciones, así como el empleo de la hialuronidasa en la corrección de estos efectos no deseados por el uso de ácido hialurónico, apreciando los cambios a nivel de los tejidos tratados.

Palabras clave: material de relleno, ácido hialurónico, hialuronidasa, ecografía.

ABSTRACT

Introduction: Hyaluronic acid has become the preferred and best accepted treatment by patients to correct imperfections on the face, or to harmonize it. There are multiple adverse effects described in its application as filler treatment. With ultrasound as a diagnostic test, it is possible to characterize the type of substance used. In our case, an investigation was carried out where the main objective was to identify the ultrasound changes with the use of hyaluronidase in a patient with late complications after the application of hyaluronic acid as filler material. **Materials and methods:** The research design is observational, prospective, it was carried out based on a clinical case. **Discussion:** Although it is true that hyaluronic acid is well tolerated by a large number of patients, the ideal filler material has not yet been determined. With the use of ultrasound, the signs suggestive of the filler material administered and its evolution over time are characterized. Complications range from pain, deformity to necrosis, which is why hyaluronidase has gained a leading role in the treatment of these complications. **Conclusion:** Ultrasound as a diagnostic method in the characterization of filler substances constitutes an essential tool to characterize the applied substance, its possible complications, as well as the use of hyaluronidase in the correction of these unwanted effects due to the use of hyaluronic acid, appreciating the changes at the level of the treated tissues.

Keywords: filler, hyaluronic acid, hyaluronidase, ultrasound.

INTRODUCCIÓN

El ácido hialurónico (AH) desempeña un papel determinante en la hidratación del espacio extracelular debido a su capacidad para atraer a las moléculas de agua y además, crea las condiciones fisiológicas en la matriz extracelular para proliferación, a migración y organización de las células dérmicas (García, 2018).

Debido al proceso de envejecimiento natural del organismo, sumado al estilo de vida, exposición a los rayos ultravioleta, sustancias contaminantes y la actividad oxidante, los niveles de ácido hialurónico presentes en

las diversas capas de piel disminuyen (Cisternesi, 2017). Es por ello, que el AH inyectable se ha convertido en el tratamiento preferido y mejor aceptado por los distintos usuarios para dar volumen o corregir los labios, reducir las arrugas, levantar los pómulos o aportar luminosidad a la piel.

Por otra parte, está descrito que pueden presentarse diversos efectos adversos de los rellenos faciales que pueden clasificarse en tempranos (días o pocas semanas posteriores a la aplicación) y tardíos (que van desde semanas hasta años), y se manifiestan con signos y síntomas que pueden apuntar al diagnóstico. Dentro de los tempranos: eritema, edema, dolor y/o prurito en el sitio de la inyección; infección secundaria evidenciado por pápulas y nódulos, reacciones de hipersensibilidad, necrosis tisular por oclusión vascular. Dentro de los efectos tardíos describen infecciones, inflamación granulomatosa, necrosis local, quistes y fibrosis (Alcalá, 2013).

Mora (2021) describe los eventos adversos y su manejo en una recopilación de 41 casos en México, haciendo mención al uso de la hialuronidasa.

Por lo que la ecografía de alta resolución ha demostrado ser un método diagnóstico útil para la detección de material exógeno, su caracterización y evaluación de complicaciones (González, 2019).

Sabiendo el impacto físico, psicológico y emocional que desborda a los usuarios por resultados insatisfactorios de tratamiento estético con relleno de AH, se planteó realizar esta investigación a propósito de un caso, donde el objetivo principal es la caracterización ecográfica del uso de hialuronidasa en una paciente con complicaciones con tratamiento previo de ácido hialurónico como material de relleno o fillers.

Ácido hialurónico (AH) según Casino (2021) es un glicosaminoglicano, considerado como elemento importante de la matriz extracelular, y también es un componente de los rellenos que se utilizan con frecuencia con fines cosméticos.

El ácido hialurónico se extrajo y luego se purificó a partir de crestas de gallos o cordón umbilical de ciertos mamíferos. En la actualidad, el AH se obtiene microbiológicamente mediante fermentación bacteriana (con cepas bacterianas adecuadamente seleccionadas), cuyo peso molecular varía, tomando en cuenta que a mayor peso molecular aumenta la viscosidad de la solución del AH, lo que determina las características elásticas del mismo y el tiempo de duración.

La estructura química del AH está conformada por, el ácido D-glucurónico y la D-N-acetilglucosamina los cuales son polímeros compuestos de disacáridos unidos por enlaces glicosídicos β -1,4 y β -1,3 (Casino, 2021).

La composición de los rellenos de AH se elabora mediante la unión cruzada de moléculas de AH con un agente plastificante como el 1,4-butanodiol diglycidilo (BDDE) para estabilizar y ralentizar su descomposición.

Los materiales de relleno se pueden clasificar en función de su duración, de manera que pueden ser temporales, semipermanentes y permanentes; o de acuerdo a la composición del relleno colágeno (bovino, porcino y humano), AH (animal o sintético), ácido poliláctico, hidroxiapatita de calcio, polimetilacrilatos y geles de

poliacrilamida entre otros (Sánchez-Carpintero, 2010).

En relación al AH existen dos tipos, el lineal y el reticulado. En relación al reticulado tiene la característica de dar más consistencia y/o rigidez, es higroscópico, por lo tanto, dependiendo del grado de reticulación que puede oscilar entre 1.9% y 4.0%, será mayor el efecto de consistencia y/o rigidez, lo que se traduce muchas veces en las complicaciones o efectos no deseados en la aplicación, cuando se administran dosis superiores a las establecidas en los protocolos estéticos, teniendo en cuenta que la mayor reticulación y dosis excesivas pueden producir la plastificación del mismo.

Una característica especialmente atractiva de los rellenos de AH es su reversibilidad en respuesta ante la inyección de hialuronidasa, una enzima natural que degrada este producto (Alam, 2018).

Hialuronidasa es una endoglucosidasa que descompone el ácido hialurónico en monosacáridos, mediante la escisión de sus enlaces glucosídicos; además, en cierta medida, también descompone otros mucopolisacáridos ácidos en el tejido conectivo, forma parte de los elementos de la matriz extracelular que puede inyectarse por vía subcutánea con fines estéticos (Jung, 2020).

Cavellini (2022), indica que las enzimas son ampliamente empleadas en medicina estética, debido a su papel en la prevención de complicaciones por la inyección inadecuada de AH, la eliminación de nódulos de AH o la corrección del antiestético sobrellenado de AH.

Es por ello, que las hialuronidasas deben considerarse un instrumento eficaz para el médico que utiliza rellenos de HA, tanto para corregir los resultados obtenidos como para evitar complicaciones graves y desfigurantes.

Mecanismo de acción: la acción de la hialuronidasa administrada subcutáneamente es puramente local y de efecto inmediato, actúa hidrolizando, rompiendo enlaces glicosídicos entre la N-acetilglucosamina y el ácido glucurónico, rompe además otros mucopolisacáridos ácidos de la matriz extracelular. Se inactiva a pH superior a 7.5 o por debajo de 4, y a temperaturas superiores a 50° Celcius. Tras su inyección subcutánea se descompone por la tripsina y pepsinas, se elimina entre 1 y 3 horas, a las 24 horas el restablecimiento de la matriz extracelular es incompleto y a las 48 se considera la reconstitución de la barrera dérmica total (Ulecia, 2014).

Brazón (2019) describe que las hialuronidasas pueden ser utilizadas efectivamente para corregir sobreinyección del relleno de AH. En estos pacientes, las modalidades de inyección de hialuronidasa dependen de la localización y cantidad de la inyección de relleno de AH anterior, incluso las dosis bajas de hialuronidasa ovina. El área afectada debe investigarse con ultrasonografía antes de emplear cualquier tratamiento, para evaluar la profundidad, cantidad y extensión del AH inyectado. Debe ser extremadamente preciso y limitado a las zonas afectadas. El practicante debe ajustar la cantidad a ser inyectada al tipo de ácido hialurónico (por ejemplo, relleno con mayores concentraciones de ácido hialurónico requerirán mayores cantidades de hialuronidasas) y el número y extensión de las zonas afectadas.

Antagonistas de la hialuronidasa: el tipo de sustancias que pueden desactivar la acción de estas enzimas

se incluyen agentes antiinflamatorios (por ejemplo, indometacina, dexametasona y salicilatos), numerosos medicamentos de origen vegetal (como flavonoides y antioxidantes), antihistamínicos, estabilizadores de mastocitos, heparina, vitamina C y dicumareno. El médico debe tener como objetivo investigar el consumo de alguna de estas sustancias que podrían imitar la resistencia del tejido a las hialuronidasas (Brazón, 2019).

La presencia de complicaciones y efectos adversos o no deseados, tras la administración de un material de relleno o filler, en mayor o menor grado, va ligado como se ha demostrado a lo largo de la historia al inyectarlos, estando condicionado a múltiples factores (Tejero, 2013). En el caso a describir no se produjo resolución espontánea de los defectos ocasionados por el uso de relleno con AH a pesar de que el mismo fue aplicado hace largo tiempo, pensándose que el AH utilizado era de alta reticulación.

Ecográficamente se ha determinado tres patrones para identificar las sustancias de relleno o fillers:

1. **Patrón vacuolar:** estas imágenes se observan cuando se trata de polialquimida, poliacrimida, polisacárido recubierto de alginato y ácido hialurónico. La poliacrimida proporciona una imagen vacuolar, anecoica, bien delimitada por una capsula fina y que puede alcanzar gran tamaño. En el caso del polisacárido recubierto de alginato, ya en desuso, muestra imágenes vacuolares, anecoicas de pequeño tamaño, y bordes poco definidos, características similares muestra el ácido hialurónico, en el caso del ácido hialurónico no se debe ejercer presión sobre el tejido ya que las vacuolas podrían no ser visibles.
2. **Patrón en nevada:** esta imagen es característica de las inyecciones de silicona fluida y de metilmetacrilato, y se caracteriza por presentar una zona ecogénica amorfa que dificulta el reconocimiento de los tejidos y la capa en la que se localiza el relleno. Produce una barrera para la señal acústica de la sonda que impide visualizar el tejido subyacente.
3. **Patrón heterogéneo o mixto:** dentro de este encuadran los representantes del ácido poliláctico y la hidroxiapatita de calcio. Las alteraciones que provocan estos productos son más difíciles de detectar ya que no forman colecciones definidas como los anteriores debido a su difusión hacia el tejido hipodérmico, siendo en este plano donde suelen verse las alteraciones, aunque a veces de forma muy sutil (De Cabo-Francés, 2012).

MATERIALES Y MÉTODOS

El diseño de la investigación es observacional descriptivo, la misma se realizó en base a un caso clínico, en el cual se describen los cambios producidos con la aplicación de hialuronidasa como tratamiento para efectos no deseados ocasionados por el uso de sustancias de relleno o fillers visibles en ecografía.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 52 años de edad, procedente de la ciudad de Mérida, estado Mérida, quien hace aproximadamente 18 años, acudió a un centro estético con el deseo de aumentar el volumen de los labios y eliminación de líneas expresión, le indicaron como tratamiento material de relleno, el cual fue inoculado a nivel de los labios, surcos nasogenianos, borla del mentón y región digástrica, condicionándole

posteriormente deformidad en el área tratada, por lo que no se sentía conforme con los resultados obtenidos con dicho tratamiento.

Durante este tiempo acudió a diferentes facultativos para intentar resolver su condición, ya que al ver su rostro se sentía insatisfecha y le condicionaba baja autoestima, pero en ninguno de estos centros estéticos encontró ayuda para solucionar su problema, además de no estar segura del material de relleno inoculado.

A la exploración física encontramos aumento de volumen a nivel de labios, borla del mentón, deflación de los tejidos a nivel de los surcos nasogenianos y juls condicionado por el peso de la sustancia aplicada, además de la presencia de nódulos endurecidos predominantemente en los labios (figura 1).



Figura 1. *Nódulo en labio superior. Fotografía frontal.*

Se realiza un estudio ecográfico para observar las características de la sustancia aplicada en las áreas antes mencionadas, el mismo fue realizado con un transductor lineal multifrecuencial General Electric®, encontrando imágenes pseudoquísticas, anecoicas, de bordes bien definidos, con pérdida de la interfase de la piel, (característicos de la administración de ácido hialurónico), entre un patrón con múltiples puntos ecogénicos que generan mini colas de cometa (característicos de biopolímeros) a nivel de los labios, surcos nasogenianos, borla del mentón, y región digástrica. (figura 2).

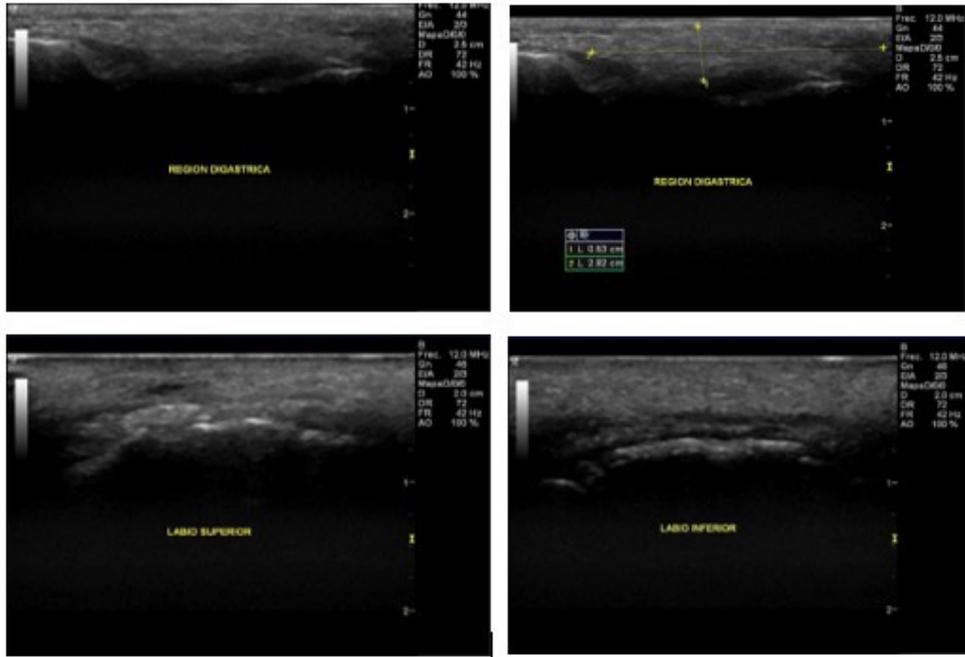


Figura 2. *Ecografía inicial, evidenciando perdida de la interfase de la piel, imagen vacuolar anecoica bien delimitada por una capsula fina y patrón con múltiples puntos ecogénicos que generan mini colas de cometa.* En vista de los hallazgos encontrados en la exploración física y los reportados en el estudio ecográfico, se plantea como protocolo de tratamiento la administración de hialuronidasa, dadas las características de las imágenes, con controles ecográficos posteriores a la administración de hialuronidasa.

Primera sesión

En la primera sesión se comenzó la administración de hialuronidasa a nivel de los labios en dosis de 0.1ml por punto con el uso de aguja de 30G, en ángulo de 25°, distribuidos a nivel del arco de Cupido, tubérculo central del labio superior, bordes del bermellón, bermellones del labio superior y labio inferior, para un total de 0.9ml. (figura 3)



Figura 3. *Primera sesión: administración de hialuronidasa*

Se indica acudir nuevamente en 8 días con previa realización de la ecografía control.

Posterior a esta sesión, se realiza nueva exploración ecográfica al tercer día, apreciando disminución del 50% del volumen del área tratada, mejoría de la interfase de la piel, disminución de las imágenes pseudoquísticas anecoicas.

Segunda y tercera sesión

Posterior a la primera sesión, durante la palpación al examen físico, se percibió reblandecimiento a nivel de los labios, encontrándose una respuesta positiva al tratamiento, por lo que se planteó realizar tres sesiones consecutivas con intervalos de 8 días entre cada una de ellas con su correspondiente control ecográfico.

De igual manera, se administró hialuronidasa a nivel de los labios por punto con el uso de aguja de 30G, en ángulo de 25°, distribuidos a nivel del arco de Cupido, tubérculo central del labio superior, bordes del bermellón, bermellones del labio superior y labio inferior, un total de 1,1ml en cada sesión.

Sin cambios significativos en la ecografía a nivel de los labios, a nivel de los surcos nasogenianos, mejoría de la interfase de la piel.

Cuarta sesión

Se realizó la administración de hialuronidasa a nivel de los labios por punto con aguja de 30G, además de aplicación con cánula en los bordes del bermellón de labio superior, un total de 2.9 ml para esta sesión.

Para el último control ecográfico pudo apreciarse desaparición de los pseudoquistes a nivel de los surcos nasogenianos, además de la interfase de la piel.

Para el ciclo total de tratamiento se administraron 6 ml de hialuronidasa, distribuidos en labios, y surcos nasogenianos, en cuatro sesiones. Se observó mejoría significativa de la anatomía del rostro caracterizado el reblandecimiento de los tejidos, trayendo consigo sensación de satisfacción con su apariencia física (figura 4) y con ello incremento de la autoestima, efecto corroborado mediante ecografía (figura 5).



Figura 4. Fotografía antes y después del tratamiento.

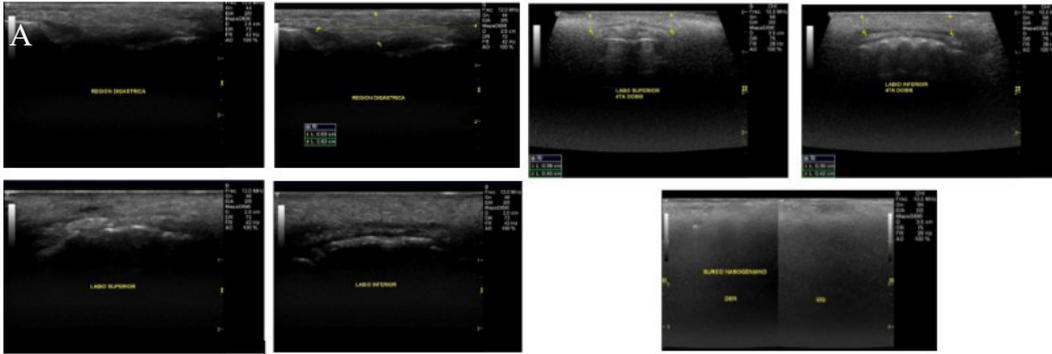


Figura 5. *Ecografía previa (A). Ecografía Final.*

DISCUSIÓN

Las sustancias de relleno tienen un amplio uso en el campo de la medicina estética, para el rejuvenecimiento facial. En el ranking de las principales operaciones no quirúrgicas llevadas a cabo por cirujanos plásticos a nivel mundial en el 2020, destaca la inyección de ácido hialurónico en un segundo lugar, realizándose aproximadamente 4,1 millones de procedimientos según lo publicado por Statista Research Department (2022).

Si bien es cierto que, el ácido hialurónico es bien tolerado por un gran número de pacientes, aun no se ha determinado el material de relleno ideal. En algunos casos se presentan complicaciones que van desde el dolor, deformidad hasta la necrosis, por lo que la hialuronidasa ha cobrado un papel preponderante en el tratamiento de dichas complicaciones.

La hialuronidasa despolimeriza el ácido hialurónico presente en el cemento del tejido conectivo, disminuyendo su viscosidad haciéndolo más permeable a la difusión de los líquidos, destruyendo los enlaces polisacáridos que son los encargados de atraparlos, por lo tanto, revierte los efectos del ácido hialurónico. Efecto estudiado en un ensayo controlado y aleatorio durante 90 días posteriores a la administración de las inyecciones, en las que el 92% de los sujetos estudiados no demostraron restos palpables de las sustancias. (Fierro, 2017)

Por otra parte un ensayo clínico aleatorizado realizado por Murad en 2018, utiliza la dosificación de hialuronidasa para eliminar AH, comprobando que las alícuotas de relleno de AH colocadas en la piel que causan asimetrías, nódulos y anomalías de textura pueden corregirse de forma segura y eficaz con hialuronidasa de bajo volumen y dosis bajas, en lugar de disolver todo el relleno ofensivo en la primera sesión hacerlo de forma progresiva para así obtener mejores resultados. Por el contrario, en la investigación realizada se aplicó la hialuronidasa con aumento de la dosis de forma progresiva a partir de la segunda sesión, obteniéndose de igual forma resultados deseados en cuanto a la disolución del material de relleno de AH.

Efecto que se determina claramente con la ecografía donde se evidencia la mejoría de la interfase de la piel, la desaparición de las pequeñas vacuolas, logrando establecer con certeza el efecto del tratamiento de reversión del AH. Por lo tanto, la ecografía se constituye en una herramienta eficaz, de bajo costo, en la caracterización de las sustancias de relleno, en los casos que el paciente desconozca el mismo, ayuda en el seguimiento de

resolución en los protocolos donde sea requerida la administración de la hialuronidasa.

CONCLUSIÓN

El envejecimiento de la piel es un proceso natural y cronológico que causa mucha preocupación en la población en general, es por ello que se encuentra involucrando el uso de técnicas que ayuden a corregir los defectos originados por la edad. Entre las alternativas de tratamiento entró en tendencia el uso de ácido hialurónico para mejorar el aspecto de la piel, incluso utilizándose como material de relleno que en muchas ocasiones ha producido deformidades del área tratada con este producto. Además de que en muchas oportunidades los pacientes desconocen la sustancia administrada, la ecografía juega un rol importante en la caracterización de la misma y permite, reconocer la evolución, complicaciones o reabsorción natural, además de la ubicación exacta en el estrato de la piel.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no haber recibido financiamiento exógeno para la realización del presente trabajo, ni interés alguno en el equipo mencionado.

REFERENCIAS

- Alam, M., Hughart R., Geisler A., Paghdal, K., Maisel, A., Weil, A., West, D., Veledar, E., & Poon, E. (2018). *Effectiveness of Low Doses of Hyaluronidase to Remove Hyaluronic Acid Filler Nodule*. *Jama network dermatology*, 154(7), 765-772.
- Alcalá, D. y Martínez, G. (2013). Rellenos faciales: efectos adversos. *Dermatología Cosmética, Medica y Quirúrgica*, 11(1), 36-41.
- Brazon, A., Martínez, C., Pirela, F., San Luis, S. y Giansante, E. (2019). Hialuronidasa uso e indicaciones en dermatología. *Dermatología Venezuela*, 57(2), 41-48.
- Casino, M. (2021). *Ácido hialurónico y piel*. [Trabajo de Grado, Universidad de Sevilla].
- Cavallini M., Gazzola R., Metalla M. & Vamenti L. (2022). The role of hialuronidase in the treatment of complications from Hyaluronic Acid dermol fillers. *Aesthetic surgery journal*, 33(8), 1167-1174.
- Cisternesi, U., Beretta, L. y Cisternesi, L. (2017). *Ácido Hialurónico reticulado, proceso para la preparación del mismo y uso en el campo estético*. (Patente de España, numero WO15007773; ES2632456T3) Instituto Ricerche Applicate S.R.L
- De Cabo-Francés F.M, Alcolea J.M., Bové-Farré I., Pedret C., Trelles M.A. (2012). Ecografía de los materiales de relleno inyectables y su interés en el seguimiento diagnóstico. *Cirugía Plástica Iberoamericana*, 38(2), 179-187.
- Fierro-Arias, L., Campos-Cornejo, N., Contreras-Ruiz, J., Espinoza-Maceda, S., López-Gehrke, I., Márquez-Cárdenas, R., Ramírez-Padilla, M., Veras-Castillo, E., y Rodríguez-Alcocer, A. (2017). Productos enzimáticos (hialuronidasa, colagenasa y lipasa) y su uso en Dermatología. *Dermatología Revista Mexicana*, 61(3), 206-219.
- García, V. y Miller, B. (2018). Beneficios y mecanismo de acción del ácido hialurónico sobre la piel envejecida. *Acta Bioclínica*, 8(16), 136-152
- González, C. (2019). Uso de la ecografía de alta resolución de tejidos blandos para la caracterización de material exógeno y sus complicaciones. *Revista Colombiana de Radiología*, 30(1), 5064-5068.
- Jung, H. (2020). Hyaluronidase: An overview of its properties, applications, and side effects. *Archives of Plastic Surgery*, 47(4), 297-300.
- Liang, J., Jiang, D. y Noble, P. (2016) Hyaluronan as a therapeutic target in human disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 97, 186-203.
- Mora, S., Espinoza S. & Camps, G. (2021). Hyaluronic Acid: Adverse events and their treatment. *Analysis*

- of 41 cases in Mexico. *Dermatología Cosmética, Medica y Quirúrgica*, 19(2), 126-131.
- Statista Research Department (2022). *Principales operaciones de estética no invasivas a nivel global en 2020*. Internacional Survey on Aesthetic/Cosmetic.
- Sanchez-Carpintero, D., Candelas, D. y Ruiz-Rodríguez, R., (2010) Materiales de relleno: tipos, indicaciones y complicaciones [Dermal Fillers: Types, Indications and complications]. *Actas dermo-sifiliográficas*, 101(5), 381-393.
- Tejero, P. (2013). *Efectos secundarios de los implantes tisulares: situación actual, protocolo de prevención y tratamiento* [Trabajo doctoral, Universidad Complutense de Madrid].
- Ulecia, M. (2014). Indicaciones y uso de la hialuronidasa en medicina estética. *Revista Medicina Estética*, 40, 30-35