

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública**  
**(Historia de la Ciencia)**



**EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS IMPLANTES  
TISULARES: SITUACIÓN ACTUAL, PROTOCOLO DE  
PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

Paloma Tejero García

Bajo la dirección de los doctores

María Elisa Calle Purón  
Antonio Villarino Martín  
Jesús Román Martínez

**Madrid, 2013**



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina  
y Salud Pública e Historia de la Ciencia

# **EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS IMPLANTES TISULARES**

**Situación actual, protocolo de  
prevención y tratamiento**

**Tesis Doctoral  
Paloma Tejero García**

**Madrid, 2012**





UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina  
y Salud Pública e Historia de la Ciencia

# **EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS IMPLANTES TISULARES**

**Situación actual, protocolo de  
prevención y tratamiento**

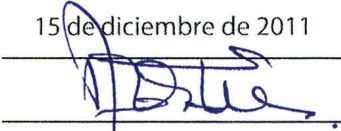
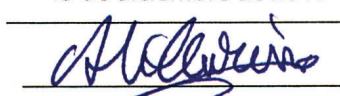
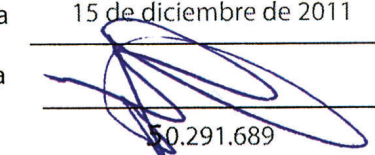
**Memoria que, para optar al Grado de Doctor  
en Medicina, presenta la licenciada  
Paloma Tejero García**

**Madrid, 2012**



**INFORME DEL DIRECTOR/ES DE LA TESIS**

Doña MARÍA ELISA CALLE PURÓN, Profesora Titular del Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia, Don ANTONIO VILLARINO MARTÍN, Catedrático de Escuela Universitaria y Don JESÚS ROMÁN MARTÍNEZ, Profesor Contratado Doctor, ambos del Departamento de Enfermería y todos de la Universidad Complutense de Madrid, hacen constar, que el trabajo de investigación presentado por Doña PALOMA TEJERO GARCÍA bajo el título "Efectos secundarios de los implantes tisulares, situación actual, protocolo de prevención y tratamiento" ha sido realizado bajo nuestra dirección siguiendo una rigurosa metodología, presentando unos resultados interesantes y unas conclusiones derivadas de los anteriores que hacen que dicho trabajo de investigación pueda ser defendido para optar al Grado de Doctor.

Fecha	15 de diciembre de 2011	Fecha	15 de diciembre de 2011	Fecha	15 de diciembre de 2011
Firma		Firma		Firma	
D.N.I	2.703.327	D.N.I	2.183.960	D.N.I	50.291.689

**(6) EVALUADORES ESPECIALISTAS EN LA MATERIA**

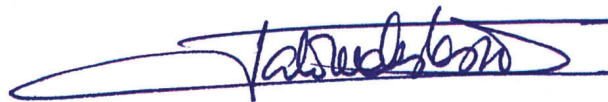
artº. 4.9 b y 4.9 c de la Normativa de desarrollo del R.D. 1393/2007 (Deberá indicarse cual de los especialistas está incluido en el programa de Doctorado)

Nombre DAVID MARTÍNEZ HERNÁNDEZ	<input checked="" type="checkbox"/> INTERNO	D.N.I 22.444.699-B
Centro MEDICINA		
Nombre LUIS MONTIEL LLORENTE		D.N.I 50.406.618-W
Centro MEDICINA		
Nombre		D.N.I
Centro		

**APROBACIÓN DEL ÓRGANO RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE POSTGRADO**

(Se deberá reflejar la aprobación de la administración a trámite por el Órgano Responsable del Programa de Postgrado, acompañando a este impreso los informes señalados en el art. 4.6, y los emitidos por los especialistas señalados en el apartado anterior, de acuerdo con la Normativa de Desarrollo de la UCM, del R.D. 1393/2007, por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales.

Reunida la Comisión de Doctorado del Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia y una vez analizados la metodología y contenidos del trabajo de investigación realizado por Doña PALOMA TEJERO GARCÍA con el título "Efectos secundarios de los implantes tisulares, situación actual, protocolo de prevención y tratamiento", acuerdan informarlo favorablemente para que pueda ser defendido como Tesis Doctoral.



Fecha 15 de diciembre de 2011 Firma \_\_\_\_\_



### Agradecimientos

*A veces las palabras no sirven para expresar sentimientos.  
Esta tesis significa tres años robando momentos de cariño,  
quitando horas al ocio y al sueño.  
Hoy, terminada, solo puedo decir gracias.  
Gracias a todos los que me han apoyado en este tiempo,  
y muy especialmente a mi padre que me obligo a seguir,  
a mi abuela que siempre está cerca de mí,  
y sobre todo a Emilio, hoy mi razón de vivir y luchar.*



## Efectos secundarios de los implantes tisulares

*Se dice que la belleza es completamente superficial.  
Tal vez. Pero al menos, no es tan superficial como el pensamiento.  
Para mí, la belleza es la maravilla de las maravillas.  
Las personas superficiales son las únicas que no juzgan por las apariencias.  
El verdadero misterio del mundo es lo visible, no lo que no se ve...”  
(Oscar Wilde, El retrato de Dorian Gray)*



## ÍNDICE

<b>I.INTRODUCCIÓN</b>	19
<b>1. LA BELLEZA</b>	25
1.1. La Belleza en el Siglo XX	26
1.2. Concepto actual de belleza	27
<b>2. CONCEPTOS ANATÓMICOS</b>	31
2.1. Anatomía facial	31
2.1.1 Estructura ósea	31
2.1.2 Estructura muscular	32
2.1.3 Sistema muscular aponeurótico superficial (SMAS)	32
2.1.4 Ligamentos faciales	33
2.2. Zonas de alto riesgo y zonas de seguridad	34
2.2.1. Características de la piel según la región facial	34
2.2.2. Zonas de alto riesgo y zonas neutras	36
<b>3. CONCEPTOS DE ARMONÍA FACIAL</b>	41
3.1. Análisis antropométrico previo a la utilización de implantes	41
3.2. Puntos claves antes de realizar un tratamiento de remodelación facial con materiales de relleno	42
3.2.1. Evaluación frontal	42
3.2.2. Evaluación del perfil facial	43
3.2.3. Exploración	43
<b>4. ENVEJECIMIENTO FACIAL</b>	47
4.1. Factores de crecimiento y técnicas de bioestimulación cutánea	49
4.2. Grado de envejecimiento	51
4.3. Posicionamiento de los materiales de relleno en los programas de tratamiento del envejecimiento facial en el campo de la Medicina Estética	53

<b>5. IMPLANTES TISULARES (FILLERS): ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA</b>	<b>57</b>
5.1. Historia de los materiales de relleno inyectables a nivel facial	57
5.2. Los implantes tisulares en la actualidad	58
5.2.1. Concepto. Normativa legal	60
5.2.2. Clasificación de los materiales de relleno inyectables (fillers en Medicina Estética)	61
5.3. Indicaciones	65
5.4. Contraindicaciones para la utilización de fillers	67
5.4.1. Absolutas	67
5.4.2. Relativas	67
5.5. Selección del material de relleno a implantar	68
5.5.1. Características del paciente	68
5.5.2. Conocimiento del material elegido	70
<b>6. MATERIALES DE RELLENO REABSORBIBLES O NO PERMANENTES</b>	<b>71</b>
6.1. Colágeno	71
6.2. Agarosa	72
6.3. Alcohol polivinílico	72
6.4. Ácido poliláctico	72
6.5. Hidroxiapatita cálcica	73
6.6. Betafosfato tricalcio	75
6.7. Polietilenglicol	75
6.8. Policaprolactona	76
6.9. Alginatos	76
<b>7. EL ÁCIDO HIALURÓNICO EN MEDICINA ESTÉTICA</b>	<b>78</b>
3.1. Estructura química y función del ácido hialurónico	78
3.2. Síntesis y Biotecnología	80
3.3. Seguridad del producto	82
<b>8. MATERIALES DE RELLENO NO REABSORBIBLES O PERMANENTES</b>	<b>86</b>
8.1. Polímeros de hidrogel	86
8.1.1. Poliacrilamida (Aquamid)	87
8.1.2. Polialquilimida (Bioalcamid)	87
8.1.3. Poliacrilamida (Out line)	88
8.2. Suspensiones	89
8.2.1. Dermalive	89
8.2.2. Evolution	89
8.2.3. Polimetacrilato y colágeno (artefill, artecoll)	90
8.3. Metacrilatos	90
8.4. Dimetilxilosano (silicona)	91

<b>9. EFECTOS ADVERSOS DE LOS MATERIALES DE RELLENO</b>	95
9.1. Reacciones adversas en función del tiempo de aparición	96
9.2. Efectos adversos de los materiales reabsorbibles	97
9.2.1. Reacciones inmediatas	98
9.2.1. Reacciones subagudas o semiretardadas	99
9.2.3. Reacciones retardadas o tardías	100
9.2.4. Efectos adversos de los materiales de reabsorción lenta	102
9.2.4.1. <i>Efectos adversos del ácido poliláctico (Sculptra)</i>	102
9.2.4.2. <i>Efectos adversos de la Hidroxiapatita cálcica</i>	103
9.3. Efectos adversos de los materiales no reabsorbibles o permanentes	103
9.3.1. Reacciones retardadas	104
9.3.2. Diagnóstico y clasificación desde el punto de vista clínico de las formaciones granulomatosas.	104
9.3.2.1. <i>-Formas clínico histológicas</i>	105
9.3.3. Efectos adversos de los productos de polimetimetacrilato pmma)	105
9.3.4. Efectos adversos de los hidrogeles acrílicos	105
9.3.5. Efectos adversos de las polialquilamidas	106
9.3.6. Efectos adversos de la silicona	106
9.4. Tratamiento de los efectos adversos	107
9.4.1. Prevención	108
9.4.2. Prevención y tratamiento de los granulomas	110
9.4.3. Documentación y seguimiento de efectos adversos	112
<b>II. HIPÓTESIS</b>	113
<b>III. OBJETIVOS</b>	117
1. OBJETIVOS GENERALES	119
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	119

<b>IV. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	121
<b>1. UTILIZACIÓN DE FILLERS POR PARTE DE EXPERTOS EN MEDICINA ESTÉTICA, PREVALENCIA DE EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS Y MÉTODOS DE ACTUACIÓN</b>	123
1.1. Descripción de la muestra	123
1.2. Variables recogidas	124
1.3. Procesamiento de datos y análisis estadístico	125
<b>2. EFECTOS ADVERSOS TRAS LA IMPLANTACIÓN DE ÁCIDO HIALURÓNICO EN CENTROS DE MEDICINA ESTÉTICA</b>	126
2.1. Descripción de la muestra	126
2.2. Variables recogidas. Procesamiento de datos y análisis estadístico	126
<b>3. INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON ÁCIDO HIALURÓNICO DE APARICIÓN TARDÍA</b>	127
<b>V. RESULTADOS</b>	129
<b>1. HÁBITOS DE UTILIZACIÓN DE MATERIALES DE RELLENO EN MEDICINA ESTÉTICA</b>	131
1.1. Encuesta para conocer los hábitos de utilización de materiales de relleno en medicina estética	131
1.1.1. Características que deben reunir los materiales de relleno y criterios que deben seguirse para elegir el mejor material a implantar.	131
1.1.2. Materiales aconsejados en las distintas zonas a tratar.	132
1.1.3. Materiales aconsejados en distintas técnicas	133
1.2. Efectos adversos relacionados con materiales de relleno, frecuencia de aparición, relación de causalidad y tratamiento	134
1.3. Clasificación utilizada para evaluar el grado de envejecimiento	140
1.4. Actuación que debe seguirse tras la aparición de un efecto adverso o secundario	140
1.5. Protocolo de actuación que debe seguirse en la utilización de un implante de relleno	140
1.6. Métodos diagnósticos que ayuden a seleccionar pacientes en los que estuvieran contraindicados los implantes de relleno	140
1.7. Recomendaciones para utilizar un implante	141
1.8. Recomendaciones post-implante	142
1.9. Recomendaciones indicadas a los pacientes en su domicilio	143
1.10. Exigencias para la puesta en mercado de un nuevo implante de relleno	143

<b>2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS EFECTOS ADVERSOS GRAVES</b>	144
2.1. Características del paciente	144
2.2. Efectos adversos observados, tratamiento y evolución, material utilizado y zona de aplicación	145
2.2.1. Descripción de los efectos adversos	145
2.2.2. Tratamiento y evolución del efecto adverso	146
2.2.3. Características del material de relleno utilizado	146
2.2.4. Zona de aplicación del material de relleno	147
2.2.5. Tratamientos previos con materiales de relleno	148
2.3. Resolución del efecto adverso en función de características basales, tiempo de latencia, material utilizado y zona de aplicación	148
2.4. Gravedad, (moderada/severa) del efecto adverso en función de características basales, tiempo de latencia, material utilizado y zona de aplicación	151
2.4.1. Características basales y antecedentes del paciente	152
2.4.2. Tiempo de latencia del efecto adverso	152
2.4.3. Tipo de material de relleno y zona de aplicación	153
2.4.4. Análisis multivariante	153
<b>3. RESULTADOS DE LA RECOGIDA DE EFECTOS ADVERSOS ACAECIDOS TRAS LA IMPLANTACIÓN DE ÁCIDO HIALURÓNICO EN CENTROS DE MEDICINA ESTÉTICA</b>	159
3.1. Estudio de los implantes de ácido hialurónico	159
3.2. Distribución del implante por nombre comercial	159
3.3. Distribución de implantes por zona de aplicación	160
3.4. Tratamientos anteriores con AH	161
3.5. Tratamientos anteriores con otros productos distintos al AH	161
3.6. Descripción de los efectos adversos y tiempo de latencia.	162
3.7. Descripción de los 15 casos clínicos	163
<b>4. RESULTADOS DE LA ENCUESTA REALIZADA A MÉDICOS ESTÉTICOS PARA EVALUAR LA APARICIÓN DE EFECTOS ADVERSOS AL ÁCIDO HIALURÓNICO DE APARICIÓN TARDÍA</b>	169
<b>VI. DISCUSIÓN</b>	171
<b>1. IDONEIDAD DE LOS MATERIALES DE RELLENO</b>	173

<b>2. HÁBITOS DE UTILIZACIÓN DE LOS MATERIALES DE RELLENO EN MEDICINA ESTÉTICA</b>	175
<b>2.1. Elección de material de relleno</b>	175
2.1.1. Elección de material de relleno en presencia de implantes previos	175
2.1.2. Elección de material de relleno en función de zona a tratar y técnica empleada	176
<b>2.2. Actuación pre-implante</b>	177
2.2.1. Historia clínica	179
2.2.2. Otros métodos diagnósticos	181
<b>3. EFECTOS ADVERSOS, TIEMPO DE LATENCIA Y FACTORES COADYUVANTES</b>	183
<b>3.1. Tiempo de latencia</b>	183
3.1.1. Granulomas	185
<b>3.2. Zonas de riesgo y otros factores coadyuvantes</b>	186
<b>3.3. Efectos adversos tras implantación de polialquilamida</b>	187
<b>4. PREVENCIÓN DE LA APARICIÓN DE EFECTOS SECUNDARIOS TRAS LA INYECCIÓN DE MATERIALES DE RELLENO A NIVEL FACIAL.</b>	188
<b>4.1. Técnica de inyección</b>	188
<b>4.2. Material a implantar</b>	189
4.2.1. Ácido hialurónico	189
<b>5. ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ADVERSOS GRAVES</b>	193
<b>6. PROTOCOLOS Y MÉTODOS DE ACTUACIÓN ANTE LA APARICIÓN DE LOS POSIBLES EFECTO ADVERSOS GRAVES</b>	199
<b>6.1. Pre-tratamiento</b>	199
<b>6.2. Medidas de prevención intra-tratamiento (preparación del área para la administración de fillers)</b>	201
6.2.1. Técnicas anestésicas	201
6.2.2. Técnica de implante	201
6.2.3. Post-procedimiento	202
<b>6.3. Tratamiento de los efectos adversos</b>	202
6.3.1. Efectos adversos comunes	202
6.3.2. Infecciones y abscesos	203
6.3.3. Reacciones alérgicas	204
6.3.4. Tratamiento de nódulos y granulomas	204
<b>7. PLAN DE SEGURIDAD</b>	208

<b>VII. CONCLUSIONES</b>	211
<b>VIII. ANEXOS</b>	215
<b>Anexo 1.</b> Actualización de la información sobre implantes de rellenos utilizados con finalidad plástica, reconstructiva y estética	217
<b>Anexo 2.</b> Modelo de consentimiento informado	225
<b>Anexo 3.</b> Cuestionario para la elaboración del guías de práctica clínica en la utilización de implantes de relleno (fillers)	235
<b>Anexo 4.</b> Cuestionario sobre la observación de efectos adversos moderados o graves	245
<b>Anexo 5.</b> Resultados del cuestionario para la elaboración del guías de práctica clínica en la utilización de implantes de relleno	249
<b>Anexo 6.</b> Resultados del estudio sobre los efectos adversos graves o de larga duración	283
<b>Anexo 7.</b> Propuesta de prevención de efectos adversos modificado de Ortiz Minuesa	299
<b>IX. ÍNDICE DE TABLAS</b>	303
<b>X. ÍNDICE DE FIGURAS</b>	304
<b>XI. ÍNDICE DE GRÁFICOS</b>	305
<b>XII. ÍNDICE DE ABREVIATURAS</b>	306
<b>XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	307
<b>XIV. RESUMEN</b>	333



# Efectos secundarios de los implantes tisulares

*“Lo que sabemos es una gota de agua.  
Lo que ignoramos es el océano”  
(Newton)*

## I. INTRODUCCIÓN



### INTRODUCCIÓN

Implantar es la acción de introducir un elemento extraño en el organismo. Contra el implante puede desarrollarse una respuesta inmunitaria inmediata o innata, que normalmente se auto limita si no hay factores adyuvantes, si bien puede progresar de forma solapada para manifestarse tardíamente desarrollándose así una respuesta inmunitaria específica (granulomas)<sup>1</sup>.

Si se realiza una búsqueda en Google, bajo el nombre “Implantes cutáneos”, en 25 segundos se obtienen 79.500 entradas. Este dato da una idea de la importancia y actualidad de este tema. Debe tenerse en cuenta que la inyección con materiales de relleno es, junto con la inyección de la toxina botulínica, el procedimiento más común, entre los usados en Medicina y Cirugía Estética<sup>2</sup>.

En esta tesis, se abordara la problemática de los efectos adversos de los implantes cutáneos, llamados también “materiales de relleno inyectables” o fillers. En España, con fecha 13 de septiembre de 2010, la Agencia Española del Medicamento del Ministerio de Sanidad y Política Social emitió una nota titulada “Actualización de la información sobre implantes de relleno utilizados con finalidad plástica, reconstructiva y estética<sup>3</sup>”, en la que define los materiales de relleno inyectables o fillers como producto sanitario “*Los productos que se aplican mediante inyección, aguja u otro sistema de aplicación, cuya finalidad es modificar la anatomía y que se utilizan con finalidad plástica, reconstructiva y estética entre otras indicaciones para corregir arrugas, pliegues y otros defectos de la piel, para aumento de pómulos y labios, o para corregir o realzar distintas zonas corporales, 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 consideran productos sanitarios*”.

No se conoce la prevalencia real de los efectos adversos de los implantes cutáneos, ya que no existe un registro de todas la intervenciones que se realizan en medios médicos, ni es fácil obtener datos de los diferentes laboratorios sobre el número de jeringuillas con material de relleno vendidas. Además, solamente suelen comunicarse algunos efectos adversos cuando estos son graves. En España no existe ningún registro sobre efectos adversos graves de los fillers.

En el momento actual, no hay ningún consenso sobre la utilización de fillers, ni sobre cómo prevenir o tratar los efectos adversos que puedan producirse. Existe una gran preocupación en el sector por el incremento del número de procedimientos que se realizan y por tanto, del número de complicaciones aparecidas, que cada vez más son reclamadas por los pacientes. Esta circunstancia exige del médico, no solo tratar de evitarlas y solucionarlas,

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

sino también contratar un buen seguro médico, que le dé amplia cobertura. Por otra parte, debe aportar al paciente una buena información sobre la posibilidad de que estos efectos se produzcan, primero verbalmente, y después por escrito, mediante un documento de consentimiento informado, el paciente debe leer, entender y firmar antes de cualquier intervención.<sup>4</sup>

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

*“Si a una cara le basta con ser bonita para seducir,  
para ser fuerte la belleza debe ser algo más que una fachada  
y simbolizar algo superior, algo que afecte al alma”*  
(Dorothy Schefer: La belleza del siglo)



### 1. LA BELLEZA

La búsqueda de la belleza y el adorno corporal para distinguirse de los demás ha sido una constante en la historia de la Humanidad. El ser humano ha perseguido siempre arquetipos de belleza. Para los biólogos, la apariencia es un indicador de la calidad de los genes y por ello desempeña un papel importante en nuestros criterios de selección.

Lo atractivo generalmente coincide con los rasgos propios de la juventud y la niñez: contornos convexos lisos y simétricos y una textura y un tono de piel uniforme y homogéneo. Ya en el 3.500 a.c. en el papiro de Ebers, se describen fórmulas cosméticas y algunos trasplantes hísticos. La civilización egipcia, tan adelantada para su época, plasmó también sus conocimientos médicos en el papiro de Edwin Smith (2.200 a. de C.), en el que se describen intervenciones quirúrgicas y el tratamiento de lesiones traumáticas y alteraciones faciales. Los egipcios establecieron las proporciones de la figura humana de forma empírica, utilizando como unidad de medida segmentos<sup>5</sup>.

Grecia fue la civilización de la estética basada principalmente en la armonía, la simetría y la belleza. La preocupación de los escultores, médicos, entrenadores y filósofos griegos por encontrar una medida o canon de la proporción que aunara estética y funcionalidad, queda plasmada en las palabras de Aristóteles en De Poética<sup>6</sup> *“para ser bella, una criatura viviente y cualquier objeto compuesto de partes, no sólo debe tener cierto orden en su estructura sino también una magnífica medida”*

Los primeros tratados de cosmética y belleza aparecieron en Francia e Italia durante los siglos XV y XVI. En 1573, en París se publica el libro *“instrucciones para las damas jóvenes”* y en Italia el libro de Catalina de Sforza *“Experimentos”*, en el que existe un variado conjunto de recetas de cosmética y perfumería y escritos sobre maquillaje para corregir defectos de la cara y el cuerpo.

Leonardo da Vinci dedicó una buena parte de su *tratado de pintura* a expresar las proporciones más armónicas entre todas las partes del cuerpo con el *hombre de Vitruvio*.

Con el desarrollo de la imprenta aparecieron diversas descripciones de la belleza y de la estética. La cara (especialmente la boca, los labios y el mentón) fue vinculada más tarde con los rasgos del carácter.

Durante los primeros años del siglo XVI, Firenzuola describe en sus libros el perfil femenino que considera correcto, afirmando que cuando la boca está cerrada, los labios deben juntarse de manera que el labio inferior no se proyecte más que el superior ni tampoco lo contrario, debiendo formar un ángulo obtuso.

Hasta bien avanzado el siglo XIX y a pesar del enorme desarrollo de las técnicas reconstructivas y estéticas, casi ningún cirujano se dedicó exclusivamente al campo de la estética ya que se consideraba que no era prioritario y que no estaba destinado a salvar vidas.

Posteriormente, tanto el perfeccionamiento de las técnicas reconstructivas como el descenso de los riesgos quirúrgicos que ofrecía la anestesia y la técnica estéril desarrollada por Lister, favorecieron la aplicación de procedimientos plásticos para mejorar el aspecto de las estructuras faciales, aunque estas no hubieran sido heridas o mutiladas.

### 1.1 La Belleza en el Siglo XX.

El periodo que comprende la I Guerra Mundial es considerado el punto crucial porque es cuando comienza a reconocerse la importancia de lo que hoy consideramos Cirugía Plástica y de lo que será después la Medicina y Cirugía Estética. Debido al gran número de soldados víctimas de la guerra con heridas de proyectiles que desfiguraron sus rostros se inició la formación de centros especializados en la reconstrucción de heridos tanto en Europa como en Estados Unidos.

A comienzos del siglo XX la revolución económica, industrial y artística procedente de Inglaterra modifica las condiciones de vida a una velocidad sin precedentes. La belleza de la mujer, su manera de seducir y el arte de realizarse evolucionará al mismo ritmo.

Gracias a la búsqueda de la belleza, con mujeres como Elizabeth Arden y Helena Rubinstein, que utilizan los progresos de la química para adaptarlos a la cosmética, los cuidados del cuerpo, de la cara y del cabello, se inicia una revolución imparable, que llegará hasta nuestros días.

Con la II Guerra Mundial y sus horrores, el tratamiento de las heridas se amplía notablemente y deja de estar limitada a la reconstrucción casi exclusivamente maxilofacial, aplicándose técnicas de trasplantes de tejidos, colgajos, injertos, etc... En España la Guerra Civil de 1936-1939 produjo una gran demanda de reconstrucciones estéticas.

De este modo, la belleza está también asociada a los conflictos bélicos. La industria de Hollywood, publicita la imagen de las esforzadas enfermeras y mujeres que sufren con los soldados. Helena Rubinstein recibe el apoyo del presidente Roosevelt, quien afirma que embellecerse forma parte del sacrificio que exigen las guerras<sup>7</sup>.

En los años 50, las marcas de cosméticos dedican grandes inversiones en la promoción de sus productos. El rostro de modo, se caracteriza por tener una

palidez obtenida con el maquillaje, en la que los rasgos faciales se dibujan. Este modelo pervive hasta el final de la década, en la que poco a poco se va modificando hacia el prototipo que encarna Marilyn Monroe, una imagen natural, con un complejo maquillaje, en la que el carmín rojo cubierto de vaselina, logra dar voluptuosidad a la boca. Después de este periodo fructífero de fortalecimiento de la cosmética, gracias en parte a la innovación, el final de la década de los 70, vendrá marcado por la democratización de la cirugía estética y el inicio de las técnicas no invasivas que constituirán la base de la Medicina Estética actual. Llegan al mercado el colágeno y la silicona como técnicas determinantes en la modificación del volumen labial, y la atenuación de los signos del envejecimiento, en tanto que en el mundo de la moda se busca la imagen de una belleza saludable y deportiva.

La belleza y la estética son una necesidad de primer orden, en el mundo actual tan competitivo que exige permanentemente, una presencia agradable, en una sociedad donde las mayores expectativas de vida, proporcionan una gran masa de población, susceptible a los cuidados de belleza (tratamiento de la flacidez, eliminación de las arrugas, prevención del envejecimiento...).

Se conoce también de modo real, la relación entre estética y salud, que ha desarrollado el concepto de “vida sana”. Con la introducción de técnicas y productos médicos, se hace necesario el desarrollo de una rama de la Medicina especializada en la aplicación de cuidados de estética, belleza y promoción de la salud<sup>8</sup>, que constituye la base de la Medicina Estética actual.

El número de intervenciones en Medicina y Cirugía Estética se multiplican. Se ponen de moda las bocas de los años 80-90, extraordinariamente carnosas gracias al colágeno y a la silicona. Con el tiempo se ha demostrado que los resultados muchas veces han sido excesivos y como veremos en el capítulo de efectos adversos de los materiales de relleno, trajo consigo la aparición de problemas difíciles de solucionar.

Otro importante acontecimiento de las últimas décadas del siglo XX, es la incorporación del hombre tanto al mercado de la cosmética como de forma lenta pero imparable al de la Medicina y la Cirugía Estética.

### 1. 2 Concepto actual de Belleza

Actualmente la belleza física ha cobrado tal relevancia en la cultura occidental, que muchas personas consideran el aspecto físico un factor capital en sus vidas. Aspectos como la propia aceptación y su incidencia en la autoestima son considerados cada vez más importantes en el proceso de adaptación social. Una percepción (dismorfofobias).negativa del aspecto, puede derivar en patologías (dismorfias y dismorfofobias).

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

La mayoría de los autores coinciden en reconocer que la estética facial es difícil de definir. En los últimos años parece existir cierta tendencia a seguir una serie de cánones estéticos que provienen principalmente de los países occidentales más desarrollados. Las sociedades actuales son, en general, multirraciales. Esta circunstancia explica que actualmente se impongan nuevos modelos faciales y diferentes criterios de belleza.

Es también evidente que la gente prefiere las caras balanceadas y simétricas, a las asimétricas. La armonía y la proporcionalidad facial son claves en una estética facial aceptable. El rostro bello y atractivo de hoy es aquel que presenta los siguientes rasgos: cara en forma de óvalo, no redondeada, con labios prominentes, pómulos elevados y barbilla marcada. Se prefieren hombres con perfiles rectos y mujeres con perfiles ligeramente convexos.

Las técnicas médicas, cosméticas y quirúrgicas, se perfeccionan. Se busca lograr la belleza, basándose en conceptos de “atractivo”, “antropometría facial”, y en el análisis de las diferentes estructuras que componen el cuerpo humano, aunando arte, ciencia y belleza.

La belleza, basada en un concepto de salud, es un bien social, y por lo tanto es beneficiosa para todos. Por otra parte, no hay que olvidar la “belleza étnica” que supone un nuevo reto, en el conocimiento de diferentes tipos de piel, que precisan técnicas, cuidados y productos diferentes.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

---

*“La anatomía es el destino”*  
(Sigmund Freud)



### 2. CONCEPTOS ANATÓMICOS

El conocimiento de la anatomía es fundamental para poder abordar mejoras en la estética facial, y tratar de paliar los cambios que produce el envejecimiento. "El envejecimiento facial según Donofrio *es una proceso evolutivo complejo en el que de forma sinérgica existen cambios en la textura y elasticidad de la piel, del tono muscular relativo y dimorfismo del tejido graso*"<sup>9</sup>.

Conocer muy bien la anatomía facial tanto estructural como funcional es imprescindible para el tratamiento con fillers, ya que por ejemplo, el plano de ubicación de los fillers varía según el producto a utilizar, el tipo de piel, y el resultado que queramos conseguir. Se distinguen tres niveles:

a) **El intradérmico**, para materiales de baja densidad como el ácido hialurónico (AH) o el colágeno y para la aplicación en labios y arrugas finas.

b) **El Subdérmico profundo** para materiales como el AH (ácido hialurónico), la hidroxiapatita cálcica (HAC), algunas concentraciones bajas de polimetilmetacrilato (PMMA)... y para aplicación en áreas móviles como el surco nasogeniano, las marcas de expresión, los labios y el dorso de las manos.

c) **El Supraperióstico** para implantar productos de mayor densidad o muy reticulados (algunos tipo de AH, HAC, PMMA... y para la aplicación en el mentón, la región malar, la línea de la mandíbula y en las técnicas de corrección nasal, voluminización, bioplastia...

Los tres planos se interrelacionan en muchos tratamientos, lo que hace más compleja la utilización de los materiales de relleno.

#### 2.1. Anatomía facial

##### 2.1.1. Estructura ósea

La *cara* es un macizo óseo situado debajo de la mitad anterior de la base del cráneo y limita con unas cavidades que están ocupadas por la mayor parte de los órganos de los sentidos<sup>10</sup>

La frente está formada por la convexidad lisa del hueso frontal. El borde inferior, redondeado, forma los arcos supraciliares a lo largo del borde superior de cada órbita, siendo más prominente en el varón adulto que en la mujer.<sup>11</sup>

El hueso cigomático determina la prominencia de las mejillas y forma junto con el hueso maxilar el borde inferior de la órbita.

La pérdida de los dientes y la reabsorción ósea que se produce con el paso del tiempo, son parte fundamental de los cambios morfológicos que acontecen en el envejecimiento facial.

### *2.1.2. Estructura muscular*

Los músculos faciales, se dividen en dos grupos: los músculos masticadores y los músculos cutáneos. Los músculos faciales, están cubiertos por el sistema muscular aponeurótico superficial SMAS.

Mitz y M. Peyronie, en 1975, sistematizaron las estructuras subyacentes a la piel de las regiones facial y cervical, agrupándolas bajo el nombre de "Sistema Músculo Aponeurótico Superficial" "S.M.A.S.". Desde esa fecha se considera bajo este nombre una estructura laminar, cuyo grosor y características macroscópica varían según regiones al igual que su constitución<sup>12</sup>.

Los músculos cutáneo faciales o mímicos, tienen una gran extensión superficial, recubriendo la mayor parte de la cabeza y cuello. La mayoría de estos músculos solo tiene un origen óseo, mientras que su inserción se realiza en partes blandas, bien en la mucosa, en las fascias o en la piel. En algunos no solo la inserción es en partes blandas, sino también el origen. Todos ellos son láminas musculares delgadas y poco robustas.

El nombre de músculos mímicos es debido a que la contracción de los mismos, produce en la cara una variación en la forma de los orificios naturales y pliegues y surcos en la piel que exteriorizan los sentimientos en un momento determinado. Con la edad se pierde progresivamente la elasticidad de la piel y muchos de los surcos se graban definitivamente en el rostro, esculpiendo la cara del individuo, es decir, dando forma a su fisonomía. Por eso en las disecciones realizadas en cadáveres, se demuestra que la implantación de materiales de relleno a nivel facial, se realiza en muchas ocasiones a nivel intramuscular al menos de forma parcial.

### *2.1.3. Sistema muscular aponeurótico superficial (SMAS)*

Se trata de una capa fibromuscular continua que cubre e interconecta los músculos de la expresión facial. El conocimiento del SMAS es imprescindible, para comprender las capas faciales de la cara. El término musculoaponeurótico fue utilizado al encontrar, aunque poco frecuentes, fibras musculares en la fascia sobre la parótida.

El SMAS, divide la grasa subcutánea en dos capas<sup>12</sup>. Contiene septos fibrosos que se extienden a través de la grasa y se unen a la dermis por encima, actuando como una red para distribuir las contracciones de la musculatura facial a la piel. La grasa sin septos se encuentra entre los músculos faciales profundos y el SMAS. Los principales vasos y nervios tienen relaciones

constantes con el SMAS dentro de cada región de la cara. Conocer estas relaciones puede ayudar a proteger estructuras claves y a delinear correctos planos de disección e inyección de fillers. La incorporación del SMAS en las técnicas modernas de rejuvenecimiento facial ha conducido a soluciones más duraderas y más anatómicas de los problemas del envejecimiento facial.

Clásicamente, el SMAS debajo del cigoma corresponde a la fascia superficial de la anatomía clásica y por lo tanto es superficial a la fascia parotídea. Se han descrito estudios clínicos <sup>13</sup> en cadáveres para apoyar su criterio de que la verdadera capa del SMAS en las mejillas incluye la fascia parotídea, la cual también describen como se continúa con el platisma hacia abajo y se extiende hasta el cigoma por arriba.

En la zona inferior de la cara, las ramas del nervio facial se encuentran profundas al SMAS e inervan los músculos faciales por sus caras inferiores. La excepción a esta regla la constituyen los músculos faciales profundos: el elevador del ángulo de la boca, el bucinador y el mentoniano, los cuales son inervados sobre sus superficies.

Los vasos y los nervios sensoriales en la zona inferior de la cara surgen igualmente profundos al SMAS y permanecen a ese nivel a excepción de sus ramas terminales. Estas estructuras, por lo tanto, se encuentran protegidas si el plano de disección o el plano de inyección es superficial al SMAS. La rama temporal del nervio facial cruza la cara superficial del arco cigomático y luego transcurre dentro del SMAS (fascia temporoparietal) hasta su entrada en el músculo frontal. En la zona superior, los vasos y nervios sensoriales provienen desde sus orígenes (agujeros óseos) y penetran al SMAS. Desde aquí transcurren dentro de su cara superficial o sobre su superficie. En la frente un plano seguro y avascular de disección puede ser localizado introduciéndose por debajo del SMAS y por encima del periostio. En este procedimiento, el daño a la rama temporal del nervio facial se puede evitar manteniéndose por debajo del SMAS y directamente sobre la fascia temporal profunda. La fascia temporal profunda consta de dos capas: superficial y profunda; el cuerpo adiposo temporal por encima del cigoma se encuentra entre ambas. Por lo tanto, un plano seguro de introducción de fillers es el paquete adiposo temporal.

### *2.1.4. Ligamentos faciales*

Existen varios ligamentos de retención en la cara, conocidos como ligamentos fasciocutáneos y osteocutáneos. Las uniones fasciocutáneas son múltiples y existen en planos faciales secuenciales. Estas uniones provienen de la dermis y se unen al SMAS subyacente. Los ligamentos osteocutáneos son los más fuertes y se encuentran entre el periostio y la piel. Contribuyen a mantener los tejidos blandos en su posición anatómica, resistiendo los cambios gravitacionales. Como estos ligamentos atenúan el descenso de la grasa facial

en el plano entre la fascia superficial y la profunda, una pérdida del soporte de los ligamentos cigomáticos, permitirá un descenso de la almohadilla grasa malar, incrementando la prominencia de los surcos naso-labiales, mientras que una pérdida del soporte del ligamento masetérico permite el descenso de la grasa hacia los bordes mandibulares, con lo que se incrementan los denominados "jowling" (caída de las mejillas). La localización de la grasa sobre la región malar, parótida y masetera, asociado a la concavidad sobre los recesos bucales anterior a los maseteros predomina en las personas jóvenes, mientras que con el envejecimiento, la grasa se sitúa más anterior e inferior, correspondiendo a la imagen de los triángulos de la belleza de vértice inferior, frente al de la vejez de vértice superior.

### 2.2. Zonas de alto riesgo y zonas de seguridad

#### 2.2.1. Características de la piel según la región facial

La elección del material de relleno a utilizar se facilita, si dividimos la piel de la cara en unidades cosméticas, separadas por líneas anatómicas frontera o de unión o de contorno.

Se denominan unidades cosméticas a regiones específicas de la cabeza, en las que la piel comparte ciertas características similares: color, textura, densidad de pelo, densidad de glándulas sebáceas y tamaño de los poros.<sup>14</sup>

La piel de la cara varía según la región facial, las que más interesan para la aplicación de los materiales de relleno son: **Región occipito-frontal**. La piel es muy gruesa en toda la extensión de la región; el tejido celular subcutáneo está atravesado por trabéculas fibrosas gruesas y resistentes.

Dejando aparte el cuero cabelludo, en el tercio superior se ubica **la frente**, su piel está surcada desde la juventud por arrugas transversales producidas por la contracción del músculo frontal, con el envejecimiento y el daño actínico, aparecen surcos de disposición vertical, la piel es muy gruesa, lisa, flexible y desprovista de pelos; el tejido celular subcutáneo está atravesado por trabéculas fibrosas gruesas y resistentes<sup>15</sup>.

El tratamiento con materiales de relleno en esta zona, es difícil en el momento actual, sigue siendo de elección la utilización de toxina botulínica para el tratamiento de arrugas frontales, pero la aplicación de materiales como el ácido hialurónico con cánula siguiendo la técnica de sol naciente descrita por el Doctor Amselem<sup>16</sup>, es una valiosa ayuda para mejorar y alargar la duración del tratamiento.

Debajo de la frente, se encuentran **la sien, la región ciliar y la región glabellar**. Estas zonas tienen peculiaridades que las hacen necesitar consideraciones especiales a la hora de corregir con fillers.

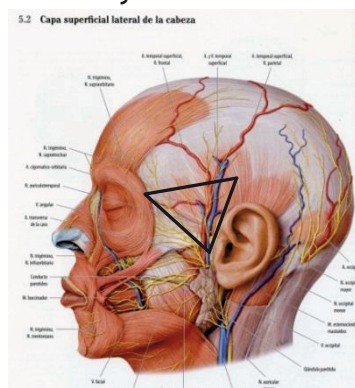
En la **sien**, la piel es muy fina, sin apenas tejido celular subcutáneo. Los materiales deben ser de baja densidad y es preferible el uso de cánula por la elevada vascularización de la zona.

En la **región ciliar**, hay que tener especial cuidado con la salida del nervio supraorbitario.

En la **glabella**, está aumentado el riesgo de necrosis, por la pobre vascularización. Se deben de usar materiales de baja densidad y extremar las precauciones para no inyectar intravascular<sup>17</sup>.

En la **región palpebral u orbitaria** está contraindicado el uso de materiales de relleno, por la dificultad que entraña y el alto riesgo de producir complicaciones.

**Región temporal.** El tejido celular subcutáneo no tiene la misma textura, siendo por delante laxo y permite el deslizamiento de la piel. Se corresponde con la llamada zona peligrosa 2 de Seckel<sup>18</sup>, en la figura I.1, podemos apreciar como la rama temporal del nervio facial emerge por debajo de la glándula parótida y se distribuye por debajo del SMAS, junto con las ramas frontales de la arteria temporal superficial. Por debajo de la capa profunda de la fascia temporal, existe una almohadilla adiposa, que debe ser el lugar de elección para conseguir con fillers, la elevación del arco cigomático.



**Figura I.1**  
Zona peligrosa 2 de Seckel.  
Modificado de Prometheus "Textos y Atlas de Anatomía", "Capa superficial lateral de la cabeza"

**Región labial.** La piel es gruesa y muy adherente a los músculos subyacentes y el tejido celular subcutáneo presenta una red linfática muy desarrollada. Los labios tienen una composición superficial compleja; cutánea, semimucosa, mucosa. No todos los materiales pueden ser usados en esta zona, ni la densidad del material será la misma en función del objetivo a conseguir.



**Figura I.2.** Corrección del pliegue infraoral con material de relleno (estudio en cadáver)

**Región mentoniana.** La piel es gruesa y adherente, a menudo con poros dilatados y da origen a linfáticos tributarios de los ganglios submentonianos y submaxilares. El tejido celular subcutáneo está atravesado por las fibras musculares que se insertan en la piel y tiene poco desarrollo. En su unión con la mejilla y el labio inferior, se forma el pliegue infraoral o pliegue de amargura. En su corrección con materiales de relleno

(Figura 1.2).es muy importante valorar la presencia de la arteria y vena facial, así como de la rama mandibular marginal del nervio facial. Hay que tener en cuenta el adelgazamiento del SMAS cerca de su inserción dentro del músculo triangular de los labios, lugar en los que disminuye la protección que ejerce sobre nervio, arteria y vena. Coincide con las zonas peligrosa 7 de Seckel. Debe abordarse o bien a nivel superficial (dermis), o a nivel hipodérmico o supraperióstico, con cánula roma.

**Region geniana.** La piel, bastante gruesa y movable, cubre el tejido celular subcutáneo. La mejilla, está delimitada por el surco o línea preauricular, surco infraorbitario, surco nasofacial, pliegue nasolabiogeniano y línea mandibular. La estructura más importante en esta zona es el nervio facial que afortunadamente discurre en un plano profundo difícilmente abordable con la utilización de materiales de relleno.

### 2.2.2. Zonas de alto riesgo y zonas neutras.

Dada la importancia de las estructuras que atraviesan el espesor de la cara, vasos, nervios faciales y el conducto excretor de la Glándula Parótida, conducto de Stenon, se han definido zonas de alto riesgo que se deben evitar, las principales son:

Localización del agujero infraorbitario: para localizar el agujero infraorbitario empleamos la técnica de Finochietto y Durante Avellanal. Se traza una línea horizontal en ambos rebordes orbitarios inferiores. A éste área se le corta con una vertical que, partiendo de la pupila, coincida con el eje del segundo premolar. Sobre esta línea se encuentran también los agujeros supraorbitario y mentoniano. El agujero infraorbitario queda a 6 milímetros por debajo del reborde orbitario.

Localización del conducto excretor de la Glándula Parótida.

El conducto excretor de la glándula parótida, o conducto de Stenon se dirige oblicuamente hacia arriba y adelante, unos 15 o 20 milímetros debajo del arco cigomático, discurriendo superficial al músculo masetero, por debajo de la arteria transversa de la cara y acompañada por varias ramas divisorias del nervio facial. Al llegar al borde anterior del masetero, rodea a este borde y a la bolsa adiposa de Bichat para alcanzar al músculo buccinador, al cual atraviesa a la altura del segundo molar superior, para desembocar en el vestíbulo bucal.

Las zonas neutras o de menor riesgo, son el triángulo de Friteau y el trapecio de Ginestet en la región geniana, el cuadrilátero de Poggiolini y el triángulo de Finochietto-Ziarah en la celda submaxilar, y el triángulo de Ginestet en la región submentoniana. Las zonas de alto riesgo son el cuadrilátero de Poggiolini y la zona de alto riesgo de Finochietto, modificada por Ziarah<sup>19</sup>.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Los detalles de dichas zonas se ven en las siguientes imágenes (Figura I.3, I.4, I.5 I.6).

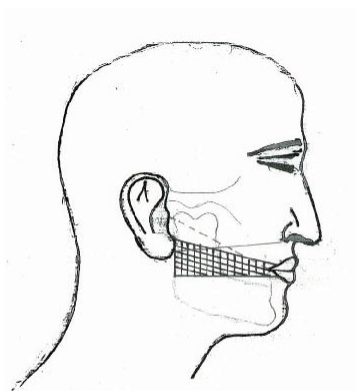


Figura I.3 Triángulo de Friteau

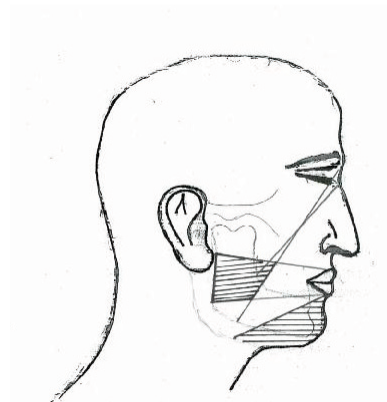


Figura I.4 Trapecio y triángulo de Ginestet

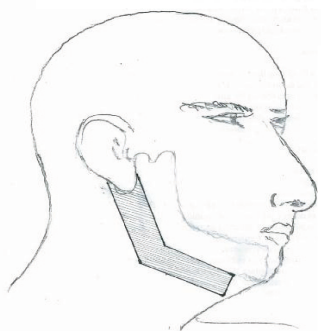


Figura I.5 Cuadrilátero de Poggiolini

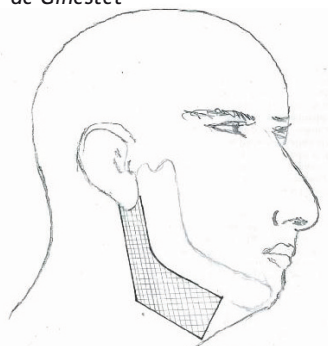


Figura I.6 Zona de alto riesgo de Finochietto, modificada por Ziarah



## Efectos secundarios de los implantes tisulares

*“No hay belleza sin algo extraño  
en sus proporciones”.*  
Francis Bacon



### 3. CONCEPTOS DE ARMONÍA FACIAL

Antes de realizar un tratamiento con materiales de relleno, es imprescindible valorar la armonía de la cara del sujeto a quien va a implantarse. Hay que tener en cuenta que en general la estética va asociada a la proporcionalidad y a la armonía, siendo considerado lo desproporcionado como antiestético, en consecuencia, los rasgos faciales desproporcionados y asimétricos son considerados antiestéticos; mientras que los proporcionados son aceptables, aunque no siempre sean bellos.

Diferentes autores, como Boos<sup>20</sup> y Czarnecki<sup>21</sup>, consideran que el patrón de belleza cambia continuamente, y es el resultado de la percepción de las personas y las sociedades formadas por estas, por lo que está íntimamente relacionado con la cultura, etnia y patrón socio-económico de cada observador.

Las sociedades actuales son, en general, multirraciales, razón por la cual actualmente se imponen nuevos modelos faciales y diferentes criterios de belleza. Se ha demostrado que el público en general prefiere los perfiles convexos y protruidos que aportan al sujeto un aspecto más juvenil. Los perfiles retrusivos, por otro lado, confieren una apariencia de senilidad precoz.

El rostro bello y atractivo de hoy es aquel que presenta: una cara ovalada, con pómulos y barbilla claros y marcados, labios prominentes y entreabiertos, dentadura grande y vistosa. Además, es necesario a la hora de evaluar estéticamente una cara, tener en cuenta que las normas de estética facial varían según la raza o etnia, así como con la edad o el sexo del individuo.

El mentón debe estar en la misma línea que el labio superior e inferior y en el hombre suele ser más prominente que en las mujeres. Se prefiere un ángulo mentolabial más marcado en los hombres que en las mujeres, así como narices menos prominentes en las mujeres que en los hombres y el ángulo nasolabial más obtuso en hombres que en mujeres.

Todos estos rasgos pueden ser modificados con las técnicas de bioplastia utilizando materiales de relleno.

#### 3.1. Análisis antropométrico previo a la utilización de implantes

Desde el punto de vista clínico actual, es imprescindible tener unas ciertas normas (metodología básica), para poder realizar un buen análisis facial, previo a la utilización de un material de relleno.

Cada médico, establece sus propios criterios y parámetros, así como sus formas de medidas para lograr balancear y hacer simétricas sus correcciones.

Existen múltiples trabajos, sobre cómo obtener técnicas que nos permitan analizar la cara. Idealmente la técnica que escojamos, debe permitir una evaluación completa de la cara y sus diferentes subunidades para determinar la armonía facial total., respetando los patrones de sexo, raza, edad...Nosotros seguiremos al profesor Nacul<sup>22</sup>, de una forma simplificada. Lo importante es seguir siempre un método que nos permita abordar a los pacientes con los mejores resultados.

La posición natural de la cabeza, se obtiene con el plano horizontal de Frankfurt: (línea imaginaria que une el punto central del meato auditivo externo, coincidente al esqueleto óseo, al reborde orbitario inferior) paralelo al suelo, con el paciente colocado delante de un espejo, mirando el reflejo de sus ojos, con la mandíbula y el labio relajados.

Existen en la actualidad programas informáticos como el Software Antropometer<sup>23</sup> para el cálculo de distancias y proporciones faciales del ser humano, considerando los distintos puntos representativos de la cara.

### **3.2.Puntos clave antes de realizar un tratamiento de remodelación facial con materiales de relleno**

#### *3.2.1. Evaluación frontal*

Para explorar las *simetrías* derecha-izquierda, trazamos una “línea vertical verdadera” (plano sagital medio), que cruce perpendicular a la línea bipupilar. Deben observarse las posiciones de los puntos de tejido blando: glabella, puente nasal, punta de la nariz, filtro, estomio y mentón (Figura 1.7).

La altura se puede medir de diferentes maneras, la más sencilla, es considerar la distancia entre glabella y mentón y dividir la cara en tercios: El tercio superior, está limitado por la línea de implantación de pelo y la glabella. El tercio medio, tiene como límites la glabella, y el punto subnasal, y el inferior se encuentra entre el punto subnasal y el mentón. En una cara equilibrada, estos tercios deben ser iguales.

En cuanto a la largura facial, debe estar en relación con la distancia entre los dos puntos más externos de las prominencias malares.

La proporción entre la anchura y largo facial, define los diferentes biotipos existentes, con dos formas extremas: Dolicocefalos (cabeza larga y estrecha) y braquicefalos (cabeza, ancha, corta y globular), y ancho aproximados). Es evidente, que puede haber belleza y armonía en todos.



Figura 1.7  
Evaluación frontal de la cara.

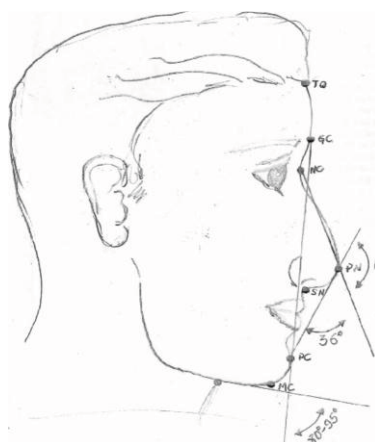


Figura 1.8  
Ángulos faciales, modificada de  
Nacul

### 3.2.2. Evaluación del perfil facial

Existen muchos autores, que han definido cuales son los ángulos, que deben producirse para lograr caras armónicas. En la figura 1.8 se definen aquellas líneas y ángulos que nos ayudan a saber qué aspectos tenemos que corregir para mejorar una cara.

### 3.2.3. Exploración

Se realiza con el paciente de pie o sentado. Nunca tumbado. Debe coincidir el plano de Frankfurt con la horizontal. La cara debe explorarse primero de forma global, con la boca cerrada y después abierta y luego por tercios, superior, medio e inferior siendo los puntos de referencia el tríquion, la glabella, el subnasal y mentón. Conviene tener un espejo en el que el paciente pueda tener la misma imagen que el médico, para poder evidenciar los inestetismos.

La exploración debe hacerse también de forma dinámica, para evaluar arrugas de expresión y asimetrías. Así se puede determinar la biotipología facial y la razón edad biológica versus edad cronológica. Se debe evaluar la sonrisa, de frente, perfil a 45 y 90 grados con los cabellos recogidos.

Después de la exploración visual, debe procederse a una palpación rigurosa, observando la características cutáneas, y buscando posibles implantes anteriores, nódulos...



## Efectos secundarios de los implantes tisulares

---

*“Con veinte años todos tienen el rostro  
que Dios les ha dado;  
con cuarenta, el rostro que  
les ha dado la vida,  
y con sesenta, el que se merecen”.*  
Albert Schweitzer



### 4. ENVEJECIMIENTO FACIAL

Una de las principales indicaciones para la utilización de fillers es corregir los signos del envejecimiento. El envejecimiento o senescencia es el conjunto de modificaciones morfológicas y fisiológicas que aparecen como consecuencia de la acción del tiempo sobre los seres vivos que supone una disminución de la capacidad de adaptación en cada uno de los órganos, aparatos y sistemas, así como de la capacidad de respuesta a los agentes lesivos (noxas) que inciden en el individuo.

Es un proceso que afecta a órganos y tejidos de forma distinta en cada individuo. Existe una carga genética, también influida por factores ambientales.

El envejecimiento cutáneo es el proceso más visible del progresivo deterioro del organismo. Cada individuo tiene capacidad para influir en la velocidad con la que su piel envejece controlando la exposición al sol, la alimentación, la bebida, el tabaco... Se define el envejecimiento cutáneo, como una serie de cambios histológicos y clínicos que afectan al recambio celular epidérmico, al grosor y celularidad de la dermis, al funcionamiento de las glándulas sebáceas y sudoríparas, a la termorregulación e incluso a la respuesta inmunológica y homeostasis epidérmica. La razón fundamental para que esto tenga lugar, es la disminución del contenido de colágeno en la piel, así como un aumento en la rigidez del mismo, la disminución de la solubilidad y el aumento de su resistencia a expensas de una menor degradación enzimática.

Con microscopía óptica se observa adelgazamiento de la epidermis y del estrato córneo. Así mismo, existe un mayor distanciamiento entre las papilas dérmicas y un aplanamiento de la unión dermoepidérmica.

Como afirma Donofrio<sup>24</sup> el envejecimiento es un proceso dinámico, en el que se afectan todas las estructuras faciales: piel, grasa y músculos, dando lugar a las diferentes manifestaciones clínicas.

En el envejecimiento hay pérdida progresiva del espesor de la masa ósea. Los huesos que están involucrados en generar movimiento y fuerzas de tensión o resistencia son los que más pérdida de volumen presentan. El desgaste de los huesos maxilares, que aportan en gran parte la proyección de las mejillas, ocasiona el aplanamiento de los pómulos dando pérdida de soporte al párpado inferior con un efecto visual de “descolgamiento” del párpado exponiendo más el globo ocular y también produce una pérdida de las relaciones armónicas con el resto de las estructuras faciales, causando un efecto visual de frente pronunciada, nariz grande y mandíbula protruida. Con el paso del tiempo, la reabsorción ósea puede provocar un descenso del volumen facial y el estiramiento gravitacional de las estructuras cartilaginosas como, por ejemplo, la caída de la punta de la nariz<sup>25</sup>.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Los músculos dérmicos faciales sufren procesos diferentes dependiendo de su función y localización. Los músculos involucrados en los gestos más frecuentes sufren un cambio de hipertrofia o crecimiento y se hacen muy fuertes (como los músculos que elevan las cejas, que descienden la frente, que fruncen el ceño, que levantan la raíz de la nariz, que cierran con fuerza los párpados, que nos ayudan a besar, soplar o silbar) o los que le dan movimiento al mentón. Estos sitios de hipertrofia muscular coinciden con los sitios de arrugas más profundas y marcadas ya que son su causa de aparición<sup>26</sup>.

Otros músculos dérmicos que no se usan con tanta frecuencia, al igual que la mayoría de los músculos profundos, sufren “atrofia”, lo que se traduce en disminución del volumen de los tejidos blandos de la cara dando la apariencia visual de una cara cansada, delgada y envejecida.

En el envejecimiento, se produce una pérdida de grasa y estructuras subcutáneas a nivel retrociliar, bolsa de Bichat y temporal. A nivel palpebral se pueden poner de manifiesto bolsas de grasa, tanto a nivel de párpado superior como inferior. Hay incremento de grasa en el cuello y la papada. Para muchos autores, “tener un rostro joven es cuestión de grasa”<sup>27</sup>.

Dumont<sup>28</sup> y sus colaboradores, trabajaron con cadáveres frescos, para hacer una sistematización de las modificaciones en la grasa facial ligadas a los cambios ponderales y del envejecimiento. Concluyeron que en el caso del envejecimiento, las modificaciones posicionales de la grasa, se deben fundamentalmente a la atrofia y a la ptosis progresiva de la capa subfacial situada bajo el SMAS. La grasa profunda, parece ser menos sensible a los cambios ponderales, que a las modificaciones estructurales que se producen en el envejecimiento.

Pessa y sus colaboradores, presentaron en la revista 'Plastic and Reconstructive Surgery',<sup>29</sup> el trabajo que realizaron con 14 cadáveres a los que diseccionaron y aplicaron una tinción para identificar diferentes compartimentos de grasa en la cara. Después de localizar la grasa profunda de la mejilla, los cirujanos decidieron rellenarlo, y comprobaron que aumentar este compartimento "recrea una mejilla joven" al disminuir los pliegues nasolabiales borrar las bolsas de los ojos, restaurar la proyección hacia delante de la mejilla y mejorar el aspecto de la región malar (pómulos).

La idea de restaurar el volumen facial, ha supuesto una importante contribución a la mejora en los tratamientos que realizamos con materiales de relleno.



Figura 1.9  
Implante, ácido hialurónico a nivel de  
grasa profunda en cadaver

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

En el estudio realizado en cadáveres bajo la dirección del profesor Lancho de la Universidad de Córdoba (Anexo VIII) se pudo comprobar el rejuvenecimiento de la mejilla al inyectar ácido hialurónico. Figura I.9.

En la piel envejecida, los fibroblastos colapsados producen niveles bajos de colágeno y altos de enzimas degradantes del mismo. Este desbalance acelera el proceso de envejecimiento en un ciclo degenerativo que se auto perpetúa indefinidamente. Los tratamientos anti envejecimiento clínicamente probados tales como el ácido retinoico tópico, el láser regenerativo de dióxido de carbono, y las inyecciones intradérmicas de ácido hialurónico en mallado estimulan la producción de colágeno nuevo, no alterado. La unión de los fibroblastos a este nuevo colágeno favorece la elasticidad, rebalanza la producción de colágeno y su degradación y de esta forma se entelentece el proceso de envejecimiento<sup>30</sup>.

Una de las señales más evidentes del envejecimiento, y que podemos corregir y paliar, es la presencia de arrugas. Hay varios tipos de arrugas, destacándose las genéticas, las debidas al envejecimiento intrínseco, las debidas al daño foto inducido (envejecimiento extrínseco) y las gravitatorias.

Con los diferentes materiales de relleno, actuamos fundamentalmente sobre las modificaciones de volumen, pero algunos como el ácido hialurónico han demostrado que tienen también una acción hidratante y antirradicales libres que mejoran también los cambios debido a factores hormonales y al fotoenvejecimiento.<sup>31,32</sup>

### 4.1. Factores de crecimiento y técnicas de bioestimulación cutánea

En la actualidad se postula sobre la posibilidad de mejorar y prolongar los resultados de los materiales de relleno, incorporando factores de crecimiento autólogos, a los materiales de relleno, incluso fabricar materiales de relleno con polvo de materiales cerámicos suspendidos en Plasma rico en plaquetas con Factores de Crecimiento (PRPGF). Fig. I.9 También se está utilizando Plasma rico en plaquetas (PRP) en forma de coágulo de fibrina<sup>33</sup>, como material de relleno. Figura I.10, o junto a grasa autóloga (Fig I.11). Estamos ante un nuevo reto, que formará parte de las técnicas de la medicina regenerativa, y poco a poco van publicándose trabajos como los de Redaelli<sup>34</sup> que confirman estas experiencias.



Fig. I.10. PRPGF e Hidroxiapatita cálcica



Fig. I.11. implante de grasa con PRPGF

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Los factores de crecimiento son pequeños fragmentos proteicos del grupo de las citoquinas que a través de receptores de membrana estimulan la migración y diferenciación celular.

El nombre de estas citoquinas deriva de sus efectos estimuladores sobre la proliferación celular y la síntesis de ADN in vitro.

Pueden inducir una determinada respuesta biológica en función de su concentración local, la situación de la célula diana sobre la que actúan, la afinidad de los receptores y la presencia en el medio de otras citoquinas con las que interactúa de modo sinérgico o antagónico.

Es de especial interés en antienvjecimiento el Factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el Factor de crecimiento del fibroblasto (FGF).

El EGF como el resto de los factores de crecimiento hasta ahora conocidos, tiene una gran importancia en la fisiología celular, tanto en sus funciones madurativas, como metabólicas, como de reparación. En la piel hay receptores de EGF, en la dermis, epidermis y pelo. La respuesta celular no solo es mitogénica (proliferación de fibroblastos y queratinocitos) sino que también hay una respuesta no mitogénica que favorece la síntesis de colágeno y matriz.

Intercelular y la formación de ácido hialurónico. Actúan, también, sobre la superóxido dismutasa teniendo en consecuencia, acción antioxidante, de aquí que sea utilizado en el tratamiento del envejecimiento cutáneo.

El EGF, puede obtenerse heterólogo por cultivo en levaduras y de esta forma, puede aplicarse tópicamente en vehículos específicos (cosméticos, soluciones para ionización, apósitos...) <sup>35</sup> o autólogo, en plasma del propio sujeto (PRP) y aplicarse después tópicamente en forma de coágulo o pulverización o vía intradérmica con técnicas de mesoterapia.

El EGF autólogo, puede obtenerse se en consulta o en laboratorio, mediante la extracción de 20-30 cc de sangre del paciente, la centrifugación y la separación de la fracción de plasma rico en plaquetas (PRP), método diseñado por el Doctor Anitua <sup>36</sup>.

En ambos casos, previa a la mesoterapia, se activará la cascada de coagulación con cloruro cálcico para la consiguiente liberación de los factores contenidos en las plaquetas. A partir de dicha activación dispondremos de un tiempo entre 5 y 8 minutos para la inyección intradérmica <sup>37</sup>.

### 4.2. Grado de envejecimiento

Existen varias herramientas para la evaluación del grado de envejecimiento que facilitan la protocolización de los tratamientos para prevenir, paliar y si es posible corregir sus signos y síntomas.

Hay que reseñar que en los resultados de la encuesta que para la realización de esta tesis he realizado, la mayoría de los encuestados, manifiestan que la clasificación que usan generalmente para estandarizar el grado de envejecimiento de una persona, es la clasificación de Glogau,(tabla I.1) aunque tiene algunos inconvenientes, como el de incluir como signo el maquillaje.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

DAÑO	DESCRIPCION	CARACTERISTICAS
<b>Tipo I Leve</b>	<b>Sin arrugas</b>	Foto envejecimiento temprano Cambios pigmentarios medios Sin queratosis Mínimas arrugas Edad del paciente entre 20 y 30 años Sin maquillaje o al mínimo Mínimo acné cicatrizando
<b>Tipo II Moderado</b>	<b>Arrugas con movimiento</b>	Foto envejecimiento temprano a moderado Léntigos seniles visibles tempranamente. Queratosis palpable pero no visible Comienzan a aparecer líneas paralelas a la sonrisa Edad del paciente entre 30 y 40 años Uso de algo de base. Cicatrices de acné medias
<b>Tipo III Avanzado</b>	<b>Arrugas en reposo</b>	Foto envejecimiento avanzado Obvia discromía, telangiectasias Queratosis visible Arrugas visibles aun sin movimiento Edad del paciente 50 años o más Uso de base compacta Presencia de cicatrices de acné que el maquillaje no cubre
<b>Tipo IV Severo</b>	<b>Solo arrugas</b>	Severo foto envejecimiento Lesiones malignas de piel tempranas Arrugas a través de toda la cara No hay zonas de piel normal Edad del paciente entre 60 ó 70 años El maquillaje no puede usarse. Se pone seco y cae en piezas Severas cicatrices de acné

Tabla I.1. Clasificación de Glogau grado de envejecimiento

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

La última clasificación, que ha sido validada y publicada es la escala Merz<sup>38</sup>, pensada sobre todo para uso en clínica y para valorar los tratamientos realizados fundamentalmente con materiales de relleno.

Cuantifica los cambios producidos por la edad en la cara y las manos utilizando una escala de graduación con 5 puntos foto numéricos. Se basan en una fotografía simulada por ordenador del mismo paciente, centrada en cambios anatómicos específicos provocados por el envejecimiento en las áreas.

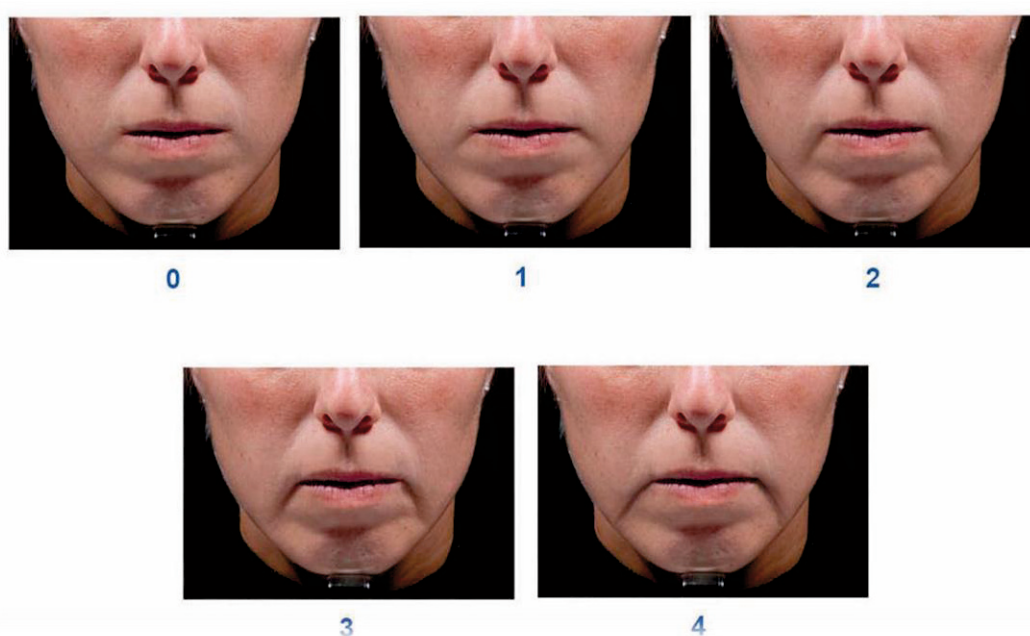


Figura I.12. Escalas Merz Escala graduada validada de líneas de marioneta

Permiten, estandarizar la comunicación del médico sobre las transformaciones en la anatomía y la piel ocasionadas por el envejecimiento, tanto en publicaciones, como con otros médicos y con los pacientes.

### 4.3. Posicionamiento de los materiales de relleno en los programas de tratamiento del envejecimiento facial en el campo de la Medicina estética.

Hemos visto que las indicaciones de la utilización de los materiales de relleno, son muy numerosas en lo referente a la prevención y tratamiento el envejecimiento facial (Fig I.13). Dichos materiales han de ser incluirlos también en las modificaciones de la morfología natural o post traumática y en el tratamiento de las cicatrices.

Después de una correcta evaluación del paciente, podremos escoger el tratamiento y producto, que solo o junto a otras técnicas obtendrán el resultado deseado. Es necesario establecer un plan personalizado en el que el paciente se implique en la toma de decisiones.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

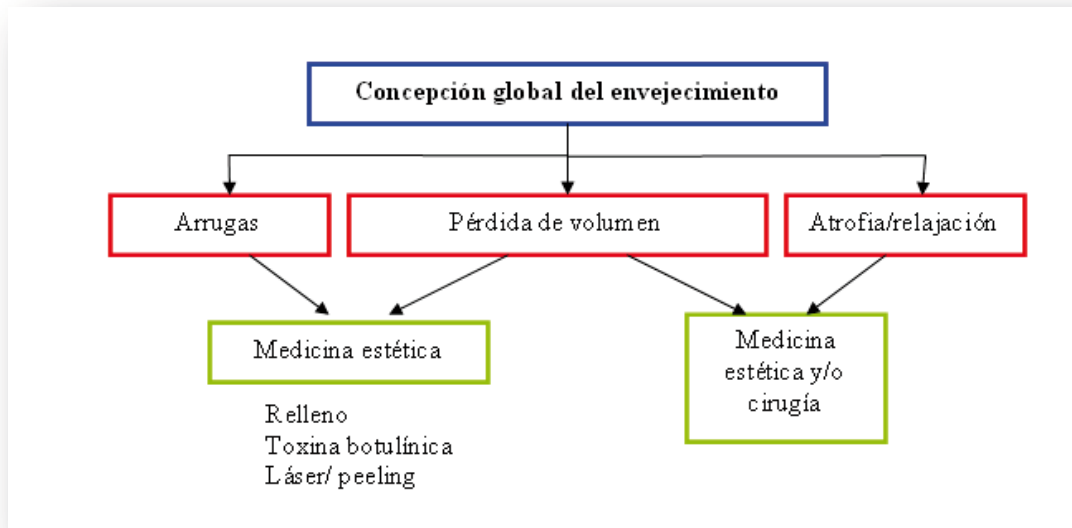


Figura 1.13 Posicionamiento de los materiales de relleno en el abordaje del envejecimiento facial modificada de Guiraud<sup>51</sup>. "L'Art du comblement et de la volumétrie en esthétique.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

*“No te he hecho ni celeste ni terrestre... ni mortal ni inmortal,  
a fin de que tu mismo, cual hábil escultor remates tu propia forma”*

Juan Pico de la Mirándola.

Orate de hominis dignitatis SXVI



### 5. IMPLANTES TISULARES (FILLERS): ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

#### 5.1. Historia de los materiales de relleno inyectables a nivel facial

Los materiales de relleno se han empleado para la reposición de volúmenes con fines tanto reconstructivos como estéticos. El primer caso documentado en el que se hace referencia a la utilización de un material con fines reconstructivos, corresponde a la implantación por Falopio en 1600, de una placa de oro para reparar un defecto craneal.

La historia de los materiales de relleno inyectables, tal como se realizan en nuestros días, data de los últimos años del 1800, poco después de la invención de la jeringa, ya que de no existir la tecnología apropiada sería imposible su aplicación.

La aguja hueca fue inventada en 1844 por el médico irlandés Francis Rynd (1811-1861), que la utilizó para tratar las neuralgias por vía subcutánea. En 1853 el cirujano francés Charles Pravaz (1811-1853), simultáneamente con el médico escocés Alexander Wood (1817-1884) desarrollaron la primera aguja hipodérmica<sup>39</sup>.



El primer material de relleno inyectable fue la parafina, descubierta en 1830, por un químico alemán, el barón Karl Ludwig Von Reichenbach (1788-1869), quien describió un material creado por la destilación seca del alquitrán de la madera del haya. A este material por ser poco reactivo lo denominó parafina del latín *parum* (apenas) *affinis* “falta de afinidad” o “falta de reactividad”.

Figura I.14 Jeringa de Pravaz

Roberto Gersuny, fue el primero en inyectar la parafina para obtener resultados cosméticos. Inyectó el aceite mineral (parafina líquida) para crear una prótesis testicular en un paciente con epididimitis tuberculosa que había sido tratado mediante castración. En 1875, la Cheesborough Company produjo el petrolato, una combinación de la parafina sólida y líquida, denominada comercialmente como vaselina. Gersuny experimentó con

diversas combinaciones de la parafina con la vaselina y el aceite de oliva. Debido al punto de fusión a 40°C de la vaselina, podía ser licuada calentándola e inyectada en el cuerpo, con la particularidad de que se endurecía rápidamente una vez inyectada. Él advirtió a otros médicos que inyectaran solamente la parafina estéril y utilizaran cantidades pequeñas en cada inyección. El uso de la parafina mediante esta técnica fue muy bien acogido por la comunidad médica; pasó a constituir el tratamiento de elección para el aumento nasal. Gersuny introdujo el uso de inyecciones de parafina subcutánea como método de aumento de volumen mamario. Sin embargo, los resultados no fueron los esperados ya que entre los 3 y 8 años posteriores se describieron ulceraciones y fístulas mamarias así como embolismos retinales, pulmonares y cerebrales, parafinomas y poliartritis crónica como procesos secundarios a esta técnica<sup>40</sup>.

Otros efectos secundarios asociados a las inyecciones de la parafina descritos en 1911 por Kolle fueron las inflamaciones, la infección, la embolia, y la aparición de placas amarillentas en la piel en la zona de inyección. En años posteriores, el parafinoma se utiliza como término para describir la reacción granulomatosa producida como reacción a la presencia del cuerpo extraño que resultaba de la inyección de parafina.

El Dr. Maliniac en 1940 advierte en su libro “Cirugía Plástica y Estética” los estragos que estaba provocando: “la región se hincha y se forma una lupia dura debajo de la piel inflamada y dolorosa pudiendo extenderse a toda la cara, quedando visiblemente desfigurada”.

Tanto en Europa como en EE.UU. la utilización de parafina se abandonó antes de 1920., aunque en Asia siguió hasta los años 60. Los soldados estadounidenses que llegaron a Japón durante la II Guerra Mundial se sorprendieron de la falta de arrugas en la piel de las mujeres niponas, quienes se inyectaban diferentes tipos de aceites y siliconas. Gracias a esta experiencia, a partir de los años 50, su uso se populariza en EE.UU. y posteriormente en el resto del mundo. Desde entonces se busca el material de relleno ideal para eliminar los efectos del paso del tiempo en la piel.

### 5.2. Los implantes tisulares en la actualidad

La búsqueda de materiales seguros hizo que se siguiera investigando en este campo. La aparición de materiales implantables mediante inyección (colágeno bovino 1970), de acción temporal y efectos reversibles, supusieron una revolución en el campo de la medicina estética que sigue desarrollándose día tras día. La corta durabilidad, y la necesidad de pruebas cutáneas, condujeron al desarrollo y experimentación de otros productos en Europa y Asia, que fueron consolidándose a partir de la década de los 90.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

En la sociedad actual, la demanda de tratamientos de acción inmediata, y que requieran poco tiempo de realización, se ha revelado como el factor determinante, lo que ha condicionado que los materiales de relleno tisular no requieran test previos de sensibilidad y que su aplicación sea de mayor duración que la del colágeno.



Figura I.15 Ácido Hialurónico

Para satisfacer estos requisitos surgió el ácido hialurónico, que forma parte de la matriz extracelular de una gran variedad de tejidos finos del organismo siendo su estructura idéntica en las distintas especies. Se distinguen dos procedimientos de obtención: a través de fermentados bacterianos y el procedente de animales. Los de origen animal (Hylaform<sup>R</sup>...) proporcionaron resultados cosméticos excelentes pero la prohibición de los estudios en animales y la posible sensibilización a restos proteicos hicieron que se utilice de forma casi exclusiva el ácido hialurónico de origen no animal. (Restylane<sup>R</sup>, Juvéderm<sup>R</sup>...).

Desde el 2003, cuando la FDA aprobó el uso cosmético del ácido hialurónico, este sigue siendo el material de relleno más utilizado, combinando seguridad, confiabilidad, y duración relativamente larga. Fig.1.15.

Debido al rápido desarrollo del mercado de los implantes faciales y el continuo apareamiento de nuevos productos y combinaciones, la FDA convocó un panel de expertos en noviembre de 2008<sup>41</sup> para discutir la experiencia de los resultados obtenidos con su uso.

Los resultados comunicados por las compañías fabricantes de los materiales de relleno cutáneos inyectables, fueron un total de 804 acontecimientos adversos. La mayoría ocurrió en pacientes entre 50 y 60 años, siendo lo más común los signos inflamatorios (eritema, edema y calor local), las reacciones alérgicas, infecciones, afecciones vasculares, y dolor<sup>42</sup>. El objetivo de esta reunión fue crear un panel consultivo para modificar los requisitos de etiquetado de los productos y los protocolos para la realización de pruebas de sensibilidad a los agentes inyectados.

Muchos nuevos materiales están aguardando autorización del FDA, al igual que las versiones modificadas de productos existentes (caprolactona).

En respuesta a las quejas de dolor asociado a la inyección, dentro del último año se han aprobado diferentes productos que contienen lidocaína: Eleveess<sup>R</sup>

(Artes Medical) y Prevelle Silk<sup>R</sup> (Mentor), que es, hasta la fecha, el único filler con anestésico disponible en USA. Restylane<sup>R</sup> y Juvederm<sup>R</sup>, conteniendo 0,3 % de lidocaína están disponibles en Europa, esperando la aprobación de la FDA.

Si hace tan solo una década los médicos disponíamos únicamente de unas pocas sustancias de relleno, principalmente grasa, colágeno y silicona, actualmente se dispone de una amplia variedad de productos que difieren considerablemente en propiedades físicas y comportamiento clínico, y pueden ser clasificados en base a diferentes criterios, como veremos posteriormente. En el 2009, se incorporaron los alginatos (Novabel<sup>R</sup>), que tras pocos meses de comercialización, tuvieron que ser retirados por el laboratorio productor (Merz), por el importante número de efectos adversos que han producido.

Se trata de comprender y evaluar el porqué de la aparición de los efectos adversos. Los trabajos de Alijotas y cols.<sup>43</sup> tratan de relacionarlos con factores genéticos, sus trabajos no han sido hasta la fecha corroborados.

Hay que exigir que los estudios sobre fiabilidad sean lo más amplios posible, porque aún tenemos en mente todos los efectos adversos acaecidos varios años después de la aplicación de la polialquilamida (Bioalcamid)<sup>44</sup> y que obligo a su retirada.

En España, La SEME, ha publicado una “Propuesta de protocolos de práctica clínica en la utilización de materiales de relleno”<sup>4</sup>, que recoge los aspectos más importantes a la hora de elegir y utilizar un material de relleno.

En la revisión bibliográfica realizada, se puede comprobar que existen numerosos trabajos sobre las indicaciones, ventajas y desventajas de la utilización de los diferentes fillers, así como de los posibles efectos adversos que pueden producir.

No existe consenso sobre cuál es el material ideal a utilizar ni sobre el mecanismo de aparición de algunos efectos adversos, ni sobre el tratamiento a utilizar<sup>45, 46,47</sup>. Rivkin<sup>48</sup> afirma que en nuestro arsenal de fillers, es esencial conocer estrechamente cada producto con sus beneficios y potenciales efectos adversos, para poder dar a nuestros pacientes el mejor resultado estético.

### 5.2.1. Concepto. Normativa legal

Los implantes de relleno (fillers), se definen como productos sanitarios clase III (FDA), por lo que deben reunir una serie de requisitos antes de su puesta en el mercado. Estos productos sólo pueden comercializarse 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.

Según lo previsto en el artículo 5º, punto 5, del citado Real Decreto 414/1996, *sólo podrán utilizarse en España productos sanitarios que cumplan estas disposiciones deben ser aplicados 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.*

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 en la legislación y que deben figurar en el etiquetado y el prospecto del producto, acompañado de un número de cuatro dígitos que identifica el Organismo Notificado responsable de los procedimientos de evaluación. Con fecha 1 de Septiembre de 2010, la Agencia Española del Medicamento emitió un nuevo listado (anexo I.) en el que aparece la relación de productos registrados y comercializados en el territorio español.

### 5.2.2. Clasificación de los materiales de relleno inyectables (fillers en Medicina Estética)

La clasificación de los materiales de relleno son varias atendiendo a distintas características; así se distinguen:

#### I. Por su densidad:

A- Implantes fluidos

B- Implantes no fluidos (hilos, prótesis...)

II. Por su origen: El 2% de los que usan son de origen animal, el 32% de origen bacteriano y el 50% de origen químico. Dentro de cada tipo podemos distinguir:

#### A- De origen animal y bacteriano

- **a-1. Biológicos**

- Autólogos (grasa)

- Heterólogos

- Colágeno bovino y porcino

- Ácido hialurónico (aviar)

- Alginatos

- **a-2. Biosíntesis**

- Ácido hialurónico

- Colágeno humano

- Hidroxiapatita cálcica

- Beta fosfato tricálcico

- Gel de agarosa

### B- Sintéticos

- Ácido poliláctico
- Gel de poliacrilamida
- Polialquilamida
- Poliacrilamida
- Polidimetilsiloxano
- Alcohol polivinílico
- Policaprolactona

### C- Combinados

- Microesferas:
  - polisacáridos (dextrosa más ácido hialurónico)
  - Condrotin sulfato más ácido hialurónico
- Metacrilatos:
  - PMMA más colágeno
  - HEMA(Hidroximetilmetacrilato) más ácido hialurónico

**III. Por su biodurabilidad y longevidad** (periodo de tiempo durante el cual el material queda en el organismo sin degradarse completamente); en función de la duración del beneficio cosmético, podemos establecer, **corta** (menos de 3 meses), **media** (3-12 meses), **larga** (12 -24 meses) o **muy larga** (más de 24 meses). Según su reversibilidad, pueden ser clasificados como rápidamente reversibles, lentamente degradables pero no reversibles o no biodegradables<sup>49</sup>. La experiencia confirma que la duración depende no solo del tipo de material, sino también de la localización en que se implante, cantidad implantada, edad del sujeto...

*A-Biodegradables:* Material que se disuelve en el cuerpo humano a través de procesos naturales. Algunos autores incluso los dividen a su vez en productos reabsorbibles (desaparecen del organismo antes de los 18 meses) y productos de reabsorción lenta. En resumen los productos biodegradables son:

- Ácido hialurónico
- Ácido poliláctico
- Polímeros de alcohol vinílico
- Gel de agarosa
- Hidroxiapatita cálcica
- Beta fosfato tricalcico
- Alginatos
- Dextrano
- Policaprolactona

### *B-No biodegradables: (permanentes)*

- Dimetilxilosano (silicona)
- Polimetacrilatos
- Poliacrilamida
- Polialquilamida
- Hidrogeles acrílicos

El término “relleno semipermanente” normalmente es utilizado en clasificaciones obsoletas. Ha sido eliminado por carecer de utilidad científica y ser engañoso y poco práctico, ya que los llamados semipermanente suelen tener esferas no degradables<sup>50</sup>, por lo que su comportamiento en cuanto a posibilidad de efectos adversos y formación de granulomas es similar a la de los permanentes. Actualmente la tendencia es clasificarlos en, biodegradables lentamente degradables y no biodegradables<sup>51</sup>

Clasificación de los materiales de relleno por su duración, modificada de Pons-Guiraud <sup>51</sup> (*solo se han dispuesto algunos de los nombres comerciales de estos productos*).

### **PRODUCTOS DEGRADABLES** (*duración menor a 18 meses*)

#### **Colágenos**

Origen animal

- Bovino: Zyderm<sup>R</sup>, Zyplast<sup>R</sup>
- Porcino: Evolence

Origen humano

- Cosmoderm, Cosmoplast (Su fabricación ha sido suspendida en 2010)

#### **Ácido Hialurónico**

No reticulados

Reticulados

- Bifásicos con estabilización (Menos del 1% de moléculas modificadas): Gama Restylane y Perlane
- Monofásicos: Surgiderm, Juvederm, Teosyal...
- Voluminizadores: Restylane sub Q, Juvederm Voluma, Emervel Volum, Teosyal ultradeep...

#### **Alcohol Polivinílico**

- Bioinblue
- Remake

#### **Agarosa**

- Easy-Agarosa

#### **Metilcelulosa**

- Laresse

#### **Ceramicas: Betafosfato Tricalcio + Acido Hialurónico**

- Atlean

### PRODUCTOS DE DEGRADACION LENTA

#### Otros Acidos Hialurónicos

- Reviderm Intra (AH + dextran)...

#### Acido Poliláctico

- Sculptra

#### Hidroxiapatita Cálcica

- Radiesse

#### Polyethylene Glicol

- Remake

#### Polycaprolactona

- Ellansees

### PRODUCTOS NO DEGRADABLES O NO REABSORBIBLES

#### PMMA + colágeno

- Artecoll
- Artefill

#### Poliacrilamidas

- Aquamid
- Evolution
- Out line
- Metacrill

#### Hidrogeles Acrílicos + AH

- Dermaliv
- Dermadeep
- Novasoft

#### Alquilimidias

- Bioalcamid
- Dimetilsiloxano (SILICONAS)
- Bioplastique

#### IV. Por su mecanismo de acción<sup>52</sup>

- A- Relleno mecánico (voluminizadores)
- B- Inducción de neocolagenogénesis
- C- Hidratación
- D- Respuesta combinada

### 5.3. Indicaciones

El uso de sustancias de relleno se ha incrementado notablemente en los últimos años al ofrecer resultados mucho más espectaculares que las cremas faciales y peelings, y ser menos invasivos y más sutiles que las intervenciones quirúrgicas. Para satisfacer esta demanda se ha desarrollado una amplia gama de productos que, en muchos casos, combinan varias técnicas.<sup>53</sup> Los diferentes implantes de relleno presentan en su composición distintas sustancias (colágeno, ácido hialurónico, etc.) y distintos rasgos físicos (densidades diferentes para diferentes usos, distintos rellenos, etc.).

La inyección de sustancias de relleno reduce arrugas y pérdida de volumen, rellena surcos nasolabiales profundos, engrosa labios finos, mejoran depresiones periorbitales y cicatriciales, reequilibra las proporciones faciales, incrementa la simetría y, en definitiva, proporcionan una apariencia más sana y joven<sup>54</sup>.



Fig.I.16  
*Remodelación facial con implante de Restylane sub Q en mentón, pómulos y nariz*

Dentro del tratamiento del envejecimiento facial, son múltiples las posibilidades de actuación con materiales de relleno; su acción también es fundamental en el abordaje de cambios morfológicos faciales naturales, post-traumáticos, o tras enfermedades como en el caso de las Lipodistrofias en pacientes VIH<sup>55,56</sup>. Y en el tratamiento de cicatrices sea cual sea su naturaleza, si se presentan atróficas o deprimidas. Cada vez va ampliándose el campo de indicaciones, a medida que la investigación con estos materiales va expandiéndose y no solo a nivel facial, sino que actualmente aunque no sea abordado en esta tesis, se han desarrollado y comercializado, materiales de relleno para uso no facial (Aumento de glúteos, mamas, corrección de pectum excavatum...).

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Sea cual sea la técnica utilizada y su asociación con otros productos, tales como vitaminas, productos homeopáticos, toxina botulínica, etc., la introducción de rellenos formará parte de las técnicas de:

- Envejecimiento facial (hidratación, acción antioxidante, neocolagenogénesis)
- Corrección de arrugas, surcos, depresiones
- Rinodelación segmentaria
- Bioplastia: técnicas de volúmenes
- Corrección de cicatrices
- Remodelación corporal

<b>INDICACIONES</b>			
<b>TRATAMIENTO -ENVEJECIMIENTO</b>		<b>MODIFICACION DE LA MORFOLOGIA</b>	<b>TRATAMIENTO DE CICATRICES</b>
Pérdida de elasticidad	Pérdida y/o reposición de volúmenes	Rinodelación Pómulos, labio, mentón, ...  Remodelación corporal	Post afecciones medicas: acné, varicela, ... Post traumáticas o post quirúrgicas
Arrugas, surcos	Mallado Mejillas		
Depresiones	Abordaje periocular		
Rehidratación cutánea	Procesos de adelgazamiento		
Redensificación	Tratamiento de lipodistrofias en VIH		

Tabla I.2 Principales Indicaciones de los materiales de relleno

### 5.4. Contraindicaciones para la utilización de fillers

#### 5.4.1. Absolutas

Aunque no existe un consenso total, sobre aquellas situaciones que contraindiquen de forma absoluta la aplicación de un material de relleno, hay que tener en cuenta que el motivo de aplicación es la búsqueda de una mejora estética, por lo que hay que extremar las precauciones, para minimizar los riesgos de aparición de complicaciones. No deben utilizarse en:

- Inyección intravascular
- Pacientes con tendencia a desarrollar queloides
- Embarazo y lactancia
- Pacientes con hipersensibilidad específica a algún componente del material a inyectar
- Tratamiento en piel lesionada, infectada o inflamada
- Enfermedades auto inmunes con alto riesgo de infección.
- Para su uso en pacientes con VIH, en el tratamiento de la lipoatrofia facial, es necesario que el paciente este controlado, y que en el momento de realizar el implante la carga viral sea negativa. Existen materiales que tienen marcaje específico FDA con aprobación para su uso en esta indicación.
- Diabetes descompensada
- Alteraciones de la coagulación.
- Pacientes tratados con interferón<sup>57</sup>

#### 5.4.2. Relativas

Según las guías de consenso italianas de utilización de materiales de relleno<sup>58</sup>, la presencia de rellenos anteriores desconocidos, presencia sería motivo suficiente para no implantar un nuevo material. Otras contraindicaciones relativas son:

- Radioterapia previa que puede limitar la reepitelización
- Alteraciones de los fibroblastos
- Menores de 18 años

Antes de realizar un relleno es necesario asegurarse de que el paciente tiene un perfil psicológico estable, capacidad de cooperar así como expectativas reales del tratamiento.

Es necesario precisar que el tratamiento no podrá realizarse si hay herpes o lesión inflamatoria en el lugar a tratar. En el caso de pacientes con antecedentes herpéticos, debe hacerse profilaxis con aciclovir oral.

Pacientes portadores de virus de hepatitis C, ya que pueden precisar en algún momento de su vida, ser tratados con interferón. Está descrito en la

bibliografía el desencadenamiento de graves reacciones adversas incluso 10 años después de haberse implantado un material de relleno de tipo permanente como el metacrilato, al haber sido sometido el paciente a tratamiento con interferón<sup>59</sup>.

### 5.5. Selección del material de relleno a implantar

Para elegir el material de relleno a implantar, hay que tener en cuenta:

#### 5.5.1. Características del paciente

Es necesario hacer una cuidadosa valoración del paciente, tanto clínica como psicológica, valorando sus características anatómo-fisiológicas, sus gustos, necesidades y posibilidades, antes de realizar un tratamiento que lleve como base la utilización de materiales de relleno estéticos, teniendo en cuenta lo siguiente:

##### *Zona a tratar*

La piel de la cara varía según la región facial como se ha explicado anteriormente, por lo que el tipo de implante, debe adaptarse a las características de cada zona. El nivel de implante condiciona al menos en parte la respuesta inmunitaria al tratamiento con fillers. En los próximos meses-años, conoceremos mucho más sobre esta respuesta que es además individual, y posiblemente con alguna base genética<sup>43</sup>. Esto permitirá despistar pacientes con mayor riesgo de aparición de algunas reacciones adversas y disponer de tratamientos más adecuados y seguros.

##### *Edad del paciente*

En función de la edad del paciente, nos encontraremos diferentes grados de envejecimiento cutáneo y ptosis muscular que condicionan el tratamiento, pero lo fundamental, es tener en cuenta que en un paciente joven, van a producirse a lo largo del tiempo cambios estructurales que necesitaran una adaptación de los materiales de relleno implantados, muy difíciles de conseguir, lo que contraindica la utilización de materiales permanentes por la dificultad de adaptación a estos cambios tisulares que van a producirse. Al planificar un tratamiento el médico debe ser capaz de evaluar la calidad y posición de los tejidos subcutáneos, de evaluar la pérdida de volumen focal que se produce al envejecer...para encontrar la sustancia de relleno más idónea para conseguir la máxima mejora estética con el mínimo riesgo.<sup>60</sup>

### *Expectativas*

La historia clínica juega aquí un papel fundamental, para recoger que es lo que el paciente espera obtener, que tipo de tratamiento quiere, duración... Es necesario un dialogo médico-paciente que aclare todas sus dudas y que le haga tener expectativas reales del tratamiento que va a recibir. Toda la información aportada y explicada debe quedar plasmada en el consentimiento informado, que el paciente debe firmar. (Anexo II. Modelo de consentimiento informado).

El paciente ha de ser evaluado para:

- Determinar el inestetismo o zona a tratar.
- Determinar el volumen que se va a utilizar.
- Recomendar y elegir el o los productos que se van a inyectar.
- Explicar la técnica de inyección y el posible uso o no de técnicas anestésicas.
- 

Algunos materiales de relleno llevan incorporado lidocaína. Hay que tenerlo en cuenta para no aumentar dosificación y riesgo.

La **historia clínica** debe detallar<sup>4, 58</sup>

Antecedentes personales y familiares de enfermedades reumáticas y autoinmunes importantes: poliartritis crónica evolutiva, Lupus, espondiloartritis anquilosante, polimiositis, dermatomiositis, E.Crohn, colitis ulcerohemorrágica, E.Basedow, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Reiter, síndrome de Sjögren, esclerodermia, antecedentes de endocarditis de Rendu Osler en la infancia, reumatismo psoriásico...

Análisis cutáneo: vascularización, textura, tratamientos actuales y previos realizados...

Antecedentes alérgicos o anafilácticos.

- Posibles trastornos de coagulación
- Historia de afecciones cutáneas.
- Cicatrices hipertrofiadas o queloides.
- Medicación que esté tomando, especial atención a pacientes con anticoagulantes.
- Manejo de las expectativas del paciente
- 

El paciente no deberá ser tratado de forma simultánea con implantes y otros tratamientos que utilicen láser o "peeling" químico.

### 5.5.2. Conocimiento del material elegido

Ante el elevado número de materiales existentes, es necesario que el médico conozca aquellos que va a utilizar y esté familiarizado con las técnicas mejores para su aplicación.

Es imprescindible conocer además del comportamiento del material, sus posibles efectos adversos, y la forma de solucionarlos. A la hora de elegir un implante es importante, estar seguros de que es un material que ha sido evaluado y estudiado, conocer qué estudios se han realizado sobre él y qué garantías de seguridad nos ofrecen. Los laboratorios deben responder también de las posibles reacciones adversas y, por supuesto, éstas deben estar descritas en el material que la casa distribuidora aporta.

La característica que mejor define a un implante es su permanencia en el tejido. La tendencia actual es utilizar materiales reabsorbibles porque, en ellos, los efectos secundarios suelen ser transitorios y los resultados no son definitivos, por lo que se pueden corregir y adaptar al desarrollo del paciente.

En general, buscamos materiales reabsorbibles pero de larga duración, ya que el principal inconveniente es la necesidad de repetir periódicamente el implante. La edad del paciente y el defecto a corregir, serán la principal guía a la hora de utilizar uno u otro material. Es imprescindible al aplicar un producto conocer exactamente su composición y por supuesto que el paciente lo conozca y sepa después que implante lleva para evitar que pueda haber interacciones, si se vuelve a implantar con otros productos, sobre todo en el caso de los no reabsorbibles.

### 6. MATERIALES DE RELLENO REABSORBIBLES O NO PERMANENTES

La sustancia de relleno ideal, debe ser adaptable a los cambios del envejecimiento, no alergénica, fácil de usar, no producir dolor y ser coste efectivo tanto para el profesional como para el paciente, según se recoge en las revisiones consultadas <sup>4,41,47,51,52,58</sup>, y en la encuesta que hemos realizado y cuyos resultados comentaremos en esta tesis. Describiremos aquí las principales características de los materiales más empleados en la actualidad.

#### 6.1. Colágeno

Los estudios con el colágeno bovino fueron realizados entre 1977-1978 para reducir las arrugas relacionadas con la edad. Se necesitaron 6 años de desarrollo, todo tipo de pruebas, y ensayos clínicos antes de su aprobación por la FDA en 1981<sup>61</sup>.

El colágeno de los bóvidos es producido por ganado debidamente encerrado y vigilado, con el fin de prevenir la transmisión del virus de la encefalopatía bovina. Antes de iniciar el tratamiento, se requiere descartar cualquier tipo de alergia.

La comercialización de colágeno bovino, con el nombre de Zyderm<sup>®</sup> supuso una revolución en 1981 cuando se convirtió en el primer producto de relleno facial aprobado para uso cosmético, con aprobación FDA. Zyderm<sup>®</sup> es un producto formado por 96% de colágeno tipo I y 4% de colágeno tipo III. Zyderm II<sup>®</sup> es un 6.5% de colágeno comparado con el peso del 3.5% en Zyderm I<sup>®</sup>. Zyplast<sup>®</sup> es un 3.5% de colágeno reticulado con glutaraldehído, para aumentar la duración del efecto.

La necesidad de esperar los resultados de los test de alergia y el “mal de las vacas locas”, hicieron que este producto dejase de ser utilizado. Actualmente, se fabrican materiales de relleno, que tienen como base colágeno porcino, (Evolence<sup>®</sup>, Sunmax<sup>®</sup>), el proceso de fabricación, trata de erradicar la fracción antigénica. Su uso está muy limitado. En España el colágeno porcino dejó ser comercializado en el año 2009.

Otra fuente de colágeno, aprobado por la FDA, pero también escasamente utilizado es el humano obtenido por cultivo celular de fibroblastos (Cosmoderm<sup>®</sup>, Cosmoplast<sup>®</sup>; 2003)<sup>62</sup>.

Desde Dic 2009, se está intentando comercializar en España un nuevo material, basado en RMS Bio Collagen<sup>™</sup> que tiene como principio activo, atelocolágeno de origen porcino, modificado por eliminación de telopéptidos, tal y como describe el fabricante<sup>63</sup> RMS's, para minimizar el riesgo de reacciones alérgicas. El nombre comercial es Therafill<sup>®</sup>

### 6.2. Agarosa

La Agarosa es un polisacárido, compuesto por unidades repetidas de galactano: d-galactoso y 3-6-anidro-l-galactoso. Por sus características físicas, la agarosa en agua forma un gel que puede ser fácilmente extraído a través de una aguja. Después de su polimerización, se consigue un gel tridimensional de reabsorción lenta<sup>64</sup>. Tras la destrucción enzimática del polímero a través de la galactosidasa la agarosa es destruida en el ciclo de la pentosa a nivel de los macrófagos, plaquetas y células del retículo endotelial. La agarosa se utiliza como vehículo biocompatible en numerosas y diferentes aplicaciones a nivel clínico y pre-clínico, usándose como sustrato en distintos test de biocompatibilidad como: citotoxicidad, genotoxicidad, mutagénesis, test de sensibilización y test para implantes subcutáneos. En España el producto se comercializa como Easy-agarose, un filler de absorción lenta, biocompatible, indicado para tratar zonas con falta de volumen del rostro, corrección de líneas, arrugas y surcos así como aumento volumétrico de los labios. Se aplica a nivel del estrato dérmico medio o profundo. Existen pocos estudios sobre sus efectos y seguridad a medio y largo plazo<sup>65</sup>.

### 6.3. Alcohol polivinílico

Es un material de relleno biodegradable que se comercializa hace varios años con el nombre de Bioimblue.<sup>®</sup> (Polymekon; CE-mark 0123). Consta de un 8% de alcohol polivinílico y un 92% de agua. El alcohol polivinílico es utilizado en medicina como vehiculizador de fármacos y como sustituto del plasma, tiene la misma presión osmótica que éste y el certificado de la F.D.A. estadounidense para esta indicación. Producía gran edema e inflamación por lo que dejó de utilizarse. En el momento actual, ha vuelto a ponerse en el mercado, con el nombre de Releva, disminuyéndose el porcentaje de alcohol. No existen publicados ensayos clínicos importantes como material de relleno dérmico que avalen su seguridad, aunque si existen numerosas publicaciones de su utilización en otras áreas de la medicina.

### 6.4. Ácido Poliláctico

Es un material de relleno degradable de reabsorción lenta, y clasificado por su mecanismo de acción por algunos autores como agente estimulador.<sup>66</sup> El ácido poliláctico es un polímero sintético de la familia de los alfa hidroxácidos que es inmunológicamente inerte, biocompatible, y biodegradable. Es utilizado para hilos de sutura reabsorbibles vicryl y microimplantes reabsorbibles. Se metaboliza en monómeros del ácido láctico y, eventualmente, en dióxido de carbono y agua.<sup>67</sup>

El producto comercial disponible consiste en micropartículas (40-63 nm) suspendas en carboximethylcelulosa sódica y manitol, que deben diluirse con agua estéril para inyección, al menos dos horas antes de realizarse el

tratamiento. La indicación del volumen de agua a añadir ha ido variando con el tiempo (entre 4-8 cc.). Algunos médicos añaden 1ml. de anestésico local. El tamaño de las partículas permite evadir la fagocitosis pero, todavía permite inyección a través de aguja de fino calibre 26G. El principal problema de este producto es la dificultad para lograr una suspensión homogénea, lo que hace que la aguja se obstruya con mucha facilidad. Con fecha 4 Agosto 2010, se recibió una comunicación a través de la agencia del medicamento, en la que se retiraban varios lotes de este producto, por el aumento de reclamaciones en EEUU, por oclusión de la aguja.

El ácido poliláctico inicialmente conlleva a un efecto mecánico de relleno y con el paso del tiempo estimula gradualmente la formación de colágeno a través de una reacción del tipo cuerpo extraño. Debido a esa característica, el fabricante recomienda tres sesiones iniciales espaciadas unos dos meses cada una. Después de esto, el tratamiento debería durar unos 2 años (En nuestra experiencia es muy variable en función de los pacientes. Se recomienda espaciar las inyecciones. Esta comercializado en US y Europa bajo el nombre de Sculptra, (antes New Fill.). Fue aprobado por la FDA en el 2004 para su uso en corrección de la lipoatrofia facial asociada al VIH. Dos ensayos clínicos, sobre Sculptra en pacientes HIV sugieren que el efecto puede durar hasta 96 semanas<sup>68</sup>.

Desde un punto de vista técnico, Sculptra tiene su aplicación más dirigida hacia el aumento de volumen y la redensificación de los tejidos de forma gradual que al relleno de arrugas. Las propiedades específicas de Sculptra son causa de una forma peculiar de efectos adversos. Se ha reportado entre un 1 y un 10% según diversos autores<sup>69</sup> de formación de nódulos, pápulas y granulomas característicos, de extremada dureza<sup>70</sup> que aparecen hasta 12 meses después de la inyección. La inyección debe ser retrograda, formando red, abanico, malla... nunca punto a punto, porque aumenta mucho el riesgo de producción de granulomas. Debe ser inyectado en el tejido subcutáneo o en dermis profunda. Como el efecto es progresivo se postula no sobre corregir y en general se recomienda masaje post aplicación.

### 6.5. Hidroxiapatita cálcica

La hidroxiapatita cálcica (HAC) es el componente mineral de los huesos, y en forma microsférica puede ser utilizada como filler (materiales de relleno de reabsorción lenta). Es un producto formado sintéticamente mediante un procedimiento clasificado como biocerámica, que involucra la unión iónica del calcio y del fosfato. Las cerámicas de fosfato de calcio han sido utilizadas como materiales de implantes en tejido óseo desde hace aproximadamente 30 años. El inicio de la aplicación de estos, como sustitutos del hueso, es atribuido a Albee (1920) con el uso de compuestos de fosfatos de calcio, en defectos óseos, para fomentar la osteogénesis y la formación de nuevo hueso. Los implantes de HAC, son compuestos de fosfato cálcico, que al igual que

otros de la misma composición, son empleados esencialmente en el aumento de partes óseas; su uso se ha extendido en especialidades como Estomatología, Cirugía y Ortopedia. El interés por el uso de estas sustancias es simple: la HA es el componente mayoritario de la parte mineral del tejido óseo y dental, por lo cual es de esperar que materiales preparados a partir de esta sustancia sean biocompatibles al ser implantados en estos tejidos.

El producto comercial disponible actualmente en España es el Radiesse, compuesto de microesferas de (25-45 nm) suspendas en glicerina y gel de hidroxixelulosa sódica. Actúa generando una reacción del tipo cuerpo extraño, donde el compuesto carreador es absorbido entre 6-8 semanas y la hidroxiapatita fagocitada y encapsulada previniendo su migración<sup>71</sup>. Esta cascada estimula la neocolagenogénesis, garantizando longevidad entre 2 y 5 años, aunque hay evidencia radiográfica en la que el implante puede verse a los 6 años<sup>72</sup>. Tiene aprobación del FDA para corrección de defectos orales y maxilofaciales, insuficiencia de las cuerdas vocales y marcado radiográfico tisular, así como para el tratamiento en la lipodistrofia inducida por VIH. El tamaño de las partículas, la porosidad del material, su composición, su porosidad y el tejido en que se inserta el material influyen en la velocidad de reabsorción.

Su utilización como tratamiento para la lipoatrofia asociada al VIH es relativamente reciente por lo que todavía no hay datos sobre su seguridad a largo plazo, especialmente en las cantidades utilizadas para las correcciones de la lipoatrofia.

Desde un punto de vista técnico, la inyección de Radiesse se hace subdérmica o suprapariosteal. Nunca intradérmica. La extensión del efecto está directamente relacionada al volumen inyectado. Hay que intentar no sobre corregir por la gran capacidad de formación de nódulos palpables de consistencia ósea. Es relativamente alta la tasa de formación de nódulos labiales como confirman los trabajos de Beer<sup>73</sup>, por lo que no debe usarse en esta región. Su uso está más indicado en corrección de arrugas profundas y en técnicas de bioplastia y rinomodelación. En numerosos estudios se ha demostrado que los implantes de HAC en tejidos blandos, tales como el tejido facial, se mantienen suaves y en su lugar por largos períodos de tiempo. A diferencia de los implantes a base de silicona, politetrafluoretileno, carbón y materiales similares, las partículas de HAC experimentan degradación a través de las mismas vías metabólicas que los fragmentos óseos que quedan después de una fractura común. A lo largo de un período de tiempo, las partículas de HAC van experimentando degradación por disolución en el entorno acuoso. Las partículas se disuelven desde afuera hacia adentro y la unidad submicrónica remanente es reducida a iones de calcio y fosfato en el sitio de la partícula original. Estos iones son sometidos a los procesos homeostáticos normales.

Hay que conocer que la hidroxiapatita cálcica es visible en los rayos X, debiéndose informar a los pacientes por si requieren un estudio radiológico.

### 6.6. Betafosfato tricálcico (Atléan)

Es también una cerámica sintética bioreabsorbible, y biocompatible, ampliamente utilizada en el ámbito médico. En España esta comercializada por laboratorios Stiefel, con el nombre de Atléan. Es un producto de relleno en forma de gel esterilizado y apirógeno. Contiene micropartículas de Betafosfato tricálcico (70 mg./ml.). El gel está compuesto además del Betafosfato tricálcico de carmelosa sódica, ácido hialurónico y solución salina tamponada. Se implanta por vía subcutánea o intradérmica con agujas 27G. Pertenece al grupo de los materiales estimuladores y ha sido diseñado y patentado<sup>74</sup> en 1997 por los creadores del Sculptra (Bénédicte y Jérôme Asius).

El ácido hialurónico que contiene es no reticulado, obtenido por ingeniería genética. Produce una acción hidratante y de relleno inmediata pero transitoria.

Las partículas de  $\beta$  TCP  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  Fosfato tricálcico mineral, de  $40\mu$ , son reabsorbidas lentamente. No es un material de relleno en el sentido estricto, sino que actúa al producir una reacción inflamatoria a cuerpo extraño no específica que provoca una inducción tisular progresiva, durante dos-tres meses<sup>75</sup> con activación de los fibroblastos, que genera síntesis de nuevo colágeno. Está indicado para el aumento de volumen de zonas deprimidas de la cara, corrección de depresiones cutáneas como las arrugas, surcos y cicatrices. El tejido inyectado densificado permite: mejorar la piel arrugada en cara en movimiento: sonrisa, hablar y armonizar suavizando las mejillas: evita el efecto “ola”.

El protocolo de tratamiento se realiza en dos sesiones, con un intervalo de 6-8 semanas, debiendo reinyectarse según el fabricante, para mantener los resultados entre los 9-12 meses.

Efectos secundarios inmediatos: enrojecimiento y ligero edema, hematomas (de corta duración). Pueden producirse nódulos subcutáneos que precisan masaje, inmediatamente posterior a la inyección y en los días siguientes, que desaparecen sin tratamiento.

### 6.7. Polietilenglicol (Remake<sup>R</sup>)

Es otro de los nuevos materiales, fabricado por Tuxedo, de los que no tenemos experiencia. Es un hidrogel tridimensional, compuesto de un 4% de polietilenglicol diacrilato y un 96% de agua apirógena. Según los estudios clínicos presentados tiene una duración de unos 2 años. Llama la atención en

la bibliografía consultada, que los trabajos que se aportan de Halstemberg<sup>76</sup>, datan del 2002.

### 6.8. Policaprolactona (Ellansé<sup>R</sup>)

Como los anteriores, llega a la Medicina Estética, después de ser usado en otras áreas médicas, farmacéuticas y cosméticas. Se acaba de iniciar la comercialización en España, (cuenta con marcado CE, y está autorizado por la AGEMED) por lo que no tenemos experiencia sobre sus características, seguridad y duración.

Se presenta con el nombre de Ellansé, y es un material sintético, compuesto por microesferas de policaprolactona, material ampliamente utilizado en la producción de suturas, suspendidas en un gel acuoso de carboximetilcelulosa. Se presenta en diferentes opciones según la duración, variable entre 1 y 4 años según los datos del fabricante (AQTIS medical). La bibliografía que se referencia es fundamentalmente sobre estudios en animales, hay muy poca experiencia sobre uso clínico como material de relleno<sup>77</sup>

### 6.9. Alginatos (Novabel<sup>R</sup> laboratorio Merz)

Novabel es un biopolímero biodegradable diseñado para ser utilizado como un implante de relleno dérmico reabsorbible no permanente para la corrección temporal de arrugas y surcos. Por su carácter esencialmente voluminizador, también puede utilizarse para la corrección temporal de estructuras anatómicas y para déficit de volumen en lipoatrofias, envejecimiento o pérdida de tejido graso subcutáneo.

Es un polisacárido compuesto por una suspensión de esferas de agua de idéntico tamaño ( $150 \mu\text{m} \pm 30$ ) recubiertas por una membrana de alginato flexible extremadamente delgada, obtenida a partir de algas marinas (laminaria parda), mediante un procedimiento de purificación único y patentado, que consigue que el producto sea, por un lado muy fluido y por otro voluminizador y con gran capacidad de lifting (tecnología Geleon<sup>TM</sup>).

Tiene resultado instantáneo y larga duración (hasta 18 meses, según el fabricante). Está compuesto de Alginato reticulado con Bario (12 mg/dl), solución de Ringer y solución tampón de bicarbonato sódico. Tiene color transparente y debe inyectarse en dermis profunda o capa superior de la hipodermis con aguja 30 G1/2. Debido a la escasa fuerza de inyección tiene la ventaja de no obstruir agujas muy finas, pero también el riesgo de aplicarse en embolada requiriendo especial atención en zonas como glabella y arrugas finas.

Hay que evitar sobre corregir, el producto se expande y gelifica al inyectarse, pudiendo ser moldeado inmediatamente después de su implantación.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Tiene marcado CE desde marzo de 2009 y autorización de la Agencia Española desde Julio 2009. Se degrada por hidrólisis y su reabsorción inicial es inferior al 10% en las dos primeras semanas post tratamiento.

Las precauciones y contraindicaciones son las mismas que para la mayoría de los rellenos absorbibles. El riesgo de reacciones inmunológicas debería ser bajo, ya que no deriva de bacterias y tampoco contiene restos proteicos, ofreciendo excelente integración en los tejidos. No retiene agua, por lo que no produce edema. Es muy importante inyectarlo a nivel profundo, y acomodarlo tras la implantación con masaje suave. Sin embargo, el 6 de Julio 2010, el laboratorio Merz<sup>78</sup> decidió suspender la comercialización de este producto, por los efectos adversos que se habían producido, sobre todo en los tratamientos destinados a corrección de ojeras, con formación de nódulos y granulomas, en espera de completar estudios y posibilidad de encontrar un tratamiento eficaz para las posibles complicaciones.

### 7. EL ÁCIDO HIALURÓNICO EN MEDICINA ESTÉTICA

El ácido hialurónico, es actualmente uno de los productos más versátiles y utilizado en las clínicas de medicina estética de todo el mundo. 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 y traumatología.

El AH fue descubierto en 1934, cuando Karl Meyer y John Palmer aislaron una sustancia del humor vítreo bovino que llamaron “hyalos”. Durante años, se utilizó en cirugía oftálmica y en tratamiento de artritis. Actualmente se utiliza ampliamente en corrección estética. De hecho, más del 85% de las intervenciones con sustancias de relleno, utilizan ácido hialurónico<sup>79</sup>.

Actualmente no existe otra clase de producto que rivalice con la popularidad del ácido hialurónico, por su eficacia, facilidad de administración y perfil de seguridad, aunque este se ha visto cuestionado en estos últimos meses sobre todo a raíz de las publicaciones en la prensa científica<sup>43</sup> y no científica del Prof. Alijotas<sup>80</sup>, estos aspectos serán ampliamente debatidos en la discusión de esta tesis. La demanda creciente de tratamientos mínimamente invasivos, augura un gran crecimiento en el mercado de productos con ácido hialurónico, que seguirá desarrollando versiones mejoradas que se acerquen al producto ideal buscando satisfacer los deseos tanto de los médicos como de los pacientes. Para autores como Smith KC.<sup>49</sup>, “la mayor y única ventaja de los fillers de ácido hialurónico, es que pueden ser fácil y rápidamente revertidos por la inyección de hialuronidasa en las áreas en las que es deseable la eliminación del filler”.

#### 7.1. Estructura química y función del ácido hialurónico

El ácido hialurónico 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  $2-6 \times 10^6$  Dalton. Es una molécula lineal y uniforme, altamente hidrófila e hidrosoluble. La diferencia según su origen, está 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<sup>81</sup>.

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

El ácido hialurónico (AH) es un componente esencial de la matriz extracelular en los vertebrados. Se encuentra rodeando a células en proliferación o

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

migración y durante procesos inflamatorios. 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, lo cual lo convierte en un polisacárido ideal para su uso en medicina.

Es un componente importante del tejido extracelular que interviene 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, a la cicatrización de las heridas, y la morfogénesis molecular.

El ácido hialurónico forma parte de la matriz intersticial elástica de la dermis, donde se encuentra cerca del 56% de la concentración de ácido hialurónico existente en el organismo. La dermis corporal posee una red entramada de fibras de colágeno dentro de una sustancia intersticial ampliamente constituida por ácido hialurónico. Es un glicopolisacárido encargado de la humectación y la firmeza de la piel. Las propiedades elásticas de este ácido proporcionan resistencia contra la compresión, y protección de las estructuras subyacentes contra las agresiones, a la vez que sus propiedades como lubricante permiten que las fibras de colágeno se desplacen fácilmente a través de la sustancia intersticial y que la piel se adapte a las alteraciones de forma y volumen que tienen lugar cuando se mueven los huesos y los ligamentos.

En el proceso de envejecimiento, disminuye la cantidad de ácido hialurónico existente, al tiempo que se modifica y se produce una disminución de su peso molecular, lo que induce un deterioro de los tejidos y de los procesos de reparación y cicatrización tisular<sup>51</sup>. No retiene el agua tan eficientemente como en la juventud, se reduce el volumen de la piel y aparecen las arrugas.

En su uso en medicina estética es un implante reabsorbible, y actualmente su obtención es sintética, no de origen animal, a través de bacterias de fermentación con lo que reduce el riesgo antigénico y la capacidad de producir reacciones de hipersensibilidad.

Dada la homogénea composición a través de las especies y los tejidos, no precisa pruebas de alergia para su administración.

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 extraído 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. En los procesos inflamatorios aumenta su catabolismo. La concentración de AH en los tejidos usualmente se mantiene constante. El tiempo de permanencia en los tejidos es solo ligeramente dependiente de su peso molecular. El ácido hialurónico, es degradado por los sistemas enzimáticos intracelulares (hialuronidasas) y por los radicales libres.

La interacción celular del AH es mediada por el receptor CD44<sup>1</sup>. 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>82</sup>.

### 7.2. Síntesis y Biotecnología

Los diferentes laboratorios han comprendido el gran interés de utilizar las propiedades viscoelásticas, hidrofílicas, de biocompatibilidad y no inmunogenicidad de esta molécula, y han tratado de buscar la forma de disminuir su tendencia natural a degradarse rápidamente, para poder usar de forma duradera sus cualidades esenciales.

El ácido hialurónico nativo, que se sintetiza principalmente en los fibroblastos del tejido conectivo, tiene una duración en el organismo es de unas 12-24 horas. Los ácidos hialurónicos sintéticos, sin embargo, pueden alcanzar muchos meses de duración, su peso molecular es muy variado y se sintetizan a partir de bacterias.

Todo esto nos hace pensar que, de la molécula origen a la final, hay modificaciones considerables. Los diferentes ácidos hialurónicos comercializados parecen tener características similares pero el estudio de sus propiedades físicas tal como indican Kablik et al<sup>83</sup>, demuestra que las modificaciones pueden hacer que su comportamiento, duración y degradación sean muy diferentes.

Una de estas modificaciones es la llamada reticulación o entrecruzamiento que consiste en la unión de varias moléculas de ácido, generando enlaces difíciles de desligar por las hialuronidasas, aumentando así el tiempo de permanencia en el tejido. Cada casa comercial utiliza un método de reticulación, pero todas coinciden en el uso de agentes reticulantes como BDDE o DVD (butanodiol digicidil éter o divinil sulfona), altamente tóxicos.

Además, la competencia por conseguir el filler ideal, ha hecho que se añadan otras sustancias como manitol, dextranómeros, lidocaína, etc. con el fin de atribuirle mejores propiedades al implante.

La fabricación industrial del ácido hialurónico fue inicialmente de origen animal: la principal fuente tisular la constituyen las crestas de gallo (Hylaform). En la práctica, es inevitable que los productos de ácido hialurónico aislados de tejidos contengan impurezas que, pueden afectar a la biocompatibilidad, ya que entrañan el riesgo de producir reacciones adversas graves en el organismo humano, fundamentalmente reacciones de hipersensibilidad.

En la actualidad, se obtiene por fermentación bacteriana. Algunas bacterias como el *Streptococcus Equis* 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. El contenido residual en endotoxinas bacterianas, está fijado por la farmacopea europea a la que deben someterse los laboratorios. 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. (Lowe, Shafir)<sup>84, 85, 86</sup>.

Los distintos laboratorios han buscado variaciones en las moléculas de AH intentando ganar estabilidad, durabilidad del producto y aumentar el volumen aportado por este a los tejidos, así surgen técnicas patentadas por distintos laboratorios como el gel NASHA<sup>TM</sup> que es el acrónimo del ácido hialurónico estabilizado de origen no animal patentado y producido por laboratorios Q-Med AB, en el que el porcentaje de moléculas modificadas es menor del 1%; o el entrecruzamiento o Hylacross potenciando los enlaces transversales de divinil sulfona y butanodiol diglicidil éter. Hay que conocer la potencial toxicidad de los agentes reticulantes.

En el momento actual disponemos de:

*Productos bifásicos*, en los que las partículas de ácido hialurónico reticulado, son vehiculados por una solución de ácido hialurónico no reticulado. La permanencia in situ, está definida por el tamaño y el número de las partículas.

*Productos monofásicos*. Las partículas de ácido hialurónico reticulado, son homogéneas y la permanencia viene definida por la tasa de reticulación.

*Productos monofásicos polidensificado.* Mezcla en el mismo producto de moléculas de ácido hialurónico de pesos moleculares diferentes.

### 7.3. Seguridad del producto

Los primeros estudios que se publicaron con resultado satisfactorio fueron en 1998 y 1999 Cantisano-Zilkha y cols.<sup>87</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 las primeras referencias a efectos adversos los más comunes eran eritema e induración y se siguieron publicando en el 2000 y 2001 granulomas, embolización y reacciones de hipersensibilidad con ácido hialurónico<sup>85,88,89</sup>. Desde entonces son numerosas las publicaciones al respecto<sup>90</sup>.

La variabilidad sobre la prevalencia de estos efectos adversos es importante en algunas fuentes los cifran por debajo del 1% (Matarasso y cols)<sup>91</sup>, y con tendencia a disminuir al mejorar el proceso de purificación de restos proteicos en su elaboración y otras según el tipo de adverso que evalúan, tipo de implante y localización de hasta un 10%<sup>92</sup> (rejuvenecimiento periorcular: valle de lágrima). La mayor parte de las reacciones adversas observadas son inmediatas y su resolución es completa, con tratamiento médico o sin él.

En general, las sustancias de relleno permanentes tienen más riesgo de efectos adversos que los reabsorbibles, pero incluso los AH de origen no animal muestran riesgo de aparición de reacciones granulomatosas<sup>93</sup>, que pueden aparecer después de un tiempo de latencia largo, en las combinaciones de AH-HA (hidrogeles acrílicos)<sup>43</sup>, Tampoco habría que subestimar el riesgo de reacciones alérgicas con fillers de AH que, a pesar de ser muy bajas (0,3%)<sup>94</sup> en comparación con el colágeno bovino, es un factor a considerar<sup>95</sup> porque algunas pueden ser severas<sup>96</sup>.

La mayoría de los autores coinciden en la necesidad de conocer y seleccionar el ácido hialurónico que vamos a utilizar, pero también se ha demostrado en un estudio que la inyección lenta de fillers de AH de origen no animal producía menores efectos adversos (hematomas, sensibilidad, edemas y dolor), y que por lo tanto, los efectos adversos locales tenían más relación con la técnica utilizada que las diferencias intrínsecas de los AH inyectados<sup>97</sup>.

La principal modificación del AH, es la reticulación. Cuanto más reticulada esta una molécula, mayor será su duración, pero también será mayor su diferenciación del nativo, y por lo tanto su capacidad de actuación como cuerpo extraño, sin olvidar la toxicidad del agente reticulante. La mayoría de los fillers utilizados en el Mercado mundial utilizan uno de estos agentes reticulantes. El Butanediol diglicidil eter (BDDE) es el que se ha utilizado durante más tiempo, 20 años, y el que tiene una mayor experiencia clínica con muchos millones de pacientes tratados en todo el mundo<sup>49, 98</sup>.

El efecto voluminizador depende del tamaño de partícula y el grado de reticulación. Los fillers con partículas muy pequeñas o reticulación sencilla se utilizan en arrugas finas mientras que los de partículas más gruesas o con reticulación doble son mejores para aumento de volumen<sup>47, 99</sup>

Actualmente uno de los fillers más ampliamente usado y sin duda el mejor estudiado es Restylane<sup>®</sup>, aprobado por la FDA en 2003, ha sido utilizado en Europa desde 1996 y actualmente se usa en más de 60 países para una amplia variedad de aplicaciones. Es un “non animal stabilized hyaluronic acid” (NASHA) producido a partir de cultivos de *Streptococcus equi* mediante un proceso de reticulación con 1,4-butanediol diglídil eter (BDDE) dando una concentración de 20 mg./ml. y 100.000 partículas de gel. El laboratorio ha ido fabricando con base a la misma tecnología NASHA, diferentes productos en función del tamaño y número de partículas /ml. que contiene, con lo que consigue modificar sus propiedades de capacidad de voluminización y duración. Así, con un tamaño de partícula de 400 µm Perlane<sup>®</sup> aprobada en 2007 utiliza el mismo proceso pero contiene sólo 8.000 partículas<sup>100</sup>.

Existe una versión, Restylane vital, para líneas más finas, para restaurar la hidratación cutánea y aportar un leve efecto de relleno, Restylane Lypp, para uso en remodelación labial y Restylane SubQ<sup>®</sup>, que solo puede aplicarse en inyección subcutánea profunda o supraperiostica, para reemplazar pérdida de volumen facial, en mejilla y mentón, y crear un contorno facial más definido<sup>101, 102</sup>.

Aunque se han realizado estudios clínicos desde los años 90, los mejores datos de Restylane<sup>®</sup> proceden de un estudio de eficacia y seguridad llevado a cabo para su aprobación por la FDA en comparación con Zyplast<sup>®</sup> (colágeno) en surco nasogeniano. Ambos productos tuvieron resultados comparables cuando se inyectaron, a los 6 meses, sin embargo, Restylane<sup>®</sup> fue considerado superior por el 62% de los pacientes vs. 8% para Zyplast<sup>®</sup>, con una mínima incidencia de efectos secundarios en ambos casos<sup>103</sup>.

Con el creciente uso de Restylane<sup>®</sup> un grupo de expertos, incluyendo dermatólogos cosméticos y especialistas en cirugía estética plástica y ocular, han generado un documento de consenso sobre principios generales para su uso, proporcionando técnicas para optimizar resultados<sup>91</sup>.

Otro grupo de fillers de AH muy versátil y fiable son los implantes de gel cohesivo (Juvéderm Ultra<sup>®</sup> y Juvéderm Ultra Plus<sup>®</sup>). Fueron aprobados por la FDA en 2006 y comercializados a principios de 2007. Hasta el momento, se han desarrollado seis formulaciones diferentes con diferentes concentraciones de AH (de 18 mg./g. a 30 mg./g). Muestran un proceso de reticulación llamado hyalocross al 6% en Juvéderm Ultra<sup>®</sup> y 8% en Juvéderm Ultra Plus<sup>®</sup>, que les confiere una alta viscosidad<sup>104</sup>.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Recientemente, se ha incorporado anestésico a Restylane<sup>®</sup>, 0,3% de lidocaína líquida, y Juvederm<sup>®</sup>, 0,3% de lidocaína en polvo. Los resultados de un estudio aleatorizado, doble ciego muestran que el 90% de los pacientes a los que se aplicó Restylane<sup>®</sup> lidocaína encontraron el producto mucho más confortable que la versión sin anestésico<sup>105</sup>.

En general, los AH más conocidos y utilizados, Restylane<sup>®</sup> y Juvederm<sup>®</sup>, son versátiles y de uso frecuente. Están aprobados por la FDA en corrección de pliegues nasolabiales pero son útiles para tratamiento de otras áreas faciales como pliegues glabellares, en los que a menudo se utilizan junto con toxina botulínica. Son muy efectivos para el área perioral, para aumento de los bordes labiales, cuerpo labial y relleno de líneas verticales de los labios. También son efectivos para pliegues melolabiales, surcos nasogenianos, líneas marioneta, ojeras, descolgamiento facial... existiendo múltiples estudios para cada técnica y aplicación.

En zonas donde se requiere mayor volumen como en surcos nasolabiales y melolabiales profundos, pómulos y en técnicas de bioplastia o voluminización, es más apropiado el uso de Perlane<sup>®</sup>, Juvederm Ultra Plus<sup>®</sup>, o sub Q<sup>47</sup>. El AH asimismo se ha utilizado como un medio eficaz de rejuvenecer el párpado superior, y como alternativa no quirúrgica en muchas aplicaciones a nivel ocular y periocular, aunque la técnica debe ser especial y el riesgo de efectos adversos aumenta por las características peculiares de esta zona; Morley<sup>106</sup> habla de un 10% de pacientes no satisfechos por la aparición de dolor, "bultitos persistentes" o escasa percepción de resultados., debiendo elegirse siempre un ácido hialurónico poco reticulado.

Es importante disponer del mismo producto en diferentes presentaciones adaptadas a las diferentes zonas que vamos a tratar. Así por ejemplo si queremos tratar una cara en su totalidad con ácido hialurónico, necesitaremos diferentes tamaños de partícula si buscamos la voluminización de la región malar, y a la vez perfilamos el labio, y rehidratamos la piel.

También es muy importante exigir que en el proceso de purificación del ácido hialurónico, se destruyan cualquier endotoxina bacteriana que pueda existir y que se elimine todo resto protéico.

Otro parámetro a considerar es la concentración del ácido hialurónico. Cuando hablamos de concentración, nos referimos a, una cantidad de soluto (en este caso ácido hialurónico) partida por una cantidad de disolvente (agua, sueros, sales...) A mayor concentración, mayor duración, y capacidad de voluminización. Estas características se pueden conseguir también con un mayor tamaño de partícula del gel, como ocurre con los productos NASHA aunque en la duración influyen además otras variables como el peso molecular, el porcentaje de entrecruzamiento, porcentaje de ácido hialurónico reticulado y no reticulado y el nivel de inyección.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Cada vez hay más laboratorios que incorporan agentes adicionales con el fin de darle un valor añadido a sus productos. Pierre Fabre y Medical Service Stylage incluyen manitol. Se trata de un agente antioxidante, que intenta mitigar el stress oxidativo que se produce localmente tras el traumatismo de la inyección. No he encontrado estudios que den evidencia científica a esta afirmación, aunque hay una muy buena tolerancia en los pacientes que hemos tratado.

Otro laboratorio, Mediderma, en uno de sus productos (Active) añade dextranómeros, con el fin de alargar el efecto del producto. Los dextranómeros son partículas de azúcar, que estimulan la producción de nuevo colágeno de tipo I.

### 8. MATERIALES DE RELLENO NO REABSORBIBLES O PERMANENTES

En la actualidad existen varios productos permanentes, autorizados y comercializados. La introducción de las técnicas de bioplastia<sup>22</sup> (Remodelación no quirúrgica), ha hecho que vuelva a utilizarse más asiduamente materiales permanentes, a pesar del conocimiento de la severidad de los efectos adversos que pueden producirse. Recordemos que por sus reacciones adversas severas la FDA, declaró ilegal el uso de la silicona inyectable en 1991. No obstante el aceite de silicona, todavía se utiliza extensamente en algunos países (figura I.17).

En el momento actual en España los únicos materiales de relleno no reabsorbibles, autorizados y comercializados son la Poliacrilamida (Aquamid), y el Metacrilato (Metacril).

Es importante conocerlos aunque no se utilicen, porque llegan a nuestras consultas muchos pacientes portadores de estos productos, y en bastantes ocasiones con las secuelas de los efectos adversos que han producido. Incluimos en la clasificación de materiales de relleno no reabsorbibles o permanentes aquellos productos que anteriormente se clasificaban como “semidegradables o semipermanentes”, término hoy obsoleto<sup>58</sup>, ya que los fabricantes decían que eran productos con una determinada vida media (tiempo que tardan en degradarse a la mitad), generalmente porque eran combinaciones de un material reabsorbible y otro no reabsorbible.



Figura I.17 Venta de silicona para uso inyectable en México

#### 8.1. Polimeros de hidrogel

Los polímeros de hidrogel, constituyen una nueva clase de fillers compuestos fundamentalmente por agua (96/97%) y una pequeña cantidad de polímero sintético (4%). Incluyen dos tipos de polímeros polialquilimida, cuyo máximo exponente es la marca Bioalcamid<sup>®</sup> y Poliacrilamida, comercializada como Aquamid<sup>®</sup>. Ambos tipos de polímeros se utilizan en Europa, con marcado CE, pero aún no están aprobados por la FDA. Son agentes biocompatibles, atóxicos, homogéneos y estables, cuya buena viscosidad y elasticidad los hace de fácil uso<sup>107</sup>.

Las poliacrilamidas se emplean en medicina como material para fabricar lentes de contacto blandas, tejidos de implante, cápsulas de gelatina etc. Se emplea además en múltiples aditivos alimentarios y cosméticos.

### 8.1.1. Polyacrilamida (Aquamid)

Aquamid, es un gel de Poli(acrilamida), de apariencia transparente e inodoro, con un pH que oscila entre 7,0 y 9,0, insoluble en cualquier solvente conocido pero permeable al agua, iones, oxígeno y a los metabolitos de bajo peso molecular. Este gel contiene 2,5% de poli(acrilamida) y 97,5% de agua apirógena, es homogéneo no conteniendo partículas de microcristales ni microesferas. Según el fabricante, no debe utilizarse para arrugas finas, y debe inyectarse siempre a nivel profundo. La principal indicación es la corrección de surcos nasogenianos profundos y corrección de volúmenes, así como en el tratamiento de pacientes con lipodistrofia HIV. Existen estudios que avalan su seguridad<sup>108</sup>, Christensen et al. 2004<sup>109</sup> afirman que Aquamid gel puede prevenir la formación de una biopelícula a través de su enlace de agua de alta capacidad, explicando por qué no se produzcan nódulos inflamatorios después de la inyección de este producto de hidrogel de poli(acrilamida).

El gel de acrilamida, forma una fina capsula fibrocelular que se hace más pronunciada entre los 6-9 meses después del implante, y que está constituida por microgotas de producto, rodeadas de fibroblastos y macrófagos, con signos de reacción inflamatoria persistente. A pesar de catalogarse como permanente, autores como Patrick Bui, dicen que en la práctica el producto en cantidades pequeñas se reabsorbe en un tiempo aproximado de tres años<sup>110</sup>. Otros autores<sup>111, 112</sup> insisten en la necesidad de que médicos y pacientes conozcan su alta potencialidad de efectos adversos severos antes de decidirse a utilizarlo.

### 8.1.2. Polialquilimida (Bio-alcamid)

El Bio-Alcamid fabricado por el laboratorio Polymekon es según su fabricante un gel tipo imido-amido de base acrílica. También según el fabricante, la molécula de poli(acrilamida) había sido sintetizada ya en Rusia y se empleaba en los ex países del este para realizar rellenos tisulares incluso de grandes zonas como mamas y región glútea, provocando ciertos problemas de fibrosis sobre todo por reacción con el tejido mamario, por lo que la molécula fue modificada y estabilizada, recibiendo la certificación de la Comunidad Económica Europea (CE 0123) en 1999. El desarrollo de las investigaciones, consiguieron mejorar la tolerabilidad del producto al entrar en contacto con los tejidos humanos saliendo al mercado en año 2001 con la denominación de Bio-Formacryl. La industrialización del proceso de fabricación genera leves modificaciones, y cambia el nombre, pasando a denominarse Bioalcamid.

El Bioalcamid, es un gel polímero acrílico alquilimido. Según el fabricante y tal y como aparecía en el prospecto del producto, “No libera radicales libres, carece totalmente de monómeros libres, posee una elasticidad excepcional gracias a su reticulación y posee la capacidad de transformarse espontáneamente en una endoprótesis. Técnicamente es un polímero sintético

con estructura tridimensional, transparente, incoloro, homogéneo y gelatinoso, expansible y no puede ser infiltrado por células ni microorganismos <sup>113</sup>.

Esta propiedad de “transformarse en endoprótesis, hizo pensar que se trataba de un material que podría ser retirado fácilmente en caso de necesidad lo que lo convertía en un material permanente, pero que podía ser extraído. No suelen tener riesgo de alergia (0,6%) pero pueden dar problemas de inflamación crónica y reacciones granulomatosas <sup>44</sup>. Los efectos adversos cuando se producen son muy difíciles de solucionar, ya que en la práctica, la

extracción no es posible fácilmente, <sup>114</sup> y además la “cápsula”, es la causa de múltiples complicaciones con producción de abscesos asépticos recidivantes, que han obligado a que el producto haya dejado de comercializarse.

Figura 1.18. Es importante realizar la extracción del producto con las máximas condiciones de asepsia. No existe un consenso sobre cuál es el protocolo a seguir.



Figura 1.18. Comunicación en prensa de los efectos adversos del Bioalcamid

### 8.1.3. Out line

Hidrogel de poliacrilamida (PAAG), gelificado al 30% en 70% de agua apirógena, con 3 formulaciones según la viscosidad, que según el fabricante (Procytech), tenían Ultra: vida media 5 años; Origine: vida media dos años y Fine: vida media un año.

La experiencia nos ha confirmado que en muchos pacientes los efectos adversos con formación de granulomas pueden ser considerados permanentes. <sup>115</sup> En Francia, con marcaje CE desde el 2003, se ha desarrollado una forma con mayor capacidad de voluminización para uso en corrección de lipoatrofias con el nombre de Eutrophill <sup>116</sup>.

### 8.2. Suspensiones

Están Compuestas de un vector reabsorbible, ácido hialurónico o colágeno, que contiene una suspensión de macropartículas sintéticas no reabsorbibles.



#### 8.2.1. Dermalive

Constituido por fragmentos flexibles de hidrogel de acrílico (40%) no reabsorbibles dispersados en una solución de ácido hialurónico débilmente reticulado de origen no animal que sirve como vector de inyección.

Las partículas de hidrogel acrílico, con un diámetro medio de 60µm, no son esféricas, son suficientemente gruesas como para que no migren ni sean fagocitadas. Existen publicaciones que evidencian sus devastadores efectos adversos <sup>117</sup> que desgraciadamente le han hecho famoso en algunos países como Finlandia. (fig 1.19). Existe otro producto similar Dermadeep, pero con partículas de mayor tamaño.

Figura 1.19. Información en la prensa filandesa sobre los efectos adversos de Dermalive

#### 8.2.2. Evolution

Suspensión de microesferas de un gel polivinilicoreabsorbible, en un hidrogel no reabsorbible (poliacrilamida). Gel sintético, viscoelástico, no reabsorbible de color blanco nacarado, que produce efecto de cuerpo extraño, produciéndose fibrosis a su alrededor. En el momento actual, también ha cesado su comercialización por la alta tasa de complicaciones.

### 8.2.3. Polimetilmetacrilato y colágeno (artefill, artecoll)

La combinación de microesferas de polimetilmetacrilato (PMMA) y colágeno bovino (Artecoll) fue introducida a finales de los 80. Mientras que el colágeno se reabsorbe en 2-3 meses, las esferas de PMMA son encapsuladas, produciendo reacción fibrótica.

Por la presencia de colágeno precisa realizar test previo para descartar alergia a la proteína del colágeno. En el momento actual, solo se comercializa en EEUU, el artefill<sup>118</sup>, que tiene marcado FDA para corrección de surco nasogeniano.

### 8.3. Metacrilatos (PMMA)

El PMMA (polimetilmetacrilato), cuenta con marcaje CE, con el nombre de Metacrill. Es el producto más usado en Hispanoamérica, habiéndose realizado estudios en Brasil por autores como Passy<sup>119</sup>, Nacul<sup>24</sup> y Carvalho<sup>120</sup>... en grandes series de pacientes. Según ellos, el PMMA usado para atrofia, depresiones y arrugas faciales, ha demostrado ser efectivo, de larga duración, seguro y satisfactorio para pacientes y médicos.

El polimetilmetacrilato es una sustancia inerte. Descubierta en Alemania en 1902 por O. Rohm, se registró la patente en 1928 como "PLEXIGLAS". Se ha usado para fabricar prótesis dentarias, lentes intra-oculares... El primer uso inyectable para aumento de tejidos, se debe a Lemperle<sup>121</sup> en 1989.

Es un gel viscoso estéril, blanco opaco, que según el fabricante, puede colocarse subcutáneo, en tejido graso, músculo y yuxta-óseo, pero que no debe colocarse intradérmico. Es un material de relleno biocompatible, y que se asocia en su utilización, a la técnica denominada Bioplastia.<sup>42</sup>

Son partículas grandes de 30 a 50 micras para no ser fagocitadas. Las partículas actuarían como un armazón, para estimular el crecimiento de colágeno del paciente. Aunque el porcentaje de efectos adversos comunicado es muy pequeño, estos son graves o muy graves<sup>122, 123, 124</sup>, lo que obliga a extremar las condiciones para el tratamiento.

Histológicamente, casi inmediatamente a la implantación del PMMA, se produce en el organismo una reacción de alerta. Ejerce una quimiotaxia sobre los macrófagos y los fibroblastos, como respuesta a la activación de linfocitos T. Estos macrófagos, identifican a las microesferas como con tamaño y superficie incompatibles con la fagocitosis, por lo que tienden a fusionarse y formar gigantocitos para captar a cada microesfera individualmente, lo que ocurre por un periodo de unas 2 semanas. Además llegan al lugar vasos sanguíneos, y al cabo de algunas semanas, comienza la formación de fibras elásticas y de colágeno, estabilizándose en torno a la octava semana, con la

formación de un granuloma estable, que constituye la base del nuevo tejido, que corregirá el defecto dérmico a tratar<sup>119</sup>.

Hay una gran variabilidad entre diferentes marcas comerciales, fundamentalmente referidas a tamaño, morfología, homogeneidad de partículas, etc. que va a determinar diferencias significativas en el perfil terapéutico, especialmente en lo que respecta a la seguridad<sup>125</sup>.

Existen diferentes preparaciones comerciales conteniendo PMMA. En España, en el momento actual, el único que cuenta con marcaje CE, es el Metacrill.

El efecto secundario más frecuente, especialmente con las primeras generaciones de metacrilatos, en suspensión de colágeno o hialurónico, son los granulomas<sup>126</sup> y las reacciones inflamatorias cíclicas, aunque la mayoría de autores como Sommer, Passy, y el grupo de estudios GEMAC, que reúne a los médicos que utilizan PMMA en Brasil, hablan de un índice de complicaciones prácticamente nulo<sup>127</sup>. Hay que destacar que utilizan generalmente New plastic y Nutricel en los que la suspensión se realiza en un medio completamente mineral, sin ningún componente proteico, y en los que el tamaño de partícula es mayor de 40 micras, para evitar la fagocitosis por macrófagos.

#### 8.4. Dimetilxilosano: silicona

En los años 60 la inyección de silicona líquida se convirtió en un tratamiento cosmético popular. Como la parafina, la silicona es una sustancia inerte pero estable a altas temperaturas. Desafortunadamente también ha producido importantes efectos adversos. Hasta su prohibición directa a principios de los 90 se utilizó el aceite de silicona o biopolímeros, de distintas densidades. Este producto se implantaba en el tejido celular subcutáneo de la zona deprimida o arrugada. La técnica consistía en depositar microgotas en distintas sesiones distanciadas al menos una semana la una de la otra, hasta conseguir el efecto deseado aprovechando la reacción a cuerpo extraño o granulomatosis local. La cantidad inyectada no tenía que ser mucha ya que parte del efecto de relleno lo hacían los tejidos circundantes al encapsular las microgotas inyectadas. Los que la inyectaban (muchos no médicos) y los pacientes perdieron las perspectivas naturales y los límites. Las microgotas se convirtieron en macrogotas, se aplicó en institutos de belleza, peluquerías, gimnasios... con “terapeutas” no formados... y aparecieron las complicaciones y los resultados desastrosos que todavía hoy podemos ver por las calles. Los más llamativos son, la fibromatosis local en tejidos blandos y la migración del producto a otras zonas anatómicas alejadas de las inicialmente propuestas para su corrección estética<sup>40,128</sup>.

Después de los informes de las secuelas y de los efectos secundarios, en 1991, la Asociación Médica Americana y el F.D.A. prohibieron el uso de la silicona

inyectada. Aunque la silicona de grado-medio está hoy disponible para el uso oftálmico en el tratamiento del desprendimiento de retina, su uso cosmético se considera ilegal en muchos países. A pesar de los problemas descritos y su prohibición las inyecciones líquidas de silicona, como cosmético, se siguen usando y ha habido intentos de autorización y comercialización (en manos muy expertas, para algunos pacientes y en microgotas pueden evidenciarse buenos resultados, no exentos de los riesgos a posteriori). Hoy todavía recibimos periódicamente la comunicación de alguien generalmente no médico que ha inyectado grandes cantidades, produciendo grandes desastres. Cabe citar aquí el término “Alogenosis latrogénica”, descrito por Coiffman<sup>129</sup>, para definir: *Los desastrosos resultados producidos por varias de estas sustancias permanentes, meses o años después de ser inyectados, “Alogenosis”, porque es producida por sustancias alógenas, es decir, ajenas al organismo e “latrogénica”, porque la producen los médicos o las personas que inyectan estas sustancias. Las sustancias inyectables de relleno más usadas fueron: silicona líquida, parafina, petrolato líquido, vaselina, “biopolímeros”, aceite mineral, grasa animal, etc.*

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

*¿Escribiremos sobre aquello de lo que no se habla?  
¿Divulgaremos lo que no debe divulgarse?  
¿Pronunciaremos lo que no debe pronunciarse?*  
Emperador Juliano (Himno a la madre de los dioses)



### 9. EFECTOS ADVERSOS DE LOS MATERIALES DE RELLENO

La presencia de complicaciones y efectos adversos o no deseados, tras la implantación 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 acto de realizar inyectar un material de relleno sea cual sea este. Potencialmente son múltiples, y su aparición, puede estar ligada a diferentes factores<sup>51</sup>:

Factores de predisposición del paciente.

- Factores dependientes del producto
- Factores ligados a la técnica: Mala indicación del lugar de implante o técnica incorrecta.

Tras la *Jornada Científica y Técnica sobre Materiales de Relleno Tisular.*, que se celebró el 24 de Julio de 2008, en Barcelona, se estableció el primer documento de consenso que después ha sido ampliamente refrendado (Protocolos SEME)<sup>4</sup> afirmándose que:

- Todos los materiales de relleno cutáneo, sin excepción, se han relacionado con la aparición de efectos adversos inmediatos, intermedios y tardíos. En consecuencia, no existe ningún material totalmente inerte, biocompatible y seguro. Estos efectos adversos son, en general, locales, en el lugar del implante; pero también pueden ser regionales, a distancia del lugar del implante, e incluso sistémicos.
- Generalmente son reacciones adversas catalogables como leves: eritema, inflamación, dolor, prurito, etc. Pero están reseñadas reacciones moderadas y graves: extrusión del material, infecciones, abscesos, granulomas asépticos, necrosis, angioedema, vasculitis, reacciones sarcoideas y esclerodermiformes, y otras.
- La prevalencia de los efectos adversos intermedios-tardíos varía en relación con el tipo de implante utilizado. Asimismo hay una importante variabilidad interindividual.
- En las personas predispuestas, el uso repetido de un material de relleno, así como la combinación de ellos, incrementa el riesgo de aparición de los efectos secundarios tardíos.
- Del mismo modo, la colocación inadecuada del implante de relleno (p.e.: ubicación, profundidad, etc.), parece incrementar el riesgo de aparición de estos efectos indeseables. Como principio básico, se tiene por seguro que ningún material corrige simultáneamente los defectos de todos los niveles; y que la sobrecorrección de un nivel no puede corregir el defecto de otro nivel. En definitiva, la capacitación del profesional que realiza el implante, y la técnica y el protocolo empleados resultan elementos fundamentales.

Además, algunos estudios señalan que las técnicas de inyección que incrementan la disección del plano subdérmico (punción rápida, abanico, grandes volúmenes), aumentan el índice de efectos adversos locales.<sup>130</sup>

La incorporación en algunos productos, en la misma jeringa de Lidocaina, para disminuir el dolor, debe ser considerada, para prevenir la posible aparición de reacciones alérgicas en su utilización.

Ante la aparición de un efecto adverso moderado o severo debe comunicarse al fabricante (cada uno tiene un impreso de recogida de efectos adversos), y al Servicio de Vigilancia de Productos Sanitarios Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, según lo dispuesto en el artículo 99 de la Ley general de Sanidad, “cuando el efecto adverso, pueda derivar un peligro para la vida o la salud de los pacientes”. Afortunadamente, esto no sucede en los implantes registrados en la AGEMED, que son utilizados en nuestras consultas, por lo que no existen comunicaciones al ministerio, y muy pocas a las sociedades científicas o a los propios fabricantes, por lo que es difícil saber su prevalencia<sup>131, 132</sup>.

Los efectos secundarios deben ser abordados de forma diferente según se trate de un material degradable o no degradable o permanente, ya que la respuesta de los tejidos a la acción de los materiales reabsorbibles es siempre menor, y es rara la formación de granulomas y efectos que permanezcan en el tiempo<sup>81</sup>. Existe una relación inversa entre seguridad y duración del producto<sup>130, 132, 133,134</sup>.

En general existe un mayor o menor riesgo de aparición de efectos adversos dependiendo de:

- Tipo de implante
- Técnica
- Predisposición personal
- Dosis inadecuada o excesiva
- Inyección de diferentes fillers
- Situaciones desencadenantes (Infección, traumatismo...)

Las ocasionadas a causa de la técnica propiamente dicha, como hematoma, equimosis o dolor, pueden aparecer con cualquier material.

### 9.1. Reacciones adversas en función del tiempo de aparición.

La mayoría de los autores coinciden al comentar que en la mayoría de los casos, las complicaciones debidas a la aplicación de materiales de relleno temporales, aparecen al poco tiempo del implante y generalmente se resuelven espontáneamente o son fáciles de tratar. Por el contrario, las que se producen con el uso de productos lentamente reabsorbibles y sobre todo con los permanentes pueden aparecer meses o años después, y son mucho

más difíciles de solucionar<sup>130, 131, 132, 133,134</sup>. Además es conocido, que la gravedad de la reacción es generalmente inversamente proporcional al tiempo de aparición.

Atendiendo a Rzany<sup>135</sup> podemos clasificar las reacciones adversas en función del tiempo de aparición en:

### **Reacciones inmediatas** (*en las 72 H. después de la inyección*)

- Eritema transitorio
- Edema transitorio
- Induración transitoria
- Prurito transitorio
- Reacción alérgica a anestésicos (Lidocaina incorporada a relleno)

### **Reacciones subagudas**

- Infecciones
- Cambios de coloración (blanqueamiento, color azulado)
- Síntomas locales persistentes (reacciones de hipersensibilidad):
  - Eritema
  - Edema
  - Prurito
  - Induración
  - Hiperpigmentación
  - Necrosis local
  - Reactivación de Herpes
  - Infecciones locales

### **Reacciones tardías**

- Formaciones granulomatosas
- Ulceraciones
- Migraciones
- Abscesos

## **9.2. Efectos adversos de los materiales reabsorbibles**

Aunque clásicamente considerados de bajo riesgo, sabemos que pueden producir reacciones no deseables. Se han descrito como:

- Equimosis-hematoma
- Eritema y/o edema.
- Hipercorrecciones
- Asimetrías
- Nódulos, generalmente por defecto de técnica (inyección demasiado superficial, más frecuente en labio y peribucal.
- Granulomas a cuerpo extraño son poco frecuentes con los productos reabsorbibles, pero existe esa posibilidad, más con un tipo de productos (ácido poliláctico) que con el resto, y más en el área peribucal con productos como la Hidroxiapatita cálcica, lo que contraindica su uso en esta zona<sup>136</sup>.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

- Infecciones: puntuales en las zonas de infección o extendidas al producto inyectado (más frecuentes en zonas de labios - boca séptica- o zonas de roce).
- Necrosis descritas en área glabellar<sup>137,138</sup>.

En el momento actual, siguiendo a Pons-Guiraud<sup>51</sup> hay que diferenciar los efectos secundarios ligados a inyección de productos reabsorbibles, que se inyectan en dermis media o profunda para corregir arrugas o depresiones, de los que aparecen tras la inyección de productos voluminizadores que se inyectan a nivel subdérmico o suprapariósico, en la que además de los efectos adversos comunes a todos los materiales reabsorbibles, pueden desencadenarse reacciones edemato-eritematosas, que persisten entre 1-2 semanas. Afirma que con estos productos, son mucho más comunes los errores técnicos, como inyección demasiado superficial, o con mala colocación sobre todo en la región periorcular, sin respetar criterios anatómicos y estéticos, y los debidos al exceso de material inyectado.



Figura 1.20 Necrosis glabella post-inyección Novabel

desencadenarse reacciones edemato-eritematosas, que persisten entre 1-2 semanas. Afirma que con estos productos, son mucho más comunes los errores técnicos, como inyección demasiado superficial, o con mala colocación sobre todo en la región periorcular, sin respetar criterios anatómicos y estéticos, y los debidos al exceso de material inyectado.

A pesar de la buena tolerancia global, podemos evidenciar reacciones inmediatas y menores, reacciones semi- retardadas, que aparecen alrededor de un mes después del tratamiento, y reacciones de aparición tardía entre 1-4 meses después del tratamiento.

Según el registro de efectos adversos de Berlin<sup>132</sup>, las reacciones adversas para los fillers biodegradables suceden antes de 4.9+/-5.8 (SD) meses y las que se deben a fillers no biodegradables entre 18.3+/-19.0 (SD) meses (p=.005).

### 9.2.1. Reacciones inmediatas

La inoculación de un material de relleno, no deja de ser una agresión al organismo, pudiéndose producirse reacciones cutáneas (molestias, enrojecimiento, e inflamación de la zona inoculada, que se autolimitan o desaparecen con antiinflamatorios)<sup>1</sup>, en la mayoría de los casos.

Son esencialmente eritema y hematomas (80%)<sup>139</sup>, más frecuentes en pacientes que toman medicamentos con acción antiagregante, piel fina y eritrosica.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Excepcionalmente ha sido publicado en las horas que siguen a la inyección casos aislados de angioedema, eritema máculo-papuloso generalizado, erupción papulonodular difusa y eritema polimorfo<sup>140,141</sup>.

Lupton<sup>142</sup>, describe el caso de una paciente que desarrollo induración y nódulos eritemato papulo císticos tras la inyección de ácido hialurónico en surco melolabial.

Van Dyke<sup>143</sup>, describe tres casos de reacción aguda local tras inyección de ácido hialurónico con lidocaína. En estos pacientes, inmediatamente después de la inyección, se desarrolló una reacción adversa con hinchazón, dolor y formación de nódulos, que en dos de los pacientes, se abscesificaron.

Los cultivos fueron negativos y los efectos solo remitieron cuando el producto fue eliminado con degradación enzimática con hialuronidasa. Dos de los pacientes fueron tratados después con otro ácido hialurónico y no tuvieron ninguna reacción adversa.

Algunos pacientes han reportado hipersensibilidad local y ligero prurito, algunos días después de la inyección, que desaparecen espontáneamente sin ninguna secuela en pocos días. En personas con pieles grasas o acnéicas o insuficientemente desinfectadas, la aparición de reacciones acneiformes. También se ha evidenciado, la reactivación de herpes labial recurrente. Las necrosis afortunadamente muy raras, se deben a un error técnico, ligado a la inyección intravascular, o a la compresión importante que produce ruptura de la vascularización local<sup>144</sup>.

Según el informe de bioseguridad inmunológica de implantes, elaborado por la Dra. Ercilla<sup>1</sup> las reacciones cutáneas que se producen horas después de realizarse el relleno, se pueden interpretar como una respuesta inespecífica, en que se activa la respuesta innata como sucede en otros traumatismos o lesiones espontáneas de la piel, y a menudo se asocian a errores de técnica o errores accidentales de la praxis.

### 9.2.2. Reacciones subagudas o semiretardadas



Figura I.21 Efecto Tyndall

El más frecuente, es la aparición de pápulas, más o menos blanquecinas, visibles y apreciables al tacto que aparecen tras el implante de ácido hialurónico demasiado superficial y que no desaparecen hasta la degradación del producto inyectado, espontáneamente o tras inyección de hialuronidasa.

En algunos casos, se ha descrito a nivel de los labios edema que aparece 12-24 horas después de la inyección y que desaparece entre 2-7 días. Excepcionalmente se han descrito con el ácido hialurónico, pseudoabscesos amicrobianos, que sin embargo mejoran con antibiótico.

Tras el implante de ácido hialurónico en ciertas zonas como la región subpalpebral, y el surco nasogeniano, puede presentarse, una pigmentación azulada filiforme (por el reflejo de la luz azul de longitud de onda corta) que tarda varios meses en desaparecer y que se conoce como efecto Tyndall (Figura 1.21). Se cree que esta decoloración azulada, se debe también a inyecciones demasiado superficiales<sup>145</sup>.

En pacientes de piel negra, puede producirse una reacción queloidea confirmada histológicamente que aparece algunos días después de la inyección.

En los casos de productos de ácido hialurónico mas dextranos, para aumentar la duración del implante en el tejido, se han visto reacciones inflamatorias locales, que duraban entre 1-3 semanas.

### 9.2.3. Reacciones retardadas o tardías

Son muy raras. con el colágeno bovino<sup>146</sup> y con ácido hialurónico, se han descrito reacciones como nódulos, eritema intenso y granulomas eritematovioláceos e indurados y excepcionalmente abcesiformes<sup>147, 148</sup>, que pueden corresponder a reacciones de hipersensibilidad retardada. Aparecen en general 1-4 semanas después de la inyección y en algunos casos después de varias sesiones de relleno.

En el informe de bioseguridad inmunológica de implantes<sup>1</sup>, antes citado, se afirma que “en algunos pacientes se ha reportado de forma tardía el desarrollo de una reacción inflamatoria y la formación de granulomas con características histológicas de una reacción a cuerpos extraños. La formación de granulomas se desencadena como respuesta a antígenos persistentes, sustancias irritantes y en general a compuestos poco solubles. En ocasiones los granulomas no tienen su origen en una respuesta inmunológica, sino que aparecen alrededor de materiales insolubles o cuerpos extraños difíciles de digerir”.

Es conocido, que toda sustancia extraña introducida en la piel es susceptible de producir una reacción de hipersensibilidad, mediada por mecanismos inmunológicos. La respuesta sea humoral, debida a anticuerpos, o celular, ligada a linfocitos, es mayor, si el material de relleno es de origen proteico, como se demostró con las reacciones al colágeno bovino, que es capaz de inducir la aparición de anticuerpos y de linfocitos específicos. En el caso del colágeno, un test previo, puede reducir el número de pacientes que

desarrollarían estas reacciones. Cooperman en 1985<sup>149</sup> hablan de un 3% de incidencias de reacciones adversas al test previo en un estudio sobre 9427 pacientes, de las que el 50% aparecieron en las primeras 24 horas.

Cockerhman, en una revisión sobre colágeno, publicada en el 2009, afirma que el hecho de tener un test a colágeno negativo, no puede garantizar totalmente la posibilidad de aparición de reacciones alérgicas<sup>150</sup>.

Hay pocos artículos respecto a las reacciones adversas frente al colágeno porcino, comercializado en el 2006, y para el que según el fabricante, no era necesario la realización de test previos, sin embargo hay estudios como el de Braun en 2008, que reportan un elevado número de pacientes con nódulos en labios tras el implante de Evolence<sup>151</sup>.

En el caso del ácido hialurónico, formado por glicosaminglicanos sin especificidad de tejido o de especie, no debería desencadenar reacciones inmunes, sin embargo, se han observado reacciones de hipersensibilidad inmediata o retardada, que hacen concluir que existe una cierta inmunogenicidad en el ácido hialurónico, confirmada por la presencia en animales de producción de anticuerpos o de linfocitos específicos, tras la inyección de hialuronanos<sup>152</sup>.

Los trabajos de Dereure<sup>153</sup>, afirman que el ácido hialurónico, no es una estructura inerte, sino que está dotado de propiedades biológicas importantes y juega un papel importante en diversos procesos fisiológicos, interviniendo en la plasticidad de los tejidos y en los procesos de inflamación, reacción inmunitaria, cicatrización y angiogénesis. Estos procesos, pueden estar ligados a una interacción con los receptores celulares, o a la producción de fragmentos de ácido hialurónico, como ocurre después de un traumatismo local o una inflamación, la acción de estos fragmentos, es siempre dependiente de su tamaño.

Podemos distinguir reacciones diferentes:

- Reacciones de hipersensibilidad retardada mediadas por los linfocitos T, específicas del antígeno presente en la preparación como ocurre con el colágeno, contaminantes proteicos en los procesos de fermentación bacteriana, impurezas... En estos casos, después de la inyección intradérmica, las proteínas se ponen en contacto células de langerhans o con macrófagos que pueden inducir en pacientes predispuestos una inmunización, con producción de linfocitos específicos, que pueden migrar en la piel, activarse y producir una reacción de hipersensibilidad retardada.
- Reacciones locales del tipo de granuloma a cuerpo extraño. Suceden cuando la preparación inyectada activa células fagocitarias,

productoras de citokinas inflamatorias, que producen un infiltrado inflamatorio alrededor del implante. En estos casos, el tamaño de las partículas es muy importante, ya que las mayores de 40 micras, no pueden ser fagocitadas. Otros factores importantes<sup>154</sup>, son la forma y la superficie de las partículas que pueden inducir un mayor o menor grado de irritación e inflamación en los tejidos.

- Reacciones inflamatorias no específicas: Estudios experimentales, han demostrado que el ácido hialurónico fragmentado puede estimular la producción por las células epiteliales de quimioquinas, que pueden inducir un infiltrado inflamatorio local. De la misma forma podemos suponer que las moléculas de reticulación, los residuos o contaminantes, pueden inducir una reacción inflamatoria.

En muchos casos, se ha podido comprobar el papel coadyuvante de una infección en la producción de granulomas, sobre todo como veremos más adelante con los materiales de larga duración y permanentes.

Actualmente, se ha demostrado que las reacciones inmunes están controladas genéticamente, lo que podría explicar una cierta susceptibilidad individual a la aparición de efectos adversos tras la inyección de materiales de relleno<sup>51</sup>.

### 9.2.4. Efectos adversos de los materiales de reabsorción lenta

Se incluyen en este grupo, materiales de relleno, de mayor duración, que se degradan lentamente entre 18 meses y los tres años. Podemos incluir también algunos ácidos hialurónicos, como los de carácter voluminizador (Sub Q<sup>R</sup>, Macrolane<sup>R</sup>, Voluma<sup>R</sup>) o los modificados con la adicción de dextranos para aumentar su duración en los tejidos. La adicción de dextranos, aumenta el riesgo de reacciones inflamatorias locales.

Los efectos secundarios inmediatos y transitorios, no son específicos (edema, equimosis, eritema, hipersensibilidad local), pero su duración es mayor.

#### 9.2.4.1. Efectos adversos del ácido poliláctico (Sculptra)

La inyección de ácido poliláctico se asocia a la formación específica de nódulos que aparecen en la mayoría de los casos tras un periodo de latencia de 1 a 3 meses, y que pueden durar más de un año. En el estudio publicado por Rossner<sup>155</sup>, en el 2009, tras ocho años de seguimiento, indican que el número de pacientes con nódulos, fue disminuyendo, a medida que se aumentaba la dilución del producto. Se trata de papulo-nódulos, palpables, asintomáticos, que pueden o no ser visibles, duros y no inflamatorios. Desaparecen espontáneamente, y son debidos a la característica del material.

Se ha descrito también la formación de cordones superficiales duros, fibrosos, raramente inflamatorios, que siguen el trayecto de la inyección.

Pueden presentarse también aunque son mucho más raros, granulomas a cuerpo extraño con células gigantes<sup>156</sup> de aparición más tardía, entre 6 y 18 meses definidos clínicamente, como masas sólidas sintomáticas, visibles que deforman el relieve cutáneo, y que responden a la definición de granuloma a cuerpo extraño.

### 9.2.4.2. Efectos adversos de la hidroxiapatita cálcica

La mayoría de los artículos publicados sobre la hidroxiapatita cálcica, avalan su seguridad. Berlin y sus colaboradores, demostraron con microscopia electrónica<sup>157</sup> el depósito de colágeno alrededor de las microesferas de producto, con una mínima respuesta inflamatoria. Pueden encontrarse reacciones inmediatas edema o inflamación tras la inyección que desaparece a los pocos días. Muy raramente, pueden desarrollar reacciones granulomatosas retardadas, que se reabsorben lentamente. Estudios como el de Tzikas en el 2004<sup>158</sup>, desaconsejan su uso en remodelación labial, por el desarrollo de nodulos visibles persistentes en la mucosa labial.

Es necesario dar a conocer a los pacientes que el producto es visible con rayos X, por lo que podría interferir con algunos procedimientos diagnosticos.

En la revisión bibliográfica realizada, se ha publicado el caso de una paciente que presentó dos meses después de la inyección de Radiesse en nariz, una masa de 6x2 cm. en la ceja izquierda y el párpado superior, con sensación de plenitud y ptosis palpebral. El examen histológico demostró la presencia de hidroxiapatita calcica.<sup>159</sup>

### 9.3. Efectos adversos de los materiales no reabsorbibles

Las reacciones adversas a los rellenos no reabsorbibles y a las combinaciones entre rellenos reabsorbibles y no reabsorbibles o permanentes, son por lo general más severas y más difíciles de tratar.



Figura 1.22 Granuloma por metacrilato intradérmico

Se han descrito reacciones inmediatas como Equimosis-hematoma, Eritema, dolor, edema, prurito, hipercorrección (que en este caso es muy difícil o imposible solucionar), y reacciones retardadas que tienen características diferentes en función del material implantado: Granulomas a cuerpo extraño, inflamaciones crónicas, migración

infecciones que son más graves que en los productos reabsorbibles... o que pueden aparecer independientemente del producto implantado: Asimetrías consecuencias de desplazamiento o mala técnica o asimetría previa, Necrosis, Embolia por inyección intravascular.

Los problemas pueden aparecer cuando se inyectan productos degradables como el ácido hialurónico, en áreas previamente tratadas con agentes no reabsorbibles, pudiendo aparecer severos granulomas inflamatorios, que no aparecerían solo con el material reabsorbible. Esto es muy importante porque en muchas ocasiones los pacientes desconocen que producto le ha sido inyectado, o lo han olvidado tras muchos años de la implantación<sup>160</sup>.



### 9.3.1. Reacciones retardadas

Son mucho más graves, aparecen después de meses o años de realizado el implante. Generalmente, se trata de granulomas a cuerpo extraño en los que el diagnóstico suele ser clínico, por la dificultad de realizar biopsias a nivel facial.

En muchas ocasiones pueden presentarse como nódulos que pueden permanecer latentes durante años y que por diferentes estímulos, infecciones, punciones, nueva inyección... pueden agravarse, formándose nódulos confluyentes, palpables o visibles, dolorosos, abscesiformes etc.

### 9.3.2. Diagnóstico y clasificación desde el punto de vista clínico de las formaciones granulomatosas.

La tasa de aparición de granulomas es muy variable en función del producto inyectado: entre 1:100 (1%) y 1:5000 (0,02%)<sup>133,161</sup> de los pacientes tratados.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Después de un tiempo de latencia variable entre varios meses hasta años, aparecen en el lugar del implante, uno o varios nódulos inestéticos, que se caracterizan por: aspecto indurado, cambios en la coloración de la piel (rojo o azulado) y sensación de tensión más o menos molesta. Son evolutivos (curso en “dientes de sierra”), aumentando de forma importante al principio, y permaneciendo inactivos durante periodos variables. En general, no tiene un origen alérgico. Su causa es desconocida y hasta el momento es imposible predecir su aparición.

Es fundamental hacer diagnóstico diferencial con los nódulos de implantación por error de técnica, que aparecen inmediatamente después de la inyección,

sin tiempo de latencia, de menor tamaño desde una lenteja a un guisante, bien delimitados por una cápsula fibrosa, ya que el tratamiento es diferente. Los granulomas responden al tratamiento con corticosteroides y los nódulos no.

### 9.3.2.1. Formas clínico histológicas (Lemperle et al)<sup>133</sup>

**a.-Granuloma cístico o granuloma inflamatorio**, aparece tras inyección de geles biológicos (colágeno, ac. Hialurónico...). Clínicamente es un absceso estéril, fluctuante, rojo e indurado, pequeño y superficial. Suelen desaparecer espontáneamente. Histológicamente presentan un importante número de células gigantes a su alrededor.

**b.-Granuloma edematoso o lipogranuloma**. Producido por implantes sintéticos como la silicona y las poliacrilamidas. Aparecen varios años después de la inyección con gran hinchazón y edema. Histológicamente se caracterizan por estar rodados e infiltrados por células mononucleares e inflamatorias.

**c.-Granulomas esclerosantes, sarcoidales o xantelasmicos**. Debidos a la inyección de compuestos como metilmetacrilatos, ácido poliláctico, hidroxiapatita cálcica, o microesferas de dextrano. Surgen entre 6 meses y 3 años después de la inyección, a menudo son visibles, duros y formados por nódulos concluyentes. Histológicamente el implante es infiltrado por algunos macrófagos y células gigantes, fibroblastos y fibras de colágeno, sin presencia de células inflamatorias.

### 9.3.3 Efectos adversos de los productos de polimetimetacrilato (pmma)

Pueden ocasionar granulomas de aparición tardía entre 6 meses y dos años. En Europa el polimetilmetacrilato no ha sido comercializado ni autorizado hasta marzo 2009, por lo que existe poca experiencia y un bajo porcentaje de pacientes tratados. En grandes series brasileñas se habla de una incidencia muy baja de efectos adversos.

La bibliografía revisada sugiere que hay una gran diferencia entre los diferentes productos que contienen PMMA, en relación fundamentalmente al tamaño de la partícula. Hay también muchos estudios que relacionan la mayor presencia de efectos adversos en los productos que combinan PMMA y colágeno, en las que las complicaciones granulomatosas fueron muy comunes tal y como ha sido reportado por Lemperle<sup>162, 163,164</sup> Haneke<sup>165</sup> y Lombardi<sup>166</sup>...

9.3.4. Efectos adversos de los hidrogeles acrílicos. Estos productos sobre todo el hidrogel de Polyacrylamide Outline<sup>R</sup> y Dermalive,<sup>R</sup> (combinación de hidrogel y ácido hialurónico),



Figura 1.24 Granuloma en labio post-inyección de Dermalive

fueron ampliamente usados durante los años 1999-2004. Se retiraron, por la constancia del gran número y la gravedad de los efectos adversos que produjeron, fundamentalmente reacciones granulomatosas, de aparición muy retardada<sup>167,168</sup> (fig. 1.24). Algunas incluso de 3 a 8 años después de realizada la inyección, y en ocasiones desencadenadas por la inyección a posteriori de productos de relleno reabsorbibles en el mismo lugar de implante. Generalmente, son nódulos de consistencia pétreo, cubiertos de piel normal o eritematosa, visibles, sobre todo cuando asientan en labio o región glabellar. Muy inestéticos, y con brotes de inflamación crónica inexplicables y difíciles de controlar, que producen gran malestar psíquico en el paciente y muchas reclamaciones judiciales.

Rossner y sus colaboradores en 2009<sup>126</sup>, revisaron el registro de efectos adversos de Berlín, y publicaron que el Hidroximetilmetacrilato y el etilmetacrilato en suspensión de ácido hialurónico, estaban relacionados con reacciones adversas: de 95 áreas tratadas, 87 (91,6%), presentaron nódulos de aparición tardía en torno a los dos años después del implante.

### 9.3.5. Efectos adversos de las polialquilamidas

El material más usado de este grupo, ha sido el Bioalcamid<sup>169</sup>, que fue ampliamente usado en los años 2007, 2008, por presentarse como una importante alternativa a la utilización de la grasa a nivel facial, cuando se requerían volúmenes importantes<sup>113</sup>, como ocurría en la lipoatrofia facial secundaria a infección por VIH<sup>170,171</sup>.

Las comunicaciones de los importantes efectos adversos de aparición tardía<sup>171, 172,173</sup>, consistentes fundamentalmente en granulomas abscesiformes, (Fig. 1.25) y cuadros de inflamación crónica persistente' condujeron a la suspensión de su comercialización. Aljotas<sup>44</sup> y sus colaboradores en una revisión sobre sus efectos adversos hablan de la posibilidad de reacciones inmunológicas que conduzcan a la aparición de efectos sistémicos en estos pacientes.

Se han descrito también reacciones edematosas muy importantes y persistentes.

### 9.3.6. Efectos adversos de la silicona

La revisión de Hevia<sup>175</sup>, tras seis años de seguimiento a un total de 970 pacientes tratados con dimetilsiloxano, concluye con solo la sobrecorrección en 11 de estos (1%), como efecto adverso. Sin embargo, está ampliamente descrito la formación de nódulos que histológicamente son característicos: "Siliconomas"<sup>176</sup>, (Fig. 1.26) confluyentes, violáceos, duros, que traspasan la zona de inyección, resistentes a todos los tratamientos tópicos y sistémicos, que inducen trastornos invalidantes tanto físicamente como desde el punto

de vista psíquico. Cuando se aplica en grandes volúmenes, ha producido efectos locales y sistémicos desastrosos.

Las reacciones adversas locales incluyen la inflamación crónica, migración, extrusión, ulceración y formación de granulomas (Siliconomas)

Las complicaciones, pueden requerir resecciones amplias de tejido y reconstrucciones plásticas complejas<sup>177</sup>.



Figura. 1.25 Granuloma abcesiforme tras implante de Bioalcamid



Figura. 1.26 Siliconoma en labio.

### 9.4. Tratamiento de los efectos adversos

Todos los fillers que se conocen hoy en día pueden causar reacciones adversas. Estos efectos secundarios son menos graves después de la inyección con rellenos rápidamente biodegradables, donde la mayoría va a desaparecer espontáneamente en días o meses. Después de la inyección con materiales de relleno lentamente reabsorbibles o rellenos no biodegradables o permanentes, pueden aparecer reacciones adversas que necesitan tratamiento activo.

Si estos están relacionados con la infección bacteriana como con el gel de poliacrilamida y si ha desarrollado resistencia bacteriana (biopelícula),<sup>178</sup> o si se presentan como granulomas de cuerpo extraño, como después de los otros rellenos de esta categoría, la extirpación quirúrgica del material implantado a menudo sigue siendo la única posibilidad terapéutica efectiva.

Porque pueden surgir problemas médico-legales con el uso de estos materiales y pueden ser implantados por personal no autorizado, a veces, con información incompleta a los pacientes, o incluso fraudulenta sobre la naturaleza del material implantado, el estudio anátomo-patológico, sigue siendo el criterio estándar para la identificación del material de relleno responsable del efecto adverso. La variación en la morfología microscópica de las partículas implantados e hidrogeles permite clasificar la mayoría de los

casos, y parece ser particularmente importante en los casos donde se han aplicado diferentes rellenos con el tiempo, por lo que el responsable de la reacción adversa de relleno se puede identificar y tratado en consecuencia<sup>179</sup>.

### 9.4.1. Prevención

Lo más importante es la prevención, aunque existen factores individuales y del propio producto que favorecen su aparición y hacen imposible que puedan evitarse por completo.

Puede reducirse el riesgo de complicaciones seleccionando los pacientes apropiados y utilizando la técnica de inyección adecuada. Con respecto a la primera de estas cuestiones, hay reportes de pacientes con una tendencia de queloides o cicatrización hipertrófica que han desarrollado los granulomas tras ser inyectados con rellenos dérmicos. También hay informes de pacientes con sarcoidosis que han desarrollado una imagen histológica similar en sus sitios de inyección<sup>180</sup>. Debido al escaso número de casos, no puede establecerse una relación entre la cicatrización hipertrófica o sarcoidosis y susceptibilidad a granuloma a cuerpo extraño en este momento. Zonas con piel muy fina, como los párpados, es una contraindicación para todos los rellenos, especialmente alrededor de los ojos y en las mejillas que tienen muchas arrugas pequeñas. En general pieles claras y finas tienen más probabilidad de aparición de efectos adversos<sup>181</sup>.

No hay unanimidad a la hora de contraindicar la aplicación de materiales de relleno en pacientes con enfermedades autoinmunes, porque no hay una total evidencia de relación entre estas patologías y la aparición de efectos adversos, pero la mayoría de los autores coinciden en la necesidad de realizar una cuidadosa evaluación individual y evitar los materiales de reabsorción lenta y permanentes.

La propuesta de protocolo de práctica clínica en la utilización de materiales de relleno. SEME 2009<sup>4</sup> afirma que:

- Una buena antisepsia y una correcta técnica de inyección reduce las equimosis-hematomas, siendo más importante estos últimos cuando abordamos el remodelamiento labial o inyecciones en profundidad (pómulos) o pieles con cuperosis o bien toma de AAS o antiinflamatorios con actividad antiagregante. (El uso de cánulas, en lugar de aguja puede ser útil en algunos casos).
- Una correcta asepsia en el tratamiento reduce la posibilidad de infección, y a veces en caso de alto riesgo el uso de antibioterapia por vía oral, sobretodo y siempre que se use Polialquilamida, o cualquier otro material permanente.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

- También es recomendable la utilización de profilaxis antibiótica oral cuando se utilizan volúmenes importantes, como en caso de los ácidos hialurónicos tipo Sub Q y Voluma.
- Los pacientes muy nerviosos y con tendencia a manipularse la cara son más proclives a padecer más infecciones locales; que son leves (pústulas) y que se resuelven espontáneamente o con cremas antibióticas de uso tópico.
- Para evitar la aparición de eritema y edema, es aconsejable la aplicación de frío local, inyección lenta. Si ya se ha producido, el tratamiento, consiste en aplicar cremas antiinflamatorias, homeopáticos, antihistamínicos suaves por vía oral, y Corticoides si no cede la sintomatología.
- Si hay hipercorrección. No intentar corregir una patología en una sola sesión. Elegir la densidad y viscosidad del producto a utilizar en función del tipo de piel, área a tratar y profundidad del defecto a corregir.
- Hipercorrecciones. Se pueden solucionar con más producto o cambiando el tipo de producto.
- Cambios de color, aparecen con mayor frecuencia por transparencia con el colágeno porcino. Es importante evitar la aplicación a nivel muy superficial.
- Por inyección demasiado superficial o con exceso de material, pueden producirse. pequeñas elevaciones superficiales inestéticas, Otras veces se producen por reacción granulomatosa, es muy importante diferenciarlas, porque si se deben a inyección superficial o en exceso se reabsorberá y desaparecerán. Si se deben a ácido hialurónico, pueden solucionarse con inyección de hialuronidasa. Si se deben a reacciones granulomatosas, pueden administrarse corticoides. Inyecciones intralesionales de trigón depot en dilución, y en sesiones repetidas en períodos 3 o 4 semanas, hasta conseguir su reducción o desaparición.
- En cuanto a las asimetrías, es importante tener iconografía previa del paciente. Si se producen post tratamiento, se debe esperar a corregir en la siguiente sesión, por descartar asimetrías debidas a reacción inflamatoria. En algunos casos se solucionan aplicando más producto para corregir. Si es por desplazamiento de producto (polialquilamida), podremos evacuar parte del producto.
- Trastornos isquémicos. Se pueden producir después del relleno con cualquier material cuando se inyecta demasiado superficialmente, o se

ocluye un vaso. Se ha descrito necrosis cutánea con el Zyplast® y con otros rellenos que se han colocado subdérmicos y que con la inyección, accidentalmente, se ha bloqueado una arteria subdérmica. Se cree que la glabella es el sitio de inyección que tiene más riesgo de necrosis, al haber poca circulación colateral y depender de ramas terminales de la arteria supratroclear. Para evitar necrosis se recomienda inyectar superficial y medialmente, previa aspiración.

- Otras recomendaciones son usar pocos volúmenes y repartirlos en dos sesiones o bien hacer un lado en cada sesión<sup>182</sup>. En el trabajo *“The Risk of Alar Necrosis Associated with Dermal Filler Injection”* de Grunebaum y colaboradores<sup>183</sup> se describe tres casos de necrosis del ala de la nariz producidos con rellenos dérmicos. Son casos raros pero potencialmente dramáticos para los pacientes y los médicos. La conclusión a la que llegan es que la mayoría de estos casos se pueden prevenir con una adecuada técnica. Una vez producida la necrosis se ha utilizado aplicación de calor, pasta de nitroglicerina local como vasodilatador, inyección de hialuronidasa, e incluso inyección local con heparina de bajo peso molecular. La pérdida de visión es extremadamente rara y está causada por la inyección en la arteria supratroclear a nivel de la glabella, donde está conectada a la arteria oftálmica. Coleman<sup>184</sup>, recomienda no realizar una inyección sin aspiración previa, y usar cánulas romas.
- Desplazamiento de producto como la polialquilamida que puede ser evacuada mediante punción y aspiración o punción y expresión de la zona, tras lo cual también es recomendable el uso de antibioterapia oral. No existe unanimidad sobre cuál debe ser el protocolo de extracción de polialquilamida (Bioalcamid).

### 9.4.2. Prevención y tratamiento de los granulomas

Aunque no existe ningún consenso, para la mayoría, el tratamiento de elección de los granulomas es la inyección intralesional de corticoides que se puede repetir cada 4 semanas<sup>4,58</sup>. Para evitar el riesgo de atrofia, se pueden combinar con drogas antimetabólicas, fármacos inmunomoduladores y láseres pulsados<sup>185</sup>. La cirugía excisional debe ser el último recurso.

La cirugía se reserva para el drenaje de los granulomas císticos y en el caso de haber nódulos por acúmulo excesivo de material, especialmente en los labios.

En ocasiones, se ha asociado a los corticoides locales, corticoides sistémicos (prednisona 1mg/kg/día), crioterapia, bleomicina (1,5 IU/ml.) intralesional, 5 Fluorouracilo intralesional (50 mg./cc.), minociclina (100 mg./12 h.), ciclosporina (5 mg./kg./día), alopurinol (600 mg./día), colchicina, Isotretinoína (0.5 mg/kg/día), interferon, imiquimod (Aldara) crema al 5%,

tacrolimus en crema al 0,5%, hialuronidasa, láser a 532 nm y 1064 nm., luz pulsada intensa (especialmente útil para la coloración azulada) y combinación de varios de estos tratamientos.

Los corticoides sistémicos han de darse en dosis más altas que los locales y en tiempos prolongados (meses). El antibiótico minociclina se utiliza por tener asociado un efecto inmunomodulador. El inmunomodulador imiquimod tiene un efecto importante a las dos semanas y se da dos veces al día durante dos meses.

Los granulomas a ácido hialurónico se tratan con corticoides, aunque cabe destacar que muchos pacientes presentan mejoría sin tratamiento.

No existe regla, para el tratamiento con hialuronidasa. La decoloración azulada de algunos granulomas de cuerpo extraño superficialmente esclerosado puede ser tratada efectivamente con láser de luz pulsada intensa en la misma zona (por ejemplo, el utilizado para los vasos sanguíneos). Los pequeños granulomas no inflamatoria han respondido bien a los láseres de pulso largo de 532 nm; los grandes granulomas inflamatorios han mostrado cierta respuestas favorables a los láseres de pulso largo de 1.064 nm. Cuatro o cinco sesiones no sólo bloquean la neovascularización sino que parece que, suaviza y reduce el volumen del granuloma subyacente, probablemente por la reducción del flujo de sangre<sup>186, 187</sup>.

En la actualidad la tendencia es a utilizar antibióticos por tiempo prolongado, basándose en la presencia de biofilm como factor desencadenante<sup>154</sup>.

Es de suma importancia conocer las diferencias clínicas e histológicas entre nódulos y granulomas, porque los corticoesteroides son eficaces en proliferaciones celulares, pero no en los nódulos de las partículas agrupadas o microesferas.

*“Es imprescindible seguir estudiando por qué aparecen estos efectos adversos: vías patogenéticas implicadas (inmunidad innata, adquirida, ambas), tipos celulares (macrófago activado, linfocito T, linfocito B, células reguladoras), mediadores (citocinas, TLRs...), así como las vías y proteínas implicadas en la activación intracelular. Del mismo modo, debemos insistir en la búsqueda de marcadores genéticos, inmunológicos o de otro tipo, que nos permitan valorar el riesgo teórico de las personas a presentar este tipo de reacciones adversas a los bioimplantes. Asimismo, resulta imprescindible fomentar y simplificar la comunicación de incidencias y efectos adversos con los materiales de relleno”<sup>4</sup>*

El Prof. Alijotas<sup>174</sup>, está trabajando en la creación de test basados en el HLA, que permitirían predecir aquellos pacientes en los que es mayor el riesgo de aparición de granulomas, aunque aún esta posibilidad no está evidenciada, ni consensuada, y es discutible<sup>1</sup>

### 9.4.3. Documentación y seguimiento de efectos adversos

Para poder realizar el seguimiento de un efecto adverso, es imprescindible realizar<sup>4</sup>:

- Iconografía: valor clínico, jurídico y docente.
- Consentimiento informado (previo y de aceptación del tratamiento de la complicación).
- Hoja de registro de implante (etiqueta trazadora del producto utilizado).
- Copia de la notificación de efecto adverso, al fabricante y/o empresa que lo comercializa. Se discute si debe notificarse también a sociedades científicas, y en casos de reacciones severas siempre a la agencia española del medicamento.
- Analítica y estudio anatómico-patológico si procede.
- En caso necesario, ecografía, TAC, o RMN para evaluar la extensión de las lesiones producidas.

En la discusión de esta tesis, y tras la recogida de las diferentes encuestas realizadas y la búsqueda bibliográfica realizada, propondremos diversas opciones de prevención y tratamiento.

## II. HIPÓTESIS



### HIPÓTESIS

La historia de la utilización de materiales de relleno a nivel facial para corregir imperfecciones, mejorar o modificar los rasgos y corregir los signos de la edad ha estado siempre ligada a la existencia de efectos secundarios y reacciones adversas, a menudo muy severas e imposibles de corregir.

La hipótesis en la que se basa esta tesis es que los efectos adversos no se deben sólo a las características del producto utilizado, sino también a la propia reacción del tejido receptor y a la praxis médica.

A partir de esta hipótesis sobre la aparición de efectos adversos tras la inyección de materiales de relleno, se plantean las siguientes cuestiones:

- ¿Existe un material de relleno ideal que garantice la seguridad de los tratamientos?

-¿Se pueden establecer nexos comunes en los mecanismos de producción de efectos adversos producidos tras la utilización de los diferentes materiales?

-¿Se pueden prevenir la aparición de efectos secundarios tras la inyección de materiales de relleno a nivel facial?

-¿Es posible establecer un protocolo de actuación tras la aparición de un efecto adverso tras la inyección de materiales de relleno a nivel facial?

Para intentar responder a estas interrogantes, se plantean los siguientes objetivos.



### III. OBJETIVOS



### III. OBJETIVOS

#### 1. OBJETIVOS GENERALES

Hacer una revisión de la incidencia de efectos adversos tras la utilización de los materiales de relleno de uso facial (fillers) en los tratamientos que se realizan en el campo de la Medicina Estética, detectando las posibles causas de aparición, y la forma de prevenirlos y tratarlos.

#### 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.-Identificar si existe el material de relleno ideal
- 2.-Conocer los hábitos de los médico estéticos, en la práctica de tratamientos con materiales de relleno (fillers) a nivel facial.
- 3.-Conocer la incidencia de efectos adversos, su gravedad, tiempo de latencia y las variables que pueden determinarlos.
- 4.-Conocer los diferentes protocolos y métodos de actuación de los médicos ante la aparición de los posibles efectos adversos.
- 5.-Establecer un protocolo de actuación ante la aparición de efectos adversos tras la utilización de materiales inyectables (fillers).



## Efectos secundarios de los implantes tisulares

---

*Me lo contaron y lo olvide;  
lo vi y lo entendí;  
lo hice y lo aprendí”  
Confucio*

## IV. MATERIAL Y METODOS



## MATERIAL Y METODOS

Con el fin de responder a los objetivos propuestos, se han planteado tres estudios diferentes complementarios entre sí, con distinta metodología y población de estudio:

### 1. UTILIZACIÓN DE FILLERS POR PARTE DE EXPERTOS EN MEDICINA ESTÉTICA, PREVALENCIA DE EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS Y MÉTODOS DE ACTUACIÓN

#### 1.1 Descripción de la muestra:

La población objeto de estudio es la de médicos especialistas en la utilización de materiales de relleno (médicos estéticos, cirujanos y dermatólogos) de todo el territorio nacional. Considerando las posibles diferencias en el uso de fillers en distintas partes del mundo, se ha decidido ampliar el lugar de origen de los especialistas a Europa y Latinoamérica.

No existen datos precisos acerca del número de especialistas que ejercen la medicina estética en España, si bien, según datos facilitados por la secretaría de la Sociedad Española de Medicina Estética, actualmente el número de afiliados es de 600, aunque se estima que el número de médicos que la ejercen esté en torno a los 3000. Por su parte, la Federación Ibero Latinoamericana de Cirugía Plástica y Reconstructiva (FILACP), reporta un total de 4701 miembros asociados, de los cuales 722 son españoles. (<http://filacp.org/directorio/index.cgi>) (Tabla IV.1)

País	Nº Miembros	País	Nº Miembros
Argentina	321	México	1029
Bolivia	67	Nicaragua	28
Brasil	1081	Panamá	24
Chile	92	Paraguay	45
Colombia	425	Perú	111
Costa Rica	45	Portugal	53
Cuba	18	Puerto Rico	29
Ecuador	113	República Dominicana	75
El Salvador	22	Uruguay	48
España	722	USA-Canadá	92
Guatemala	25	Venezuela	213
Honduras	23		
		<b>TOTAL:</b>	<b>4701</b>

Tabla IV.1: Distribución por países de los miembros afiliados a la FILACP

El presente estudio es observacional, descriptivo, y no precisa justificar un tamaño muestra definido, pero obviamente, persigue alcanzar una muestra lo más representativa posible.

Así, se requirió la participación en el estudio al mayor número posible de especialistas bien por correo electrónico, bien por entrevista directa. Estos profesionales fueron localizados gracias a la información facilitada por la Sociedad Española de Medicina Estética (SEME) y otras sociedades internacionales, así como entre los asistentes a congresos y foros especializados nacionales e internacionales.

Finalmente accedieron a participar un total de 203 médicos especialistas en medicina estética pertenecientes a distintas áreas, mayoritariamente cirugía, medicina estética y dermatología.

### 1.1 Variables recogidas

A todos los participantes se les solicitó que cumplimentaran una encuesta especialmente diseñada para este estudio que incluye, entre otras, cuestiones sobre las características que deben exigirse a un material de relleno, efectos secundarios evidenciados en la práctica clínica y relación con el producto aplicado, actuación frente a estos efectos adversos, materiales de relleno aconsejados y desaconsejados según la zona de aplicación y la técnica empleada, protocolo de actuación ante la aplicación de un material de relleno, etc. En el Anexo III se recoge la encuesta completa.

Un subgrupo de 28 profesionales respondió, además, a una segunda encuesta sobre los efectos adversos graves o con una duración superior a seis semanas que habían observado en su práctica clínica, recogándose un total de 150 efectos adversos graves.

En este segundo cuestionario se recabó información, entre otra, sobre los antecedentes personales de interés del paciente, el tipo de efecto adverso observado, tiempo de latencia, tratamiento realizado, tipo de material de relleno, zona de aplicación, antecedentes de otros implantes en el paciente, evolución de efecto adverso, etc. Puede consultarse este cuestionario completo en el Anexo IV.

Ambos cuestionarios se proporcionaron a los participantes en papel y/o en formato electrónico (mediante un formulario de Excel exclusivamente diseñado para esta investigación) y nos fueron remitidos por correo postal, electrónico o personalmente (en los casos de entrevista directa).

En conclusión, este primer bloque de investigación se basa en el estudio de dos muestras diferentes pero que aportan información complementaria:

- 1.- 203 profesionales de la medicina estética que proporcionan información sobre la práctica habitual de materiales de relleno y efectos adversos asociados.

2.- 150 pacientes con efectos adversos graves o de larga duración que permitirán evaluar la posible relación o influencia de otras variables en la aparición de efectos adversos.

### 1.2 Procesamiento de datos y análisis estadístico

Las encuestas recogidas fueron grabadas en una base de datos de MsAccess. No se realizó doble entrada de datos pero como método de validación de la grabación de datos, se seleccionó aleatoriamente un 15% de la muestra y se comprobó minuciosamente la existencia de errores de grabación.

Tras este proceso, los datos fueron exportados al programa estadístico PASW Statistics 18 (SPSS versión 18.0) donde, nuevamente, se realizó una exploración de los datos, la detección de valores anómalos y la corrección de los mismos. Con este paquete estadístico se efectuaron los análisis estadísticos.

Las variables cualitativas se expresan en forma de frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas se describen con la media, desviación típica, mediana y rango intercuartílico.

Para la comparación entre variables se realizará la prueba de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher, según corresponda.

Se aplicará la prueba de Kolmogorov-Smirnov-Lilliefords para testar la normalidad de las variables continuas y así utilizar las pruebas paramétricas o no paramétricas pertinentes: para variables cuantitativas normales la t-Student y la prueba de Mann-Whitney para las no paramétricas. Cuando el número de grupos a contrastar sea mayor de dos, los test utilizados serán el Análisis de la varianza de un factor o la prueba de Kruskal Wallis, para variables normales y no normales respectivamente.

Se realizarán análisis estadísticos multivariantes en el caso de obtener relaciones estadísticamente significativas en los análisis univariantes que sugieran la posibilidad de aplicar modelos de regresión. Para todos los análisis, se considera estadísticamente significativo un nivel de  $p < 0.05$  (bilateral).

### **2. EFECTOS ADVERSOS TRAS LA IMPLANTACIÓN DE ÁCIDO HIALURÓNICO EN CENTROS DE MEDICINA ESTÉTICA**

#### **2.1 Descripción de la muestra**

La muestra está compuesta por pacientes que, a lo largo de más de veinte años, han sido tratados por cuatro clínicas pertenecientes a un mismo grupo, cuyas historias han sido revisadas, y a quienes se ha realizado en muchos casos un exhaustivo seguimiento, con especial dedicación a los efectos adversos del ácido hialurónico, sobre el que se realiza un estudio descriptivo retrospectivo de las historias clínicas desde su informatización en 2004 hasta Febrero 2011. El universo de estudio son las historias de las clínicas del grupo situadas en Toledo, Madrid, Córdoba y Sevilla, cuyas historias se encuentran recogidas en un programa informático y con un 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 Ácido Hialurónico desde el año que comenzó la informatización de los datos en el 2004 hasta Febrero de 2011 y se revisan un total de 21.340 historias. De todas las historias se seleccionaron aquellas que recibieron tratamiento con implantes de ácido hialurónico, con un total de 680 historias clínicas.

#### **2.2 Variables recogidas, procesamiento de datos y análisis estadístico**

Se realizó 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 ácido hialurónico incluyendo en estos tratamientos, no solo implantes de relleno con ácido hialurónico sino también mesoterapia de ácido hialurónico, pues tendría importancia a la hora de poder evaluar casos de alergia. En caso de implantes anteriores con ácido hialurónico se recoge si fue puesto en la misma o distinta zona, o si ha tenido previamente implantes de otras sustancias, diferentes al ácido 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. Esta información fue recogida por un único especialista.

Las variables cualitativas se describen como frecuencias y porcentajes y las cuantitativas con la media y la desviación típica.

### **3. INCIDENCIA DE EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON ÁCIDO HIALURÓNICO DE APARICIÓN TARDÍA**

Finalmente, y a tenor de informaciones aparecidas recientemente en medios de comunicación no especializados sobre los efectos adversos asociados a los implantes de relleno, se planteó un tercer subestudio encaminado a conocer la incidencia y el tiempo de latencia de aparición de efectos adversos del ácido hialurónico.

Se contó con la participación de médicos expertos en Medicina Estética, a los que se les pidió que reportasen los efectos adversos al ácido hialurónico que habían tenido en los tres últimos años de ejercicio, de aparición tardía, después de un año de haberse inyectado.

Para ello se elaboró una breve encuesta de tres preguntas que se les envió mediante correo electrónico:

- 1.- ¿Cuántos tratamientos con ácido hialurónico ha realizado en los últimos tres años?
- 2.- ¿Cuántos han presentado algún efecto adverso de aparición tardía (después de un año de su aplicación).
- 3.- Si ha tenido alguno, descríballo y diga con qué material.

La encuesta fue enviada a 100 médicos pertenecientes a la SEME y a la AMECLM, obteniéndose respuesta de 65 de ellos. Los resultados se expresan en frecuencias y porcentajes y han sido publicados en la revista de la SEME<sup>188</sup>



## Efectos secundarios de los implantes tisulares

---

### V. RESULTADOS



### RESULTADOS

#### 1. HÁBITOS DE UTILIZACIÓN DE MATERIALES DE RELLENO EN MEDICINA ESTÉTICA

La distribución demográfica de los 203 médicos participantes se muestra en la Tabla V.1:

Lugar de Procedencia	N	%
<b>Europa</b>	<b>107</b>	<b>52.7</b>
España	97	90.7
Resto	10	9.3
<b>Latinoamérica</b>	<b>96</b>	<b>47.3</b>
Argentina	3	3.1
Brasil	88	91.7
Ecuador	4	4.2
Perú	1	1.0

Tabla V.1

*Distribución de la muestra por lugar de procedencia*

Se ha agrupado la procedencia de los encuestados en dos grandes grupos, Europa y Latinoamérica, dadas las similitudes en los procedimientos de utilización de materiales de relleno entre los países europeos por un lado, y entre los latinoamericanos, por otro.

##### 1.1. ENCUESTA PARA CONOCER LOS HÁBITOS DE UTILIZACIÓN DE MATERIALES DE RELLENO EN MEDICINA ESTÉTICA

*(Todas las tablas de los resultados completos pueden consultarse en el Anexo V)*

###### 1.1.1. Características que deben reunir los materiales de relleno y criterios que deben seguirse para elegir el mejor material a implantar

Más del 90% de los encuestados consideran que los implantes de relleno deben tener como característica:

- No producir reacciones de sensibilidad
- No ser cancerígeno
- No ser tóxico
- No migrar
- Los resultados deben ser consistentes y reproducibles

Además, un 72.9% afirman que deben ser completamente reabsorbibles.

Estos resultados reproducen completamente los que recoge la guía Italiana de utilización de filler<sup>58</sup>, excepto que afirman que todos los materiales deberían ser completamente reabsorbibles.

Más del 90%, recomienda para elegir un material de relleno, que sea seguro, avalado por evidencia científica, y bien conocido por el médico que lo va a implantar. Es también importante para un elevado porcentaje tener en cuenta la zona a tratar, la edad del paciente y las expectativas de resultado que nos comunica, así como el precio del producto.

En cuanto a la forma de aplicación, para el 92.6%, la presencia de implantes previos contraindica una nueva aplicación si desconocen el material que había sido previamente implantado.

Si conocen el material previamente implantado y este es permanente, solo un 69% volvería a inyectar y de estos, el 51,2% solo volverían a poner el mismo material si es en la misma zona, mientras que si es en otra zona, solo un 23% no volverían a poner un material de relleno. En la discusión veremos que los efectos adversos recogidos por la literatura avalan en la mayoría de los casos estos resultados.

### 1.1.2. Materiales aconsejados en las diferentes zonas a tratar

Aparecen diferencias entre los médicos europeos y latinoamericanos: En los labios, el 96.1% de los médicos Europeos, aconsejan la utilización de ácido hialurónico, frente al 69.8% de los latinoamericanos. Curiosamente el 94.8% de los latinoamericanos desaconsejan en esta zona el uso de metacrilatos, mientras que solo el 42.6% de los Europeos lo hace, posiblemente porque el Metacrilato es poco conocido en Europa y apenas utilizado. Podemos afirmar que ningún médico desaconseja el ácido hialurónico en esta zona.

Similares resultados se observan en relación al tratamiento de la región periocular, en la que el 90.4% de los encuestados, aconseja el ácido hialurónico, y el 94.8% de los latinoamericanos desaconsejan el uso de metacrilatos.

En la corrección de ojeras, zona de especial dificultad, y donde se producen muchos efectos adversos, el 76.2% de los Europeos aconseja usar ácido hialurónico, a pesar de que su carácter hidrofílico puede favorecer la aparición de edema, frente a solo el 11,5% de los latinoamericanos. Llama la atención que estos no aconsejan ningún material para tratar esta zona, y tampoco desaconsejan ninguno, lo que hace pensar que no es una zona de abordaje habitual.

En cuanto a la corrección de surcos naso-labial, el 95.9% aconsejan el uso de ácido hialurónico. Un 50% de los Europeos aconsejan también el uso de Hidroxiapatita cálcica, y un 39.6% colágeno. En cuanto a los desaconsejados

no hay unanimidad, pero en Europa el 41,6% desaconseja la Polialquilamida y un 36.6% la poliacrialamida, mientras que un 37% de latinoamericanos, desaconsejan metacrilatos. Similares resultados se observan para el tratamiento de las comisuras labiales.

Para el abordaje de la región mandibular, un 93.8% de los latinoamericanos recomiendan el uso de metacrilato, frente al 13.9% de los Europeos, que recomiendan usar ácido hialurónico (77.2%), frente a solo un 4.2% de latinoamericanos. Posiblemente la causa sea la disponibilidad de producto, y las características de la región que permiten utilizar materiales de mayor densidad y con técnicas como la bioplastia desarrollada en Latinoamérica y basada en la utilización de Metacrilato. En cuanto a los materiales desaconsejados, el 42% de los Europeos desaconsejan el uso de la Polialquilamida. En el momento actual se ha dejado de comercializar por el elevado número de efectos adversos producidos y su gravedad.

El ácido hialurónico, es también el material más aconsejado para tratar:

- Arrugas horizontales (81,7%)
- Cicatrices deprimidas (91,4%)
- Piel envejecida (71,4%)

En el abordaje de la pirámide nasal, el 93,8% de los latinoamericanos aconsejan la aplicación de metacrilato, mientras que solo lo hacen el 8,9% de los Europeos. Posiblemente porque las técnicas de rinodelación no quirúrgica son de introducción reciente en Europa, mientras que son comunes en Latinoamérica, donde se realizan fundamentalmente con metacrilato. En Europa el 71,3 aconseja hialurónico, y un 40,6% Hidroxiapatita cálcica.

En el caso de pacientes con lipodistrofia por VIH, la tendencia es similar, tratándose en Latinoamérica con metacrilato (94,8%), mientras que en Europa el 62% aconseja el ácido poliláctico, el 53,5 ácido hialurónico, y el 40% Hidroxiapatita.

### 1.1.3. Materiales aconsejados en distintas técnicas

En rinodelación no quirúrgica el 92,7% de los latinoamericanos, utiliza el metacrilato, cifra similar a la obtenida como recomendación de abordaje de la pirámide nasal, mientras que en Europa el 62,5% utiliza ácido hialurónico, y el 45,9% Hidroxiapatita cálcica. Solo un 12% de los Europeos utiliza Metacrilato.

La revitalización facial con materiales de relleno, parece ser una técnica poco usada en Latinoamérica, un 29,2% refiere realizarla con ácido hialurónico, al igual que el 93,9% de los Europeos, pero el resto no la realiza. Sin embargo, si preguntamos sobre reafirmación facial, un 51% de los latinoamericanos, la realizan con ácido hialurónico y el resto no la realiza como técnica específica,

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

mientras que en Europa el 100% la realizan, pero un 64% utiliza hialurónico, y el 56% ácido poliláctico, confirmando su mecanismo de acción como inductor de neocolagenogénesis. Sin embargo, en la corrección de volúmenes faciales, objetivo primordial de la bioplastia, es realizada por el 100% de los latinoamericanos encuestados, y de estos, el 92,7% utiliza metacrilato. En Europa, los resultados son menos uniformes.

Un 8,1% utiliza metacrilato, y el 78,8% ácido hialurónico, pero además hay un 44,4% que usa Hidroxiapatita, y un 42,4% colágeno.

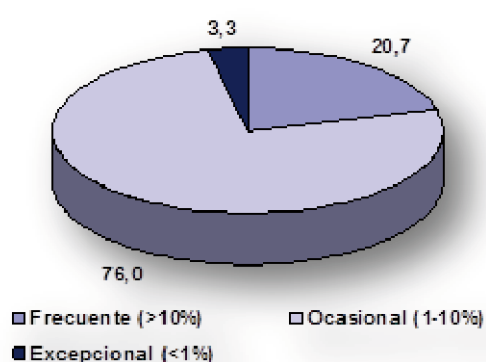
### 1.2. Efectos Adversos relacionados con materiales de relleno, frecuencia de aparición, relación de causalidad y tratamiento

En este apartado se solicitó a los encuestados información sobre la prevalencia, causalidad y su actuación ante una serie de efectos adversos predefinidos que pueden producirse en su práctica clínica.

#### Hematoma

El 95% de los encuestados afirma que ha observado hematomas en sus pacientes, y de estos, el 76% indica que aparecen de forma ocasional. Cuando se les pregunta si su aparición guarda relación el tipo de material utilizado, el 24,1% considera que la aparición del efecto adverso no está relacionado o su causalidad es improbable con el material de relleno utilizado. El 75,9% restante considera que la relación de causalidad con el material de relleno es, al menos, posible (posible, probable o definitiva) (Gráfico V.1).

#### *Frecuencia de aparición de hematomas .*



#### *Relación causal de hematomas con el producto aplicado*

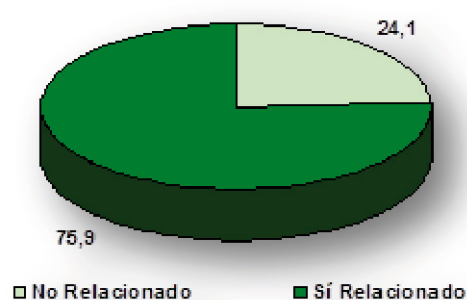


Gráfico V.1: Frecuencia de aparición de hematomas y relación causal con el producto aplicado

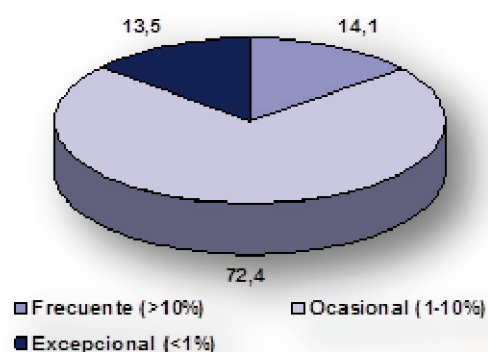
## Efectos secundarios de los implantes tisulares

El 83,3% de los encuestados que observan hematomas en sus pacientes, no realizan acción alguna frente a este efecto adverso, lo que debe interpretarse como un efecto adverso leve, pasajero y de remisión espontánea.

### Eritema

El 97% de los encuestados afirma que ha observado eritema en sus pacientes, y que puede aparecer con cualquier material. La frecuencia de aparición de este efecto adverso y su relación de causalidad con el producto aplicado se representan en el Gráfico V.2.

#### Frecuencia de aparición de eritemas



#### Relación causal de eritemas con el producto aplicado

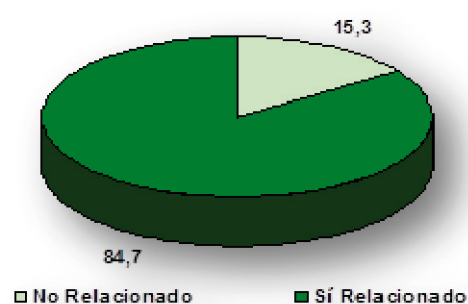


Gráfico V.2: Frecuencia de aparición de eritemas y relación causal con el producto aplicado

Tras su aparición, hay que destacar que en un 12,8% de los casos, se administran corticoides. Un 71,8% no realiza acción alguna y el 16% restante aplica otros métodos (Tabla V.2). \* Árnica, Thrombocid, vitamina K, heparinoides,...

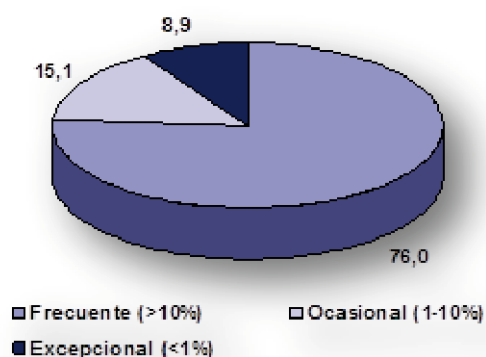
OTRAS ACCIONES REALIZADAS	PORCENTAJE
Otras acciones (16%):	
Antiinflamatorios y/o Antitrombóticos *	4,3
Frío	4,9
Hidratación	2,5
Láser / IPL	1,8
Antibióticos	0,6
Antihistamínicos / Antialérgicos	1,2
Pomadas antirojeces	0,6
Aloe vera	0,6
Mascarillas	1,8
Maquillaje	0,6

Tabla V.2 Otras acciones realizadas en el tratamiento de erite

### Edema

El 94.3% de los encuestados afirma que ha observado edemas en sus pacientes y el 91,9% considera que la relación de causalidad con el material de relleno es, al menos, posible (posible, probable o definitiva) (Gráfico V.3).

#### Frecuencia de aparición de edemas



#### Relación causal de edemas con el producto aplicado.

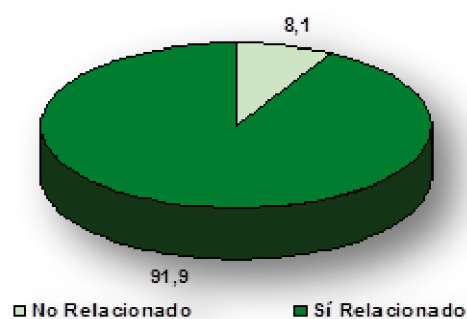


Gráfico V.3: Frecuencia de aparición de edemas y relación causal con el producto aplicado

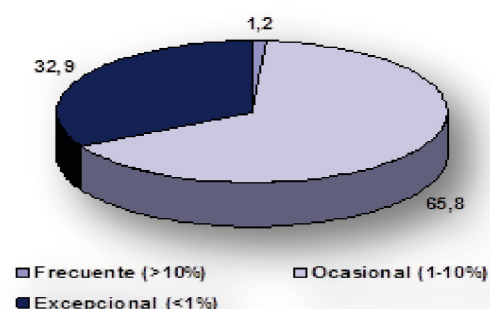
Entre los encuestados que consideran que la aparición de edemas está directamente relacionada con el tipo de material utilizado, cabe destacar el elevado porcentaje que asocia la aparición de edema con la implantación de metacrilato (77,9%). En cuanto al tratamiento propuesto, el 69,9% de los casos, administra corticoides. Un 18,0% no realiza acción alguna y el 12,0% restante aplica otros métodos.

### Granuloma

El 93,2% de los encuestados afirma que ha observado granulomas en sus pacientes. Entre los encuestados que han observado granulomas en sus pacientes la **frecuencia** de aparición es mayoritariamente ocasional (65,8%), seguida de excepcional (32,9%). Tan sólo un 1,2% señala una frecuencia superior al 10%. El 93,3% de los médicos encuestados, considera que la relación de causalidad con el material de relleno es, al menos, posible (posible, probable o definitiva) (Gráfico V.4).

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### Frecuencia de aparición de granuloma



### Relación causal de granulomas con el producto aplicada

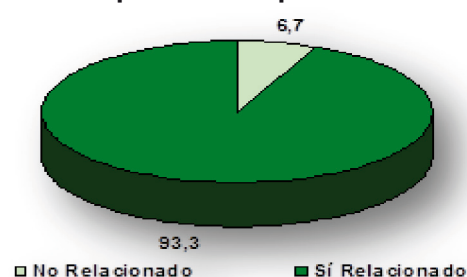


Gráfico V.4: Frecuencia de aparición de granulomas y relación causal con el producto aplicado

Es importante destacar que un 80,8% de médicos relacionan la aparición de granulomas con la implantación de metacrilato. Le siguen, a gran distancia, el ácido poliláctico y la poliaquilamida, con un 8,3% y un 6,7% respectivamente, de encuestados que los asocian a la aparición de granulomas.

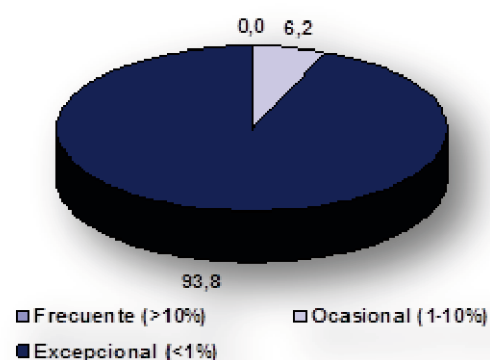
La acción realizada con el implante es, en el 90,2% de los casos, la administración de corticoides. Un 2,4% no realiza acción alguna y el 7,3% restante aplica otros métodos, entre los que destaca la retirada del implante mediante cirugía.

### Infección

El 91,7% de los encuestados afirma que ha observado infección en sus pacientes, aunque en el 93,8 % de los casos es de forma excepcional (<1%), y el 84,5% considera que la aparición del efecto adverso no está relacionado o su **causalidad** es improbable con el material de relleno utilizado (Gráfico V.5). En el 97,5% de los casos, la acción realizada al detectar infección, es la administración de antibióticos.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### Frecuencia de aparición de infecciones



### Relación causal de infecciones con el producto aplicado

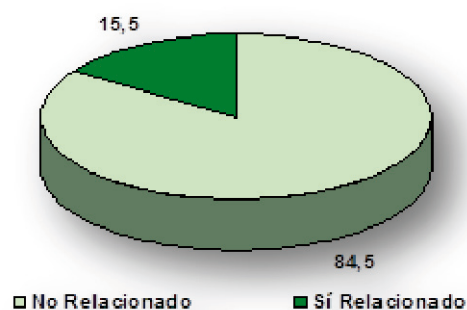


Gráfico V.5: Frecuencia de aparición de infecciones y relación causal con el producto aplicado

### Relacionados con la implantación de Polialquilamida

El 63% de los médicos que utilizan polialquilamida, han observado efectos adversos en sus pacientes. Hay que destacar que del total de médicos encuestados más del 50% no contestan este ítem, porque no utilizan ni han utilizado Polialquilamida (N= 103). Entre los encuestados que han observado efectos adversos la frecuencia de aparición se representa en el Gráfico V.6.

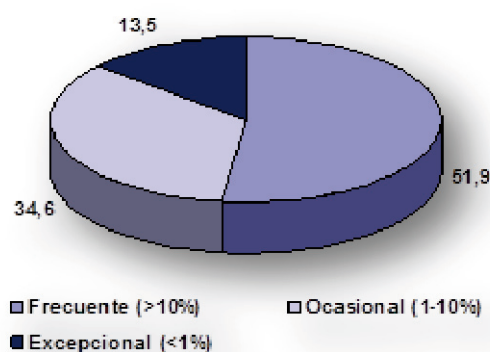


Gráfico V.6: Frecuencia de aparición de EA relacionados con poliaquilamida

Tras la aparición de un efecto adverso, el 66% administra corticoides, y un 40% afirma haber realizado extracción quirúrgica.

### Otros efectos adversos

Al margen de los acontecimientos adversos específicamente consultados, en un grupo de profesionales (N= 115) se solicitó que señalaran qué otros efectos adversos habían encontrado entre sus pacientes y/o con qué producto (incluyendo marcas comerciales) estaban relacionados. Estos son los resultados (Tabla V.3).

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

MATERIAL	EFEECTO ADVERSO	MARCA COMERCIAL	%
ÁCIDO HIALURÓNICO 12.2%	Acúmulo por sobrecorrección	Subq	0,87
	Coágulo de coloración	Hylaform / juvederm	0,87
	Edema, induración y reacción alérgica	No especificada	0,87
	Enrojecimiento e inflamación	Restylane	0,87
	Erupción acneiforme	No especificada	0,87
	Herpes labial	No especificada	0,87
	Infección zonas de relleno	Hylaform	0,87
	Inflamación	No especificada	0,87
	Inflamación y desviación de una de las comisuras de los labios	No especificada	0,87
	Nódulos	No especificada	0,87
	Nódulos	Vital	0,87
	No especificado	Macrolane	
	No especificado	Restylane lips	
	No especificado	Vital, restylane, perlane, sub-q, macrolane	
ALGINATO: 0.9%	Necrosis glabella	No especificada	0,87
COLÁGENO: 0.9%	Induración	Evolence	0,87
HIDROXIAPATITA CÁLCICA: 1.7%	Migraciones ocasionales	No especificada	0,87
	Infección de partes blandas	Radiesse	0,87
METACRILATO: 2.6%	No especificado	Artecoll	0,87
	No especificado	Dermalive	0,87
	Rotura de piel	Outline	0,87
POLIACRILAMIDA: 6.1%	Desplazamiento	Aquamid	0,87
	Migración	Aquamid	0,87
	Nódulos	Aquamid	2,61
	No especificado	Aquamid	1,74
POLIAQUILAMIDA: 8.7%	Granuloma + desplazamiento	Bioalcamid	0,87
	No especificado	Bioalcamid	3,48
	Fragmentación de prótesis	No especificada	1,74
	Migración de prótesis	No especificada	2,61
ÁCIDO POLILÁCTICO: 5.2%	Micronódulos	No especificada	0,87
	Nódulos	No especificada	0,87
	Nódulos	Sculptra	1,74
	No especificado	Sculptra	0,87
	No especificado	Sculptra	0,87
SILICONAS: 0.9%	Migraciones ocasionales	No especificada	0,87

Tabla V.3 Otros efectos adversos evidenciados en la práctica clínica

### **1.3. Clasificación utilizada para evaluar el grado de envejecimiento**

El 80,2% afirma utilizar la clasificación de Glogau para evaluar el grado de envejecimiento, y un 12,8% la clasificación de Carruthers. Hay que destacar que son dos escalas muy diferentes, y que en mi opinión deben ser complementarias: la escala de Glogau se basa en observar fundamentalmente el fotoenvejecimiento, y recoge datos (manchas, arrugas...), en tanto que la escala de Carruthers es fundamentalmente visual, y definida para determinar grado de envejecimiento de forma específica (labios, pliegue de marioneta...).

### **1.4. Actuación que debe seguirse tras la aparición de un efecto adverso o secundario**

El 98.5% de los encuestados afirma que debe reportarse el efecto adverso al fabricante y/o distribuidor; un 87.1% considera que debe comunicarlo al paciente; el 81.2% piensa que es necesario reportarlo a una sociedad científica y el 70.3% a la AGEMED.

Por otra parte, en el tratamiento de granulomas producidos por materiales no reabsorbibles, no polialquilamida, la mayoría (77.8%) indicaría corticoides intralesionales. Los siguientes procedimientos de elección son la cirugía (39.4%), corticoides orales (18.7%), antibióticos (17.7%), radiofrecuencia (13,1%), ablación por láser (7,1%) y homeopatía (6,6%). Un 5.6% reporta otros procedimientos.

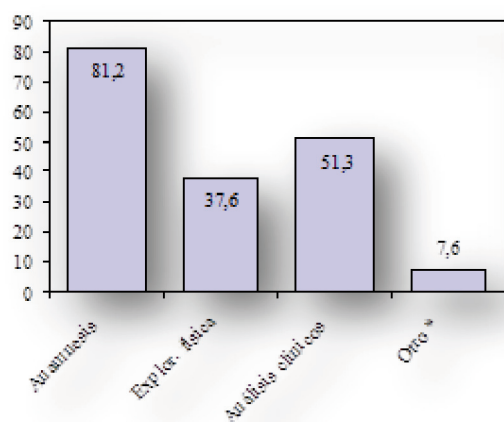
### **1.5. Protocolo de actuación que debe seguirse en la utilización de un implante de relleno**

La mayoría de los encuestados coinciden en contestar que el protocolo a seguir previo a la implantación debe ser realizar una buena historia clínica; anamnesis, exploración, diagnóstico. Proponer después el tratamiento y explicar la técnica a realizar. Para el 99,5% el consentimiento informado debe ser obtenido escrito, y solo para el 20,4% en presencia de testigos. El 92,9%, piensa que hay que solicitar consentimiento para hacer fotografías del paciente antes y después del tratamiento. El 95.9%, realiza presupuesto previo.

### **1.6. Métodos diagnóstico que ayuden a seleccionar pacientes en los que estuvieran contraindicados los implantes de relleno**

Para el 81,2%, la anamnesis es la principal fuente de información para diagnosticar pacientes en los que la utilización de materiales de relleno estaría contraindicada. La frecuencia con que ésta y otras fuentes de información son utilizadas por los especialistas se detalla en el Gráfico V.7.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

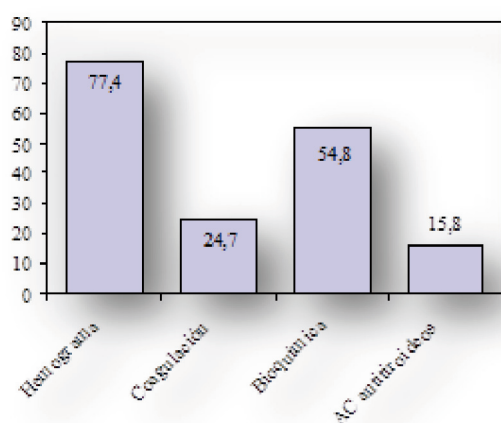


* Otros métodos	%
Alérgicos	0,51
Ecografía	4,06
Evaluación psicológica	2,03
Inmunosupresión	0,51
Perfil de coagulación	0,51

Gráfico V.7: Métodos de diagnóstico para seleccionar pacientes en los que estuvieran contraindicados los implantes de relleno

Se preguntó si solicitaban alguna **analítica previa**, y sólo el 7,4% lo hacía siempre y un 64% sólo a veces. En éstos, el 78% la realizaban cuando sospechaban existencia de enfermedades previas, y en un 11% de los casos ante sospecha de enfermedad autoinmune.

Entre los 146 encuestados que solicitan una analítica previa específica, el tipo de análisis solicitados son los siguientes (Gráfico V.8):



* Otras analíticas	%
ANA	10,3
HIV	4,8
VSG	2,7
Hepatitis	2,1
PCR	1,4
Alergia	1,4
CV	0,7
CD4	0,7

Gráfico V.8: Tipo de analítica previa solicitada

### 1.7. Recomendaciones para utilizar un implante

Para el 75% de los encuestados, siempre debe limitarse el implante a la zona y técnica indicada por el fabricante. Un 18% sólo sigue esta recomendación a veces.

Utilizan anestesia tópica tipo "EMLA" el 82% de los profesionales (el 36% lo hacen siempre y el 46% sólo a veces); la anestesia troncular o locoregional es aplicada por el 89% de los encuestados (entre los que el 34% lo hacen siempre)

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

y el frío como anestésico también es utilizado por una amplia mayoría de los médicos (86%, de los que el 55% lo utiliza siempre).

Por último, el 98% de los médicos utiliza siempre antisépticos.

### 1.8. Recomendaciones post-implante

#### Masaje

Sólo un 32% recomiendan masajear siempre la zona. Un 56% recomienda hacerlo en ocasiones y de estos, el 46,4% lo hace tras la utilización de ácido poliláctico.

#### Uso de antibióticos de forma profiláctica

Un 61,1% responden que no deben usarse de forma profiláctica, un 2.1% los emplean siempre y un 36,8% sólo a veces. Los motivos para estos de uso profiláctico son (Tabla V.4).

MOTIVOS PARA UTILIZAR “A VECES” ANTIBIÓTICOS DE FORMA PROFILÁCTICA	%
Con implantes permanentes o bioplastia	16,9
Técnica masiva / tratamiento extenso y profundo	14,1
Implantes sintéticos	7,0
Riesgo de infección	7,0
Acné activos	5,6
Diabetes	4,2
Inmunodeprimidos	4,2
Poliacrilamida	4,2
Ac. Hialurónico	2,8
Voluma	1,4
Polialquilamida	2,8
<b>Otros motivos:</b>	16,8
Boca, labios y/o mentón	2,8
Solo en implantes corporales	1,4
Con sustancias dudosas	1,4
En casos de cirugía	1,4
Patología reciente	1,4
Productos inyectados con cánula	1,4
Según antecedentes	4,2
Según haya ido la técnica	1,4
Solo si evidencia infección post técnica	1,4

Tabla V.4 Motivos para utilizar “a veces” antibióticos de forma profiláctica

Entre los encuestados que recomiendan antibióticos “siempre” o “a veces”, el 44% utiliza penicilinas, el 27.9% quinolonas, el 18.6% macrólidos y el 9.4% cefalosporinas. Un 5.3% no especifica el tipo de antibiótico empleado refiriéndolo como de “amplio espectro” o como beta-lactámicos (2.7%).

### **1.9. Recomendaciones indicadas a los pacientes en su domicilio**

El 93,5% aconseja la protección solar y el 83% no utilizar en los días posteriores cosméticos irritantes. Un 79,5%, aconseja no masajear la zona, ni tocar el implante. Un 69,2% aconseja no exponerse a cambios bruscos de temperatura.

### **1.10. Exigencias para la puesta en mercado de un nuevo implante de relleno**

El 79% de los encuestados considera imprescindible la realización de estudios previos de seguridad de al menos tres años de seguimiento para la puesta en mercado de un nuevo material de relleno (sólo un 6.5% piensa que es suficiente estudios con un seguimiento de 1 año). Un 76.3% afirma también la necesidad de realizar estudios previos en humanos.

Para el 80.1% son precisos marcajes CE y registros AGEMED para el 71.5%.

### 2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS EFECTOS ADVERSOS GRAVES (SAE)

Con este estudio se pretenden identificar posibles variables predictoras de la aparición de efectos adversos graves y se analizan los efectos adversos graves, severos o de larga duración (igual o superior a 6 semanas) sufridos por 150 pacientes y reportados por un subgrupo de 28 especialistas. (Tablas de resultados completas en Anexo VI).

#### 2.1. Características del paciente

El 91.3% de los pacientes que experimentaron estos efectos adversos eran mujeres y la edad media fue de  $43.6 \pm 9.5$  años.

El 81.6% no presentaba antecedentes personales de interés. Del 18.4% restante sólo es destacable que en un 26% de estos casos se trata de hipotiroidismo y en un 19% de pacientes VIH+ (4.7% y 3.3% del total de la muestra, respectivamente) (Tabla V.5).

DESCRIPCIÓN DE LOS ANTECEDENTES	%
Alergia al nolotil	3,7
Ansiedad	3,7
Bocio multinodular. Carcinoma tiroides	3,7
Epitelioma	7,4
Eritema polimorfo	3,7
Granuloma y Molding Mask	3,7
Hipotiroidismo	25,9
Implante permanente en zona próxima	3,7
Litiasis renal. Síndrome depresivo	3,7
Malformación paladar ojival	3,7
Mastectomía	3,7
Rh-. Tratada con inmunoglobulinas	3,7
VIH+	18,5
Vitiligo reciente	3,7
No especificado	7,4
<b>TOTAL</b>	<b>100,0</b>

Tabla V.5. Antecedentes personales de interés en pacientes con efectos adversos graves (porcentajes calculados sobre los 27 pacientes con antecedentes personales de interés).

En el 99,3% de los casos no se detectó la presencia de anticuerpos antitiroideos y, además del 3.3% de pacientes VIH+, el 0.7% (un paciente) era RH-.

### 2.2. Efectos adversos observados, tratamiento y evolución, material utilizado y zona de aplicación

#### 2.2.1. Descripción de los efectos adversos (SAE)

En la siguiente tabla se muestran de forma resumida el tipo y la frecuencia de aparición de los efectos adversos experimentados por los pacientes estudiados (en el Anexo VI se presenta la descripción detallada de cada efecto adverso). El más común es el granuloma (35.3%) seguido de inflamación (16.7%) e induración (16.0%) (Tabla V.6).

El tiempo de latencia medio de los efectos adversos es de  $24.3 \pm 42.4$  meses, con una mediana de 5.3 meses (IQR: 1.0-24.8).

DESCRIPCIÓN DEL SAE	N	%
Granuloma	53	35,3
Inflamación	25	16,7
Induración	24	16
Infección	11	7,3
Desplazamiento	10	6,7
Nódulos	10	6,7
Migración	8	5,3
Alergia	6	4
Edema	6	4
Dolor	5	3,3
Eritema	5	3,3
Cambio de color	4	2,7
Fragmentación	4	2,7
Exudado	2	1,3
Hematoma	2	1,3
Pápula infraparpebral	2	1,3
Prurito	2	1,3
Deformidad	1	0,7
Hipertrofia fibrosa	1	0,7
Neoformación vascular	1	0,7
Pigmentación	1	0,7
Quiste de inclusión en seno maxilar izquierdo	1	0,7
Reacción hipertrófica	1	0,7
Sobrecorrección	1	0,7

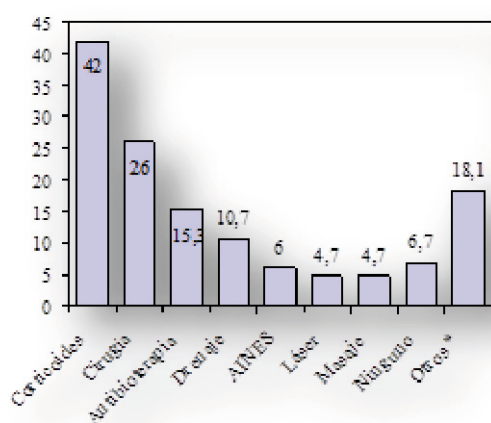
Tabla V.6. Tipo de efecto adverso severo observado

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### 2.2.2. Tratamiento y evolución del efecto adverso

El tratamiento aplicado está obviamente condicionado por el tipo de efecto adverso producido, y en muchos casos cada paciente ha sido tratado con varios procedimientos.

En el 42% de los casos el tratamiento de elección ha sido la administración de corticoides. En un 26% ha sido necesaria la cirugía, exéresis o extracción quirúrgica, un 10.7% de los pacientes han precisado antibioterapia y un 10.7%, drenaje. Un 6.7% de los pacientes no ha recibido tratamiento alguno (Gráfico V.9).



* Otros tratamientos	%
Lavados con H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	2,7
5-Fluorouracilo	2,0
Frío	2,0
Legrado	2,0
RF	2,0
Antihistamínico	1,3
CO <sub>2</sub>	1,3
Ultrasonidos	1,3
Hialuronidasa	0,7
Homeopatía	0,7
IPL	0,7
Luz polarizada	0,7
Observación	0,7

Gráfico V.9. Tratamiento frente al SAE

El 60.7% de los pacientes ha evolucionado favorablemente, de manera que el efecto adverso estaba resuelto en el momento de realizar este estudio. Un 11.7% aún se encontraba en la situación de resolución y en un 22.8% no estaba resuelto. Un 4.8% de los efectos adversos cursa en brotes.

### 2.2.3. Características del material de relleno utilizado

El material de relleno utilizado en el 51.0% de los casos fue no reabsorbible, y reabsorbible en el 49.0% restante.

El producto genérico utilizado se detalla en la Tabla V.7 (las marcas comerciales pueden consultarse en el Anexo V).

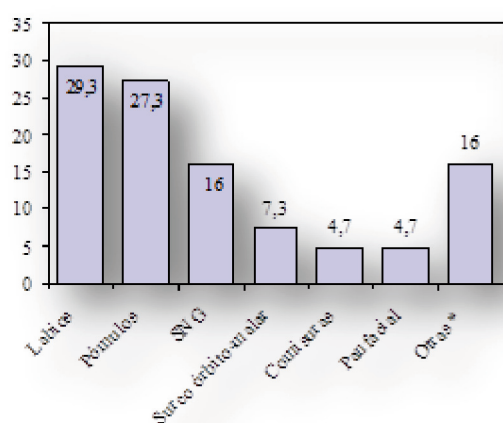
## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Material (Genérico)	N	%
Ác. Hialurónico	44	29,3
Poliaquilamida	28	18,7
Metacrilato	22	14,7
Ác. Poliláctico	15	10,0
Silicona	13	8,7
Poliacrilamida	10	6,7
Hidroxiapatita cálcica	8	5,3
Colágeno	5	3,3
Alginato	4	2,7
No especificado	1	0,7
TOTAL	150	150

Tabla V.7. Materiales utilizados en los efectos adversos severos Reportados.

### 2.2.4. Zona de aplicación del material de relleno

En el 29.3% de los casos la zona de aplicación del material de relleno fueron los labios y en el 27.3% en pómulos. Un 16% de los efectos adversos se produjeron en la zona naso-geniana y un 7.3% en la órbito-malar. El 25% restante se produjo en otras zonas faciales no superando en ninguna de ellas el 5% (Gráfico V.10).



* Otras zonas	%
Mentón	
Mejillas	3,3
Surco mento-labial	2,7
Glabela	2,7
Arrugas labio superior	2
Frente	1,3
Nariz	1,3
Bnde. Mandibular	0,7
Manos	0,7

Gráfico V.10. Principales zonas de aplicación

### 2.2.5. Tratamientos previos con materiales de relleno

El 44.8% de los pacientes habían sido tratados previamente con ácido hialurónico y, de ellos, el 49.2% lo fueron en la misma zona de aplicación en la que se ha producido el efecto adverso; el 40% había sido tratado en distinta zona y el 10.8% en la misma y en distinta zona.

Por otra parte, el 22.4% de los pacientes habían sido tratados con anterioridad con otros materiales de relleno distintos al ácido hialurónico: el 65.6% en distinta zona, el 28.2% en la misma zona y el 6.3% en la misma y en distinta zona.

Los materiales de relleno utilizados en estos casos han sido (Gráfico V.11):

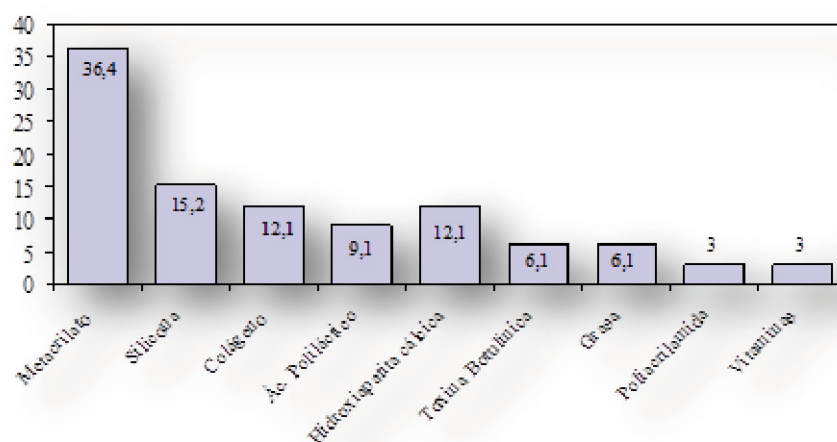
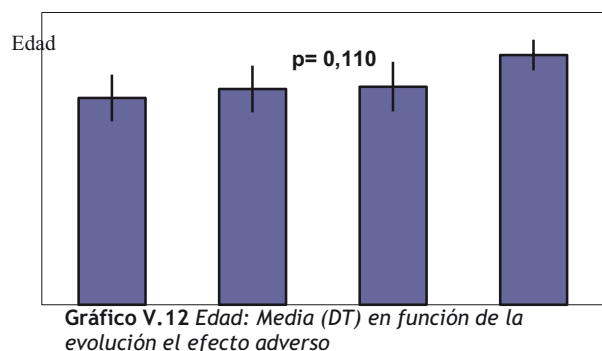


Gráfico V.11. *Materiales de relleno utilizados*

### 2.3. RESOLUCIÓN DEL EFECTO ADVERSO EN FUNCIÓN DE CARACTERÍSTICAS BASALES, TIEMPO DE LATENCIA, MATERIAL UTILIZADO Y ZONA DE APLICACIÓN

A continuación se ha planteado un análisis con el que se pretende identificar factores que pronostiquen o asociados con la evolución del efecto adverso. Así, se han considerado 4 categorías de evolución del efecto adverso: resuelto, no resuelto, en evolución o cursa en brotes.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares



### Características basales y antecedentes del paciente

La resolución del efecto adverso no está relacionada con la edad del paciente en el momento del implante, ya que no se obtienen diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.110$ ) en la edad entre las distintas categorías de evolución, como se refleja en el Gráfico V.12.

Tampoco se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en la distribución de sexo, presencia o ausencia de antecedentes personales de interés, anticuerpos antitiroideos u otros anticuerpos, ni de haber sido tratado previamente con cualquier material de relleno (Tabla V.8).

		No Resuelto	Resuelto	En resolución	Cursa en brotes	p
Sexo	Masculino	7,7	76,9	15,4	0	0,408
	Femenino	24,2	59,1	11,4	5,3	
Antecedentes	No	21,6	59,5	12,9	6	0,484
	Sí	26,9	65,4	7,7	0	
Presencia AC antitiroideos	No	23	60,4	11,5	5	0,352
	Sí	100	0	0	0	
Otros anticuerpos	No	23,1	59,2	12,3	5,4	0,633
	Sí	16,7	83,3	0	0	
Algún tratamiento en la misma zona	No	15,9	62,5	15,9	5,7	0,271
	Sólo con AH	37,5	50	9,4	3,1	
	Sólo con otro producto	50	50	0	0	
	Con AH y con otro producto	20	80	0	0	

Tabla V.8. Evolución del Efecto Adverso en función de las características basales y antecedentes personales del paciente

### 2.3.1. Tiempo de latencia del efecto adverso

La mediana (IQR) del tiempo de latencia del efecto adverso es de 3.0 (1-12) meses en los casos resueltos; 6.0 (1-36) meses en los casos no resueltos; 12 (4-48) meses en los que se encuentran en vías de resolución y 71.3 (8-120) en los que cursan en brotes. Las diferencias son estadísticamente significativas ( $p=0.004$ ).

### 2.3.2. Tipo de material de relleno y zona de aplicación

No se obtienen diferencias estadísticamente significativas en el tipo de material de relleno utilizado (reabsorbible o no reabsorbible) entre las distintas categorías de evolución del efecto adverso ( $p=0.971$ ) (Gráfico V.13).

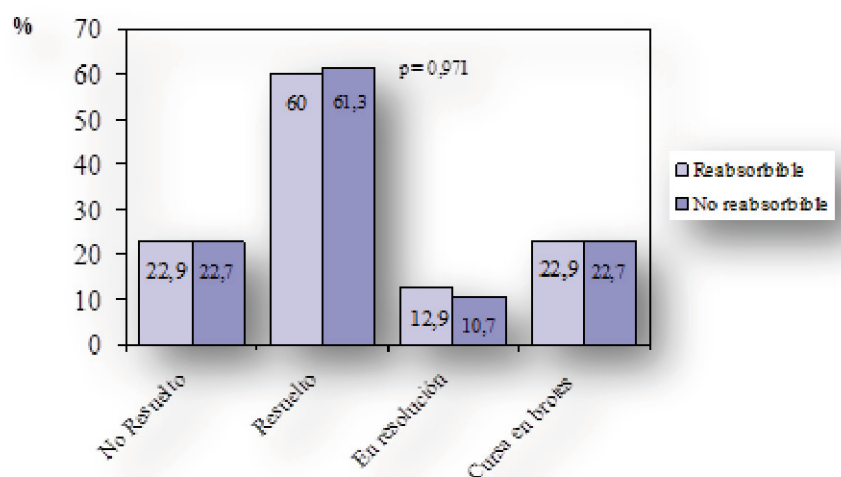


Gráfico V.13. Evolución del efecto adverso en función del tipo de material

Entre las distintas zonas posibles de aplicación de fillers, se han escogido las más frecuentes (labios, pómulos y surcos naso-genianos) para analizar la evolución del acontecimiento adverso (los efectos adversos del resto de la zonas faciales tienen una frecuencia inferior al 8%, por lo que difícilmente pueden extraerse resultados relevantes). De este modo, entre los pacientes que ha sufrido un efecto adverso en labios, el 69% ha evolucionado favorablemente; en el 21.4% no está resuelto y en el 9.5% en resolución (ninguno cursa en brotes) ( $p=0.269$ ). En los pacientes tratados en pómulos, se resuelve un 50% de los efectos adversos y un 32.5% no. El 10% está aún en vías de resolución y el 7.5% cursa en brotes ( $p=0.245$ ).

Por último, en la zona naso-geniana se resuelve el 79.2% de los pacientes frente a un 4.2% no resueltos. El porcentaje de efectos adversos en esta zona en resolución o que cursa en brotes es, en ambos casos, del 8.3%. El valor de  $p$  obtenido en este caso es de 0.069 que, aunque no alcanza la significación estadística, sí sugiere que en esta zona los efectos adversos se resuelven más favorablemente que en otras.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Por ello, se ha seleccionado sólo a los pacientes que han sido tratados en labios, pómulos o surcos nasogenianos y analizado la evolución de los efectos adversos. Hay 4 pacientes que han sido tratados a la vez en más de una de estas zonas y que han sido excluidos para simplificar el análisis y facilitar su interpretación. Por tanto, en este análisis se incluyen 98 pacientes.

En ellos se ha evaluado si el efecto adverso se ha resuelto. Es decir, la “no resolución”, “aún en resolución” o “curso en brotes”, se han agrupado bajo una misma categoría que indica que, en el momento del estudio, el efecto adverso no se ha solucionado satisfactoriamente.

De este modo, los resultados obtenidos son los que se muestran en el Gráfico V.14:

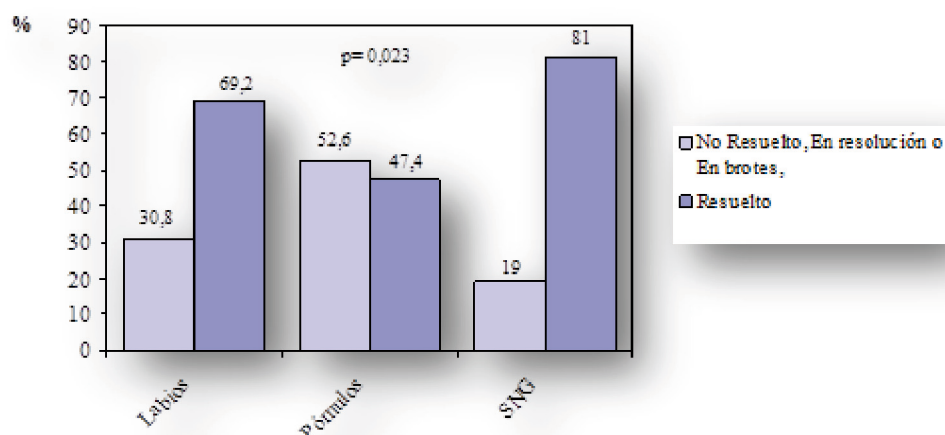


Gráfico V.14. Evolución del Efecto Adverso en función de la zona de aplicación

El porcentaje de efectos adversos resueltos en la zona naso-geniana (81.0%) es superior que en otras zonas, en tanto que en pómulos el porcentaje de casos resueltos es el más bajo (47.4%) y las diferencias son estadísticamente significativas ( $p=0.023$ ).

### 2.4. GRAVEDAD (MODERADA/SEVERA) DEL EFECTO ADVERSO EN FUNCIÓN DE CARACTERÍSTICAS BASALES, TIEMPO DE LATENCIA, MATERIAL UTILIZADO Y ZONA DE APLICACIÓN

Se ha realizado un análisis similar al anterior considerando la gravedad del efecto adverso como variable dependiente. Se ha clasificado la gravedad en moderada o severa atendiendo a criterios de tiempo de latencia, tratamiento y evolución.

De los 150 efectos adversos graves reportados, 76 (50.7%) son de gravedad moderada y 74 (49.3%) son de gravedad severa.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### 2.4.1. Características basales y antecedentes del paciente

No se obtienen diferencias estadísticamente significativas en la edad media de los pacientes que han sufrido efectos adversos moderados o severos ( $42.7 \pm 9.3$  años y  $44.6 \pm 9.6$  años, respectivamente;  $p= 0.243$ ).

Como en el caso anterior, tampoco se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en la distribución de sexo, presencia o ausencia de antecedentes personales de interés, anticuerpos antitiroideos u otros anticuerpos ni de haber sido tratado previamente con cualquier material de relleno (aunque en este último caso roza la significación estadística:  $p= 0.068$ ) (Tabla V.9).

		Moderada	Severa	P
		%	%	
Sexo	Masculino	7,9	9,5	0.480
	Femenino	92,1	90,5	
Antecedentes	No	77,3	86,1	0.123
	Sí	22,7	13,9	
Presencia AC antitiroideos	No	100	98,6	0.490
	Sí	0	1,4	
Otros anticuerpos	No	95,8	95,7	0.653
	Sí	4,2	4,3	
Algún tratamiento en la misma zona	No	58,8	74,6	0.236
	Sólo con AH	32,4	17,9	
	Sólo con otro producto	4,4	4,5	
	Con AH y con otro producto	4,4	3	
Algún tratamiento en la misma zona	No	58,8	74,6	0.068
	Sí (cualquier producto)	41,2	25,4	

Tabla V.9. Gravedad del efecto adverso en función de las características basales y antecedentes personales del paciente.

### 2.4.2. Tiempo de latencia del efecto adverso

La mediana (IQR) del tiempo de latencia del efecto adverso es de 2.0 (0.3-8.8) meses en los efectos adversos de gravedad moderada y 12.0 (2.3-48.0) meses en los efectos adversos de gravedad severa. Las diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ).

### 2.4.3. Tipo de material de relleno y zona de aplicación

El porcentaje de efectos adversos de gravedad severa es significativamente superior en implantes con materiales no reabsorbibles (67.6% frente a 32.4% de efectos adversos de gravedad severa con implantes reabsorbibles) (Gráfico V.15).

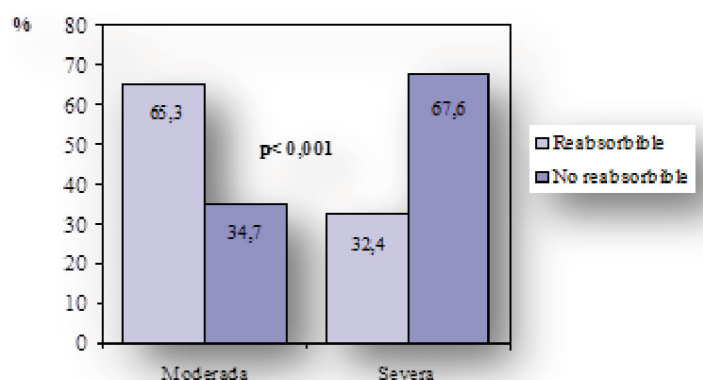


Gráfico V.15. Gravedad del Efecto Adverso en función del tipo de material

Al igual que en los análisis realizados en relación con la evolución del efecto adverso, se han escogido las zonas más frecuentes de aplicación de fillers (labios, pómulos y surcos naso-genianos) para analizar si el lugar de inyección tiene alguna asociación con la gravedad del efecto adverso. De este modo, entre los pacientes que ha sufrido un efecto adverso en labios, el 59.1% son de gravedad moderada y el 40.9% de gravedad severa ( $p= 0.208$ ). En la zona naso-geniana, el 58.3% de los efectos adverso reportados son severos y el 41.7%, moderados ( $p= 0.504$ ).

Por último, en pómulos, el 70.7% de los efectos adversos registrados son severos y el 29.3% restante, de gravedad moderada ( $p= 0.003$ ). Como en el caso anterior, se han seleccionado los pacientes que han sido tratados en labios, pómulos o surcos nasogenianos y analizado la gravedad de los efectos adversos, obteniéndose resultados coincidentes con los ya descritos: de los pacientes tratados en estas zonas que han sufrido efectos adversos severos, el 20.0% fue implantado en surcos naso-genianos; el 29.1% en labios y el 50.9% en pómulos ( $p= 0.013$ ). Estos resultados vienen a complementar los obtenidos en el apartado anterior, según los cuales, en pómulos el porcentaje de efectos adversos no resueltos era significativamente mayor.

### 2.4.4. Análisis multivariante

Los resultados descritos hasta el momento sugieren que las variables implicadas en la mayor o menor gravedad del efecto adverso son el tipo de material utilizado (más graves con materiales no reabsorbibles), la zona de aplicación (mayor gravedad en pómulos) y la aplicación previa en la misma

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

zona de algún otro implante (mayor porcentaje de efectos adversos de gravedad severa en los pacientes que no habían recibido implantes previos)<sup>1</sup>.

Comenzando por esta última variable, resulta aparentemente contradictorio que el mayor porcentaje de efectos adversos severos se produzca en pacientes que no han sido previamente tratados en la misma zona ( $p= 0.068$ ). Pero si se analizan las diferencias en la distribución del tipo de material empleado para el implante y del tratamiento previo con cualquier material en la misma zona, se observa que en los no tratados anteriormente, el material implantado ha sido no reabsorbible en mayor porcentaje que en los no tratados (60.0% frente a 26.7%;  $p< 0.001$ ) (Gráfico V.16).

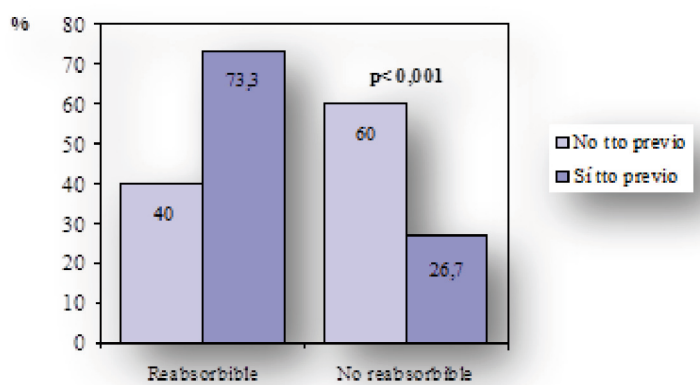


Gráfico V.16. Tratamiento previo en la misma zona y tipo de material del implante

Ya se ha constatado la asociación entre el tipo de material y la severidad del efecto adverso, y ésta parece ser la razón de la relación observada entre la severidad del efecto adverso y el tratamiento previo en la misma zona.

Para comprobar esta afirmación se ha planteado un análisis segmentando la muestra por “tratamiento previo en la misma zona” y valorado las diferencias en la gravedad del efecto adverso en función del tipo de material empleado. Los resultados se presentan en la Tabla V.10.

	NO TTO PREVIO		SÍ TTO PREVIO	
	Reabsorbible	No reabsorbible	Reabsorbible	No reabsorbible
	N	%	N	%
Moderada	61,1	33,3	72,7	33,3
Severa	38,9	66,7	27,3	66,7
	<b>p= 0,017</b>		<b>p= 0,034</b>	

V.10. Gravedad del efecto adverso en función del tipo de material. Segmentación por tratamiento previo con cualquier material en la misma zona

<sup>1</sup> No se incluye el tiempo de latencia (a pesar de variar significativamente), puesto que forma parte de los criterios de definición de la gravedad del efecto adverso y confundir los resultados.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### *Prueba de contraste: estadístico exacto de Fisher*

Se pone de manifiesto que el porcentaje de efectos adversos severos es significativamente mayor con implantes no reabsorbibles, tanto si el paciente ha sido previamente tratado en la misma zona o no.

Ahora bien, si se plantea el análisis segmentando la muestra por el tipo de material utilizado y evaluando si existen diferencias en la gravedad dependiendo del tratamiento previo, los resultados de las pruebas estadísticas de contraste son bien distintas (Tabla V.11):

	REABSORBIBLE		NO REABSORBIBLE	
	No tratamiento previo	Sí tratamiento previo	No tratamiento previo	Sí tratamiento previo
	N	%	N	%
Moderada	61,1	72,7	33,3	33,3
Severa	38,9	27,3	66,7	66,7
	p= 0,444		p= 1,000	

Tabla V.11. Gravedad del efecto adverso en función del tratamiento previo con cualquier material en la misma zona. Segmentación por tipo de material. Prueba de contraste: estadístico exacto de Fisher

No existen diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de efectos adversos severos en función de tratamientos previos en implantes con materiales reabsorbibles o no reabsorbibles analizados por separado.

Por último, y de forma meramente descriptiva, en los 45 pacientes tratados en la misma zona, 39 lo habían sido con implantes reabsorbibles, 4 con no reabsorbibles y en 2 casos se desconoce.

Parece ser, por tanto, que la causa subyacente a la gravedad del efecto adverso es el tipo de material empleado y no la presencia o ausencia de tratamientos previos en la misma zona. Por otra parte, la zona de aplicación del material de relleno también parece estar asociada a la severidad del efecto adverso. Así, el porcentaje de efectos adversos severos es significativamente superior en los implantes realizados en pómulos.

Como paso previo se ha valorado la posible relación entre el tipo de material de relleno (causa principal de la gravedad del efecto adverso) y la zona del implante, constatándose que los efectos adversos en pómulos se han producido tras la aplicación de materiales reabsorbibles en porcentaje significativamente superior que en cualquier otra zona ( $p= 0.012$ ) (Gráfico V.17).

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

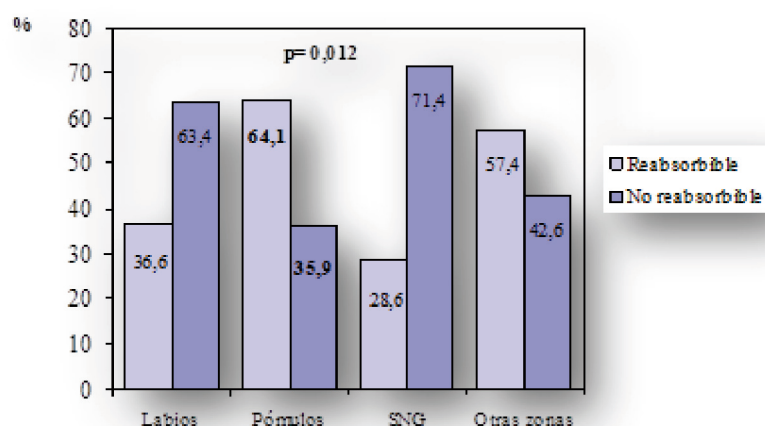


Gráfico V.17. Tipo de material y zona de aplicación del implante

De hecho, si se divide la muestra en función del material de relleno empleado y se valora la gravedad del efecto adverso según la zona de implante, se comprueba que, con materiales reabsorbibles, la prevalencia de efectos adversos severos en pómulos es muy superior que en otras zonas ( $p < 0.001$ ). Sin embargo, con materiales no reabsorbibles, el porcentaje de efectos adversos severos (si bien superior también en pómulos) no difiere significativamente entre las zonas de aplicación ( $p = 0.540$ ). (Gráfico V.18). Dicho de otro modo: con materiales no reabsorbibles los efectos adversos son mayoritariamente de gravedad severa, sea cual sea la zona tratada; con productos reabsorbibles son principalmente moderados, excepto en pómulos, donde también son más frecuentemente severos.

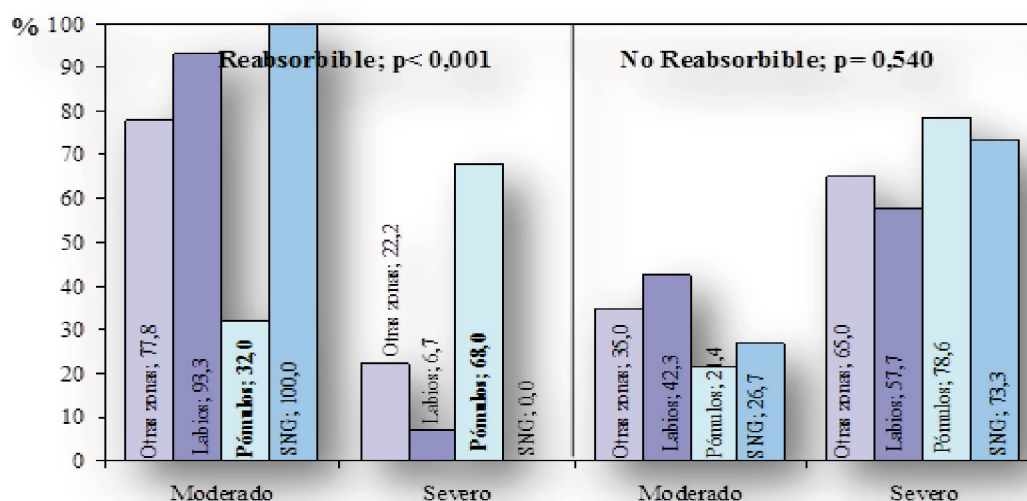


Gráfico V.18. Gravedad del efecto adverso y zona de aplicación por tipo de implante

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Parece ser, por tanto, que el tipo de material empleado no es la causa de la mayor prevalencia de efectos adversos severos en pómulos.

Para ratificar los resultados anteriores se ha realizado un análisis de regresión logística tomando como variable dependiente la gravedad (moderada o severa) del efecto adverso y como independientes las tres variables que han mostrado un mayor grado de asociación: tipo de material, zona de aplicación y tratamiento previo en la misma zona. Se han incluido también las interacciones entre tipo de material \* zona de aplicación y tipo de material \* tratamiento previo, dada la relación manifiesta entre estas variables. El método utilizado ha sido “por pasos hacia delante (razón de verosimilitud)”.

VARIABLES EN LA ECUACIÓN (EN EL ÚLTIMO PASO)					
	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Tipo de material de relleno	5,588	,018	5,250	1,328	20,761
Zonas más frecuentes	8,855	,031			
(1) Labios	1,376	,241	,063	,001	6,425
(2) Pómulos	5,003	,025	32,000	1,536	666,874
(3) SNG	,000	,999	,000	,000	.
Tipo de material de relleno * zonas más frecuentes	4,275	,233			
Tipo de material de relleno * labios	1,111	,292	4,000	,304	52,686
Tipo de material de relleno * pómulos	1,683	,195	,250	,031	2,030
Tipo de material de relleno * SNG	,000	,999	1,692E9	,000	.
Constante	7,466	,006	,054		

Tabla V.12 Variables pronóstico de la gravedad del efecto adverso. Modelo I de Regresión logística

Se obtienen resultados estadísticamente significativos en función del tipo de material de relleno [OR (IC): 5,25 (1,33-20,8)] y pómulos [32 (1.54-666.9)]. El modelo no incluye en la ecuación ni el tratamiento previo ni su interacción con el tipo de implante. La interacción entre la zona de aplicación y el material de relleno tampoco ha resultado estadísticamente significativa (Tabla V. 12).

Por ello se ha realizado un segundo modelo incluyendo exclusivamente el tipo de material y la zona de aplicación, según los cuales, la probabilidad de sufrir un efecto adverso severo es 7,5 (3,2-17,7) veces superior con materiales no reabsorbibles y 5,6 (2,04-16,2) veces superior en pómulos (Tabla V. 13).

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

VARIABLES EN LA ECUACIÓN (EN EL ÚLTIMO PASO)					
	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Tipo de material de relleno	21,297	,000	7,523	3,193	17,726
Zonas más frecuentes	16,838	,001			
(1) Labios	1,168	,280	,583	,219	1,552
(2) Pómulos	11,008	,001	5,758	2,047	16,195
(3) SNG	,010	,921	,942	,292	3,037
Constante	20,652	,000	,035		

Tabla V.13 Variables pronóstico de la gravedad del efecto adverso. Modelo II de Regresión Logística

### **3. RESULTADOS DE LA RECOGIDA DE EFECTOS ADVERSOS ACAECIDOS TRÁS LA IMPLANTACIÓN DE ÁCIDO HIALURÓNICO EN CENTROS DE MEDICINA ESTÉTICA<sup>189</sup>**

La muestra está formada por 680 pacientes (652 mujeres, 95.9%), con edades comprendidas entre los 19 y 82 años, y con edad media de  $46,3 \pm 11,0$  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 (26,59%), seguida de surcos nasogenianos (25%) y región peribucal (17%), lo que suma un porcentaje total acumulado en la región bucal y peribucal del 68,59%. Ello refleja cómo hoy en día esta es una de las áreas faciales que más preocupa a los pacientes. Un 16% ha sido tratado en pómulos.

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. Cabe 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 (relleno más mesoterapia). Un 29,5% lo habían hecho con implantes diferentes al ácido hialurónico.

La mayoría de los implantes utilizados son de laboratorios Q-med (669 pacientes, el 98,7%), si bien dentro de ellos los hay de diferentes características.

Finalmente el número de pacientes que han experimentado algún efecto adverso es 15, lo que supone la aparición de efectos adversos en un 2.2% de los pacientes tratados con ácido hialurónico.

#### **3.1. Estudio de los implantes de ácido hialurónico**

De los 680 pacientes, 669 (98.4%) recibieron un implante tipo Nasha (N), 9 (1.3%) AH reticulado de origen sintético (S), y sólo 2 pacientes (0.3%) de origen animal (A).

#### **3.2. Distribución del implante por nombre comercial**

La marca comercial más frecuentemente utilizada es Restylane vital, empleada en 356 de los 680 pacientes estudiados (52.35%). Le sigue Restylane (25.74%) y Perlane (12.5%) (Tabla V.14).

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Nombre Comercial	%
Hylaform (HILA)	0,29
Juvederm 24 (JU24)	0,15
Juvederm Ultra 3	1,18
Restylane Lipp (LIP)	3,68
Perlane (PER)	12,50
Restylane (RES)	25,74
Restylane Sub Q (SQ)	5,88
Restylane Touch	2,50
Restylane vital	52,35

Tabla V.14 Distribución del implante por nombre comercial

*Nota: La suma de los porcentajes es superior al 100% porque hay pacientes que han recibido más de un producto. Para realizar estos cálculos no se ha tenido en cuenta el número de tratamientos realizados, que ha sido de 2870 (muchos pacientes han hecho más de un tratamiento)*

### 3.3. Distribución de implantes por zona de aplicación

En el Gráfico V.19 se representa el porcentaje de las zonas de aplicación del implante, Labios y surcos nasogenianos son las zonas más comúnmente tratadas.

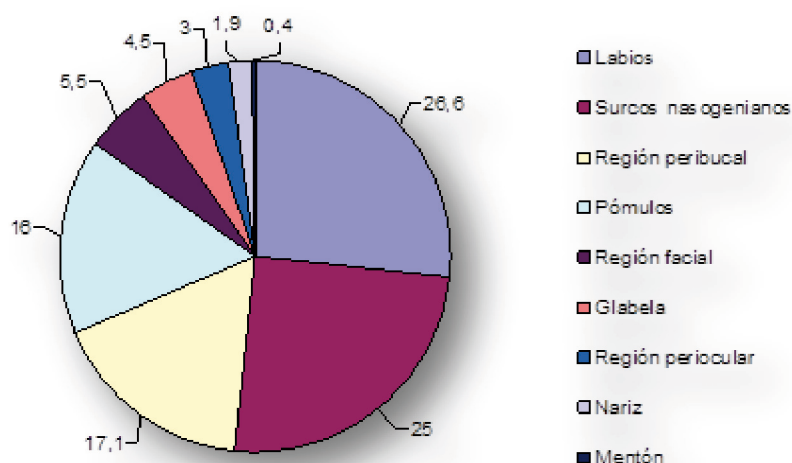


Gráfico V.19. Distribución de implantes por zona de aplicación

### 3.4. Tratamientos anteriores con AH

El 35.4% de los casos no habían tenido contacto previo con el ácido hialurónico y el 64.6% sí y distribuidos del siguiente modo: el 41% en una ocasión, el 11.9% en dos ocasiones; el 5,6% se había realizado tres implantes anteriores de este producto, el 3,1% cuatro y el 2.9% restante 5 o más (Gráfico V.20).

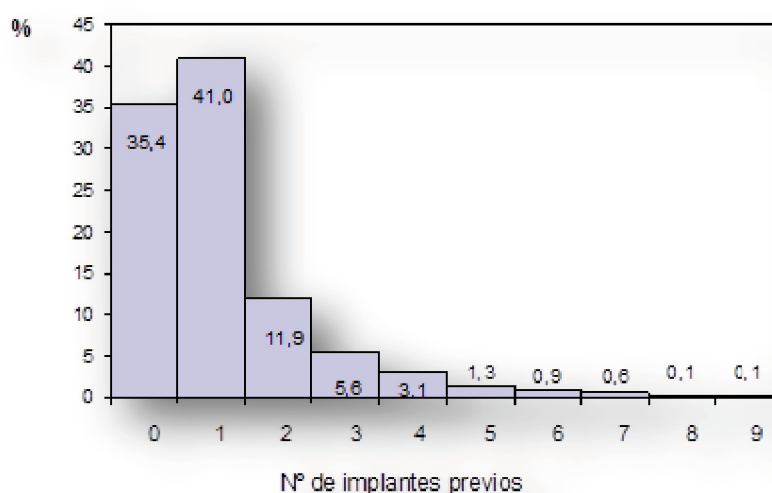


Gráfico V. 20. Distribución del nº de implantes previos con ácido hialurónico

De los 438 pacientes que sí se realizaron con anterioridad un implante cutáneo de relleno con ácido hialurónico, en 156 (35,6%) el implante no se aplicó en la misma zona. 171 casos (39,0%) se habían aplicado anteriormente un implante en la misma zona que el último; en 68 casos (15,5%) fue en la misma zona en dos ocasiones, en 34 pacientes (7,8%) en tres ocasiones, en ocho casos (1,8%) se habían aplicado 4 implantes en la misma zona y sólo un caso (0,2%) realizaron 6 aplicaciones previas en la misma zona.

### 3.5. Tratamientos anteriores con otros productos distintos al AH

De los 680 pacientes estudiados, 481 (70,7%) no se habían realizado previamente tratamientos con otros materiales distintos al ácido hialurónico y 199 (29,3%) sí. La distribución del número de implantes previos con materiales distintos al ácido hialurónico se representa en el Gráfico V.21.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

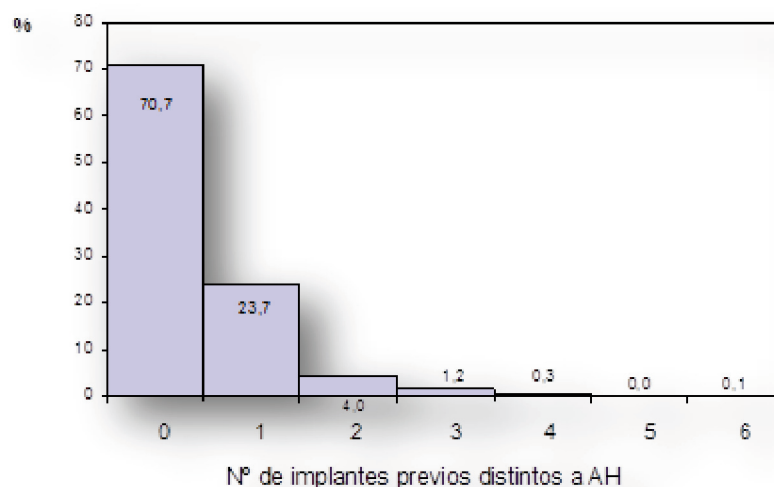


Gráfico V.21. Distribución del nº de implantes previos distintos al ácido hialurónico

De los 199 pacientes con implantes previos distintos al ácido hialurónico, 161 casos se habían realizado un implante, 27 casos se habían realizado 2 implantes, en 8 casos se habían realizado 3 aplicaciones, en 2 casos 4 aplicaciones y en un caso se realizaron hasta 6 aplicaciones de otros productos antes de tratarse con ácido hialurónico. Estos implantes se realizaron en la misma zona tratada posteriormente con ácido hialurónico en el 52,3% de los casos.

### 3.6. Descripción de los efectos adversos y tiempo de latencia

Se han descrito 15 pacientes afectados de efectos adversos de un total de 680 casos estudiados (2,2%). Estos 15 pacientes experimentaron un total de 20 efectos adversos distribuidos del siguiente modo: 11 pacientes sufrieron un único acontecimiento adverso tras la implantación de AH, 3 pacientes dos efectos adversos y sólo en un caso se reportaron tres efectos adversos. Su descripción se presenta en el Gráfico V. 22.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

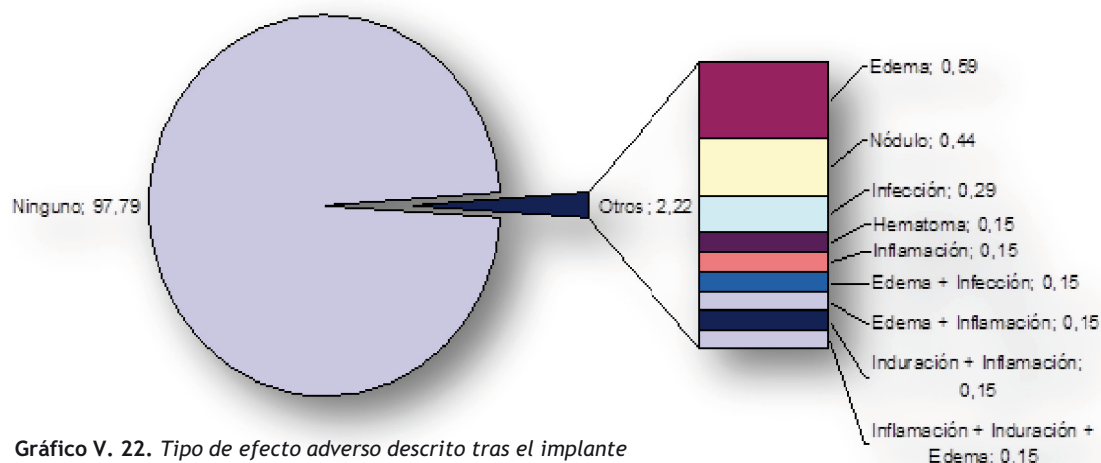


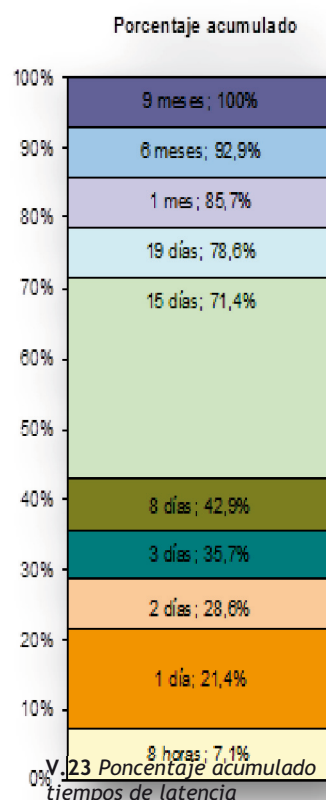
Gráfico V. 22. Tipo de efecto adverso descrito tras el implante con ácido hialurónico.

Por tanto, se han reportado en los 680 pacientes estudiados, 7 edemas (1,03%), 4 inflamaciones (0,59%), 3 nódulos y 3 infecciones (0,44% en cada caso), 2 induraciones (0,29%) y 1 hematoma (0,15%). El tiempo de latencia medio de estos efectos adversos es de  $1,37 \pm 2,68$  meses, con un máximo de 9 meses y un mínimo de 8 horas. La mediana es de 15 días (IQR: 2.0-19.0 días). En el Gráfico V.23 se representa el porcentaje acumulado de los tiempos de latencia.

### 3.7 Descripción de los 15 casos clínicos.

**1. Tipo de efecto adverso:** induración e inflamación. **Zona:** pómulos. **Tiempo de latencia:** 15 días.

**Descripción:** mujer de 57 años con implantes anteriores de ácido hialurónico Hylaform en región periorcular; 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 periorcular 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.



V. 23. Porcentaje acumulado tiempos de latencia

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, continúa 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. Revisada en Febrero 2011, está asintomática.

**2. Tipo de efecto adverso:** hematomas. **Zona:** región periocular. **Tiempo de latencia:** aparición inmediata.

**Descripción:** 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. Se sospecha que hizo importantes hematomas, porque no se recogen de rutina.

**3. Tipo de efecto adverso:** nódulo. **Zona:** labios. **Tiempo de latencia:** 15 días.

**Descripción:** mujer de 46 años que como antecedentes tiene un implante previo de ácido hialurónico en labios de laboratorios Q-med, marca Lipp, de tecnología Nasha en 2006. En 2007 fue tratada de nuevo en la misma zona con ácido hialurónico Restylane Lipp. 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.

**4. Tipo de efecto adverso:** nódulo. **Zona:** pómulos. **Tiempo de latencia:** 6 meses

**Descripción:** mujer de 31 años sin antecedentes de otros tratamientos de tipo implantes. En 2007 recibe tratamiento con ácido hialurónico (Sub-Q de laboratorio Q-med, y tecnología Nasha) en pómulos. A los 6 meses presenta nódulo profundo en pómulo izquierdo asintomático, no visible, con leve dolor a la palpación. Se le pauta tratamiento con corticoide tópico. Resuelto.

**5. Tipo de efecto adverso:** edema e inflamación. **Zona:** nariz. **Tiempo de latencia:** 3 días.

**Descripción:** mujer de 29 años que se le implanta ácido hialurónico en región nasal para rinodelación (marca: Restylane Sub-Q). No tiene antecedentes de otros tratamientos de con ácido hialurónico ni de otras sustancias. Transcurridos tres días presenta edema e inflamación, que cede tras tratamiento con antiinflamatorios.

**6. Tipo de efecto adverso:** nódulo; **Zona:** labios. **Tiempo de latencia:** 1 mes  
**Descripción:** mujer de 42 años que recibe tratamiento con ácido hialurónico en labios marca Restylane. Sin antecedentes de otros tratamientos. Transcurrido un mes del implante aparece un pequeño nódulo que se reabsorbe tras masaje.

**7. Tipo de efecto adverso:** inflamación. **Zona:** labios. **Tiempo de latencia:** 1 día.

**Descripción:** mujer de 45 años, hipotiroidea con antecedentes de tratamientos en surco nasogeniano con hidroxapatita cálcica (marca Radiesse) y mesoterapia con ácido hialurónico. Tras un implante de Restylane, presenta a las 24 horas inflamación en comisura labial unilateral que cede con antiinflamatorios.

**8. Tipo de efecto adverso:** inflamación, induración y edema. **Zona:** pómulos. **Tiempo de latencia:** 9 meses.

**Descripción:** mujer de 47 años de edad que como antecedentes figuran tratamientos de ácido hialurónico en mesoterapia. 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. Es tratada con corticoides, remitiendo.

**9. Tipo de efecto adverso:** infección. **Zona:** labios. **Tiempo de latencia:** 1 día.

**Descripción:** mujer de 49 años con antecedentes de biopolímero en entrecejo y labio e Hylaform en tres ocasiones en labios. Recibe tratamiento con ácido 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 y se añade antibiótico, lo cual lleva a la resolución en pocos días. El diagnóstico es de infección.

**10. Tipo de efecto adverso:** edema. **Zona:** pómulos. **Tiempo de latencia:** 15 días.

**Descripción:** 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.



Figura V.1 Evolución absceso en pómulo tras implante de Restylane

**11. Tipo de efecto adverso:** edema. **Zona:** pómulos. **Tiempo de latencia:** 8 días.

**Descripción:** mujer de 44 años sin antecedentes personales de interés. Recibe tratamiento desde 2009, con materiales de relleno (sub Q 7-III-05 en pómulos; Atlean en Abril, Junio y Octubre de 2009 y de Febrero 2010. Restylane vital en tercio inferior facial y Restylane 1ml en pómulos Septiembre 2010). El 22-12-

2010, se implanta Restylane 1ml. en pómulos. Acude a la consulta con fecha 30-12-2010, por presentar mínimo edema localizado en región subpalpebral derecha. No hay dolor ni induración. El 5-1-11 presenta gran edema en hemicara izquierda con cierre palpebral parcial. Se inicia tratamiento con Urbasón 40mg. IM más Ciprofloxacino oral mas corticoide en pauta 3-2-1. Cede el edema, apareciendo una masa indurada de unos dos centímetros, no dolorosa, no adherida (Fig.6.1). En ecografía se evidencia posible absceso. Con fecha 25-01-11, se realiza punción y aspiración, extrayéndose una mínima colección sanguinolenta que se envía para estudio, y se hace lavado con antibiótico. La mejoría fue inmediata. Ecografía de control negativa. Estudio A-P negativo para células malignas. Proceso inflamatorio agudo abscesificado, evidenciándose material amorfo azulado compatible con ácido hialurónico. Analítica sistémica y determinación anticuerpos negativo. Pruebas de alergia - test epicutáneos-negativos para el ácido hialurónico Restylane. Microbiología negativa. Diagnóstico: absceso en pómulo. La paciente esta asintomática.

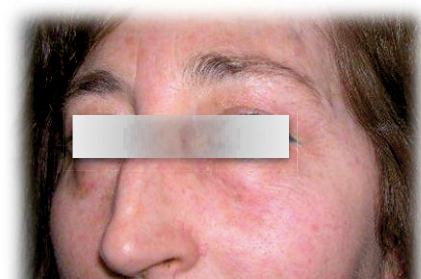
**12. Tipo de efecto adverso:** infección. **Zona:** frente. **Tiempo de latencia:** 2 días.

**Descripción:** paciente de 45 años de edad sin antecedentes personales de interés ni alergias conocidas que acude a consulta para relleno con ácido hialurónico en arrugas frontales y perilabiales. El 23-6-2011 se procede a infiltración de las zonas con Restylane Touch (0.5ml, lote 10175 cad: 05/2012). No se utiliza anestesia tópica, sólo aplicación de frío local (cool pack). Se emplean todas las medidas de desinfección y asepsia y se finaliza corrector de avena para pequeño hematoma. Dos días después del implante presenta lesión vesículo-ampollosa en zona frontal derecha, acude a urgencias y se le administra Urbasón. No se le realiza cultivo de la lesión y se pauta el siguiente tratamiento oral: Amoxicilina-Clavulánico (875/125/ 10 días), Ibuprofeno (600mg/5 días), Celesemine (10 días) y Omeprazol (5 días). Tratamiento tópico: desinfección y limpieza de las pápulas con suero fisiológico y solución de septomida. Se realiza un cultivo del corrector con resultado negativo (ausencia de flora). El 7-7-2010 la lesión está vascularizada, con ausencia de infección. Pauta de tratamiento tópico con mascarilla de F.C.E de Heber Farma y filtro mineral 50+ de Avene. El 3-8-2010

se continúa con la misma pauta de tratamiento tópico a la que se añade Regenerum gel de cum laude. La piel comienza a regenerarse bien con ausencia de pigmentación, aunque sigue quedando componente vascular. El 15-9-2010 se mantiene la buena evolución de la piel y se pauta Rosacure Fast para componente vascular leve. El 6-10-2010 se presenta una reacción eritematosa con picor tratada con corticoide tópico y polaramine. Finalmente se resuelve el 20-10-2010.

**13. Tipo de efecto adverso:** edema. **Zona:** labios. **Tiempo de latencia:** 8 horas.

**Descripción:** mujer de 58 años con antecedentes personales de endometriosis. No se registran implantes previos. Anestesia tópica Emla ocluido con plástico film por 15min. Asepsia con clorhexidine. Se inyectan 2 viales de Atlean con cánula y en zona peribucal Restylane Vital Lidocaine también con cánula. Debuta a las 8 horas con angioedema labial. Acude a la consulta al día siguiente porque se mantenía el cuadro. Se le administró Urbasón 40mg IM con remisión total de la clínica en 5-6 horas.



V.2 Edema periocular

**14. Tipo de efecto adverso:** edema. **Zona:** región temporal. **Tiempo de latencia:** 19 días.

**Descripción:** paciente de 53 años, con cicatriz hundida en región temporo-parietal por intervención quirúrgica de aneurisma cerebral y con hepatitis C. Es tratada en Diciembre de 2005 con Restylane peribucal y en Febrero de 2009 acude para corrección de cicatriz hundida en región temporo-parietal. Se implantan 4cc de sub Q con buena evolución. En Noviembre de 2009 es nuevamente tratada con 2cc de subQ. El 7-3-2011 se implantan otros 2cc. de sub Q y acude a la consulta el 28-3-2011, por la presencia (desde hace dos días) de angioedema periocular derecho. (Fig. 5-2). Tratamiento con Orbenin 500, Urbasón 8 (3-2-1) y Zyrtec. Refiere hace un año la misma reacción que su médico diagnosticó de posible picadura y que la controló con antihistamínicos. Al rehacer la historia clínica la paciente refiere haber sido tratada hace 18 años con interferón. Evoluciona favorablemente manteniéndose asintomática.

**15. Tipo de efecto adverso:** edema. **Zona:** labios. **Tiempo de latencia:** 15 días.

**Descripción:** paciente 46 años con enfermedad de Chron e hipotiroidismo autoinmune. Acude a consulta tras haber perdido 16 kg para mejorar aspecto facial (aumento labial y corrección peribucal). Se le informa del aumento de riesgo por patología autoinmune previa. El 12-3-2011, se implanta Restylane vital en perfil labio y Restylane 0,5 en mucosa. El 27-3-2011 acude por presentar importantísimo edema en labio superior, sin fluctuación y sensación de escozor. Se pauta antibiótico Ciprofloxacino más corticoide IM y oral y Aciclovir 600. Buena evolución y resolución.



V.3 Paciente 15 . Edema post implante de Restylane e imagen post resolución

### 4. RESULTADOS DE LA ENCUESTA REALIZADA A MEDICOS ESTETICOS PARA EVALUAR LA APARICION DE EFECTOS ADVERSOS AL ACIDO HIALURONICO DE APARICION TARDIA

Participaron en este estudio 65 médicos especialistas que, en conjunto, habían realizado un total de 43.431 implantes de ácido hialurónico en los últimos tres años. Esta elevada cifra de tratamientos da una idea de la amplia utilización de este producto en el ámbito de la medicina estética.

Se ha categorizado la muestra en base al número de implantes realizados con el fin de descartar la posibilidad de un mayor número de efectos adversos en función del grado de experiencia. Así el 36.5% de los encuestados ha realizado más de 500 implantes de ácido hialurónico en los últimos tres años (un 23.8% más de 1000); el 31.7% entre 101 y 500 y el 31.7% restante menos de 100 tratamientos (Gráfico V. 24).

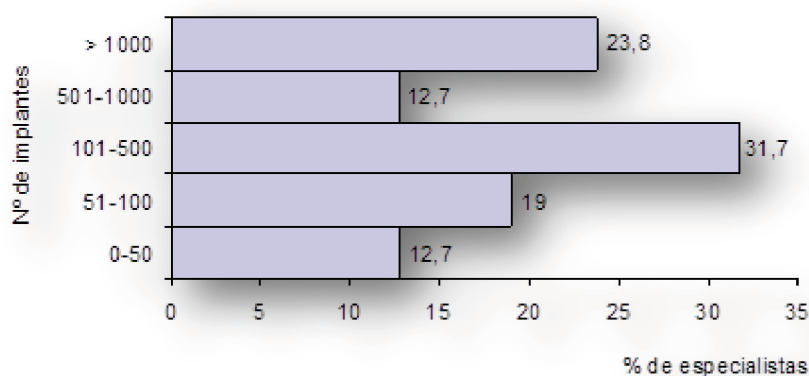


Gráfico V.24. Distribución del nº de implantes realizados por los especialistas consultados

La evaluación de la aparición de efectos adversos de aparición tardía (posterior a un año tras su implantación) muestra una respuesta prácticamente unánime: no se evidencian efectos de aparición tan tardía salvo en un único caso comunicado. Se trata de un efecto adverso a los 16 meses del implante en un paciente al que se inyectó Macrolane™ para elongación de pene. El producto migró y tuvo que ser retirado. El producto se extrajo tal y como se había inyectado sin que hubiera respuesta huésped-tejido, por lo que no podemos hablar de la existencia de una reacción inmunitaria tardía. Además el Macrolane™, es un ácido hialurónico NASHA™, para uso corporal, modificado y con una duración media en los tejidos mayores de 18 meses. Otro de los médicos comentó la presencia de edemas intermitentes en el sitio de implante de duración próxima al año, pero cuya aparición fue al mes del implante.

El resto de los especialistas consultados reporta que han tenido efectos adversos, pero de aparición inmediata o temprana y la mayoría con evolución favorable.



## Efectos secundarios de los implantes tisulares

*Lo que importa son las preguntas.  
La clave para aguantar hasta el final son las preguntas  
y descubrir cuáles son las correctas (...).  
La avalancha de información amenaza con impedir distinguir  
la estrategia con claridad, con ahogarla en detalles y números,  
en cálculos y análisis, en reacción y táctica.  
Para disfrutar de una táctica sólida, debemos contar con una estrategia  
sólida por un lado y con un cálculo preciso por el otro, y ambos  
requieren de una visión de futuro.  
Gari Kasparov  
(Cómo la vida imita al ajedrez)*

## VI. DISCUSION



### DISCUSIÓN

Partiendo de la hipótesis ya descrita, se procede a discutir cada uno de los siguientes aspectos: idoneidad de los materiales de relleno, hábitos de utilización y efectos adversos.

#### 1. IDONEIDAD DE LOS MATERIALES DE RELLENO

En las repuestas a la encuesta realizada y cuyos resultados han sido expuestos en el apartado V, la mayoría de los encuestados estaba de acuerdo en definir que un material de implante cutáneo para su uso en medicina estética debe tener unas características que lo tendría que acercar al implante ideal.

El 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>4,58,179,189,190,191</sup>

Sin embargo, hay una clara evidencia de que la historia de la utilización de materiales de relleno tisular, va ligada a la historia de sus efectos adversos y que a pesar de los avances tecnológicos en este campo, no hemos podido erradicar esos efectos adversos, ni conocemos de forma absoluta sus mecanismos de producción y por lo tanto su tratamiento.<sup>185</sup>

Alam y Dover<sup>192</sup> afirman que la simple inoculación, no deja de ser una agresión al organismo que puede producir reacciones cutáneas. De igual forma, en las conclusiones del curso Controversias en relación con los materiales de relleno tisular de la SMCC<sup>193</sup>, se recoge que *“cualquier estímulo (cuerpo extraño, medicamento o producto) implantado en un tejido humano, puede suscitar una respuesta inmunomediada; incluso los autólogos (grasa, ácido hialurónico, factores de crecimiento...) por lo que se denomina “perdida de autotolerancia”... sin excepción todos los materiales de relleno... pueden producir reacciones agudas, semi-retardadas y retardadas en el tiempo.*

Al respecto, Ojeda Lasprilla, y Navarro Navarro,<sup>194</sup> realizaron una revisión de la literatura y lectura crítica de los artículos sobre materiales de relleno de uso en Colombia, desde Enero 2004 hasta Diciembre de 2007. Obtuvieron, 16 artículos, 3 series de casos y 13 revisiones de la literatura y en sus conclusiones afirman que: *No existe relleno inyectable ideal para tratar los diferentes pliegues y ritidosis faciales, cada área debe ser analizada en el contexto del paciente y todos los materiales autólogos o aloplásticos demuestran resultados limitados en el tiempo.*

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Adicionalmente, en Enero de 2011, se ha publicado una amplia revisión de Requena et al<sup>179</sup> en la que confirman estas ideas diciendo que el material de relleno ideal puede ofrecer buenos resultados y tener un efecto duradero, pero también tiene que ser seguro, biocompatible y estable en el lugar de la implantación, con mínimas complicaciones y sin riesgo de migración.

*Desafortunadamente los autores concluyen que “este filler no ha sido aún descubierto a pesar de la gran variedad de agentes de los que disponemos. Algunos tienen riesgo bajo, los que se degradan en pocos meses, como colágeno, ácido hialurónico y agarosa y cuando raramente producen complicaciones severas, estas desaparecen por lo general espontáneamente. Pero otros los que se degradan lentamente o no se degradan, pueden inducir severas complicaciones que no tiene tendencia a desaparecer espontáneamente” .*

En consecuencia parece no existir ningún material totalmente inerte, biocompatible y seguro. La búsqueda del material de relleno ideal sigue siendo una necesidad, aun hoy no resuelta satisfactoriamente.

### 2. HÁBITOS DE UTILIZACIÓN DE LOS MATERIALES DE RELLENO EN MEDICINA ESTÉTICA

Para conocer la incidencia de la praxis médica, se realizó la encuesta sobre hábitos de utilización de los materiales de relleno, cuyos resultados han sido expuestos con anterioridad y se encuentran en el anexo V.

El segundo de nuestros objetivos específicos, era conocer los hábitos de los médico- estéticos, en la práctica de tratamientos con materiales de relleno a nivel facial.

#### 2.1. Elección de material de relleno.

Existe una clara diferencia entre el tipo de material usado en Europa, donde la mayoría utilizan materiales reabsorbibles, frente a Hispanoamérica, en la que la mayoría de los médicos posiblemente por un problema de costes, prefiere usar materiales permanentes como el metacrilato, lo que condiciona también el uso de técnicas que trabajan en planos más profundos como la bioplastia. Aun así el 72,9 % de los encuestados, afirma que el material de relleno ideal, debe ser completamente reabsorbible pero de efecto duradero (86,2%), y a la hora de escoger criterios para elegir un implante más del 90%, valora la seguridad.

##### 2.1.1. Elección de material de relleno en presencia de implantes previos

En la recogida de efectos adversos tras la implantación de ácido hialurónico en centros de Medicina Estética, de los quince pacientes que presentaron efectos adversos, cinco habían tenido tratamientos previos con ácido hialurónico y tres habían sido tratados previamente con ácido hialurónico y otro material. Estos resultados son similares, a los que aparecen al analizar en los efectos adversos graves reportados, cuyos resultados aparecen en el capítulo V de esta tesis, El 44.8% de los pacientes habían sido tratados previamente con ácido hialurónico y, de ellos, el 49.2% lo fueron en la misma zona de aplicación en la que se ha producido el efecto adverso; el 40% había sido tratado en distinta zona y el 10.8% en la misma y en distinta zona.

Por otra parte, el 22.4% de los pacientes habían sido tratados con anterioridad con otros materiales de relleno distintos al ácido hialurónico: el 65.6% en distinta zona, el 28.2% en la misma zona y el 6.3% en la misma y en distinta zona, por lo que parece aconsejable extremar las precauciones cuando se implanten materiales de relleno de forma repetida en un mismo paciente, más aun si son diferentes materiales y contraindicarlos si no conocemos que material es el implantado previamente y este es detectable, aunque algunos autores como Lemperle et al<sup>162</sup> dicen no haber recogido ningún efecto adverso tras implantar ácido hialurónico o colágeno sobre materiales de relleno de larga duración. La ecografía en estos casos debería ser obligatoria,

porque nos informa sobre la permanencia de materiales y nos da una idea muy aproximada de su origen y condiciones.

Hay que recordar que en el análisis estadístico realizado en los SAE, no existen diferencias significativas en el porcentaje de efectos adversos severos en función de tratamientos previos en implantes con materiales reabsorbibles o no reabsorbibles.

### *2.1.2. Elección de material de relleno en función de zona a tratar y técnica empleada*

Existe también un elevado porcentaje de acuerdo estadísticamente significativo, a la hora de aconsejar o desaconsejar determinados materiales de relleno en el tratamiento de determinadas zonas.

Es destacado que en Europa, en general, el 83,3% aconseja el uso de ácido hialurónico, mientras que en América, solo lo hace el 69,8%. Sin embargo todos están de acuerdo en desaconsejar en labio el uso de metacrilatos.

El ácido hialurónico, es también el material más aconsejado para tratar la región periocular (76%), arrugas horizontales (81,7%), cicatrices deprimidas (91,4%) y piel envejecida (71,4%).

Según la ISAPS <sup>195</sup> (Internacional Society of Aesthetic Plastic Surgery) en el último informe publicado, correspondiente al año 2009 los tratamientos con ácido hialurónico constituyen el 20,1% de las intervenciones no quirúrgicas realizadas en el mundo que según sus datos son, 8.759.18. Esto nos da una idea del gran número de unidades de ácido hialurónico que se implantan diariamente en el mundo.

Otro dato a tener en cuenta es la discrepancia en técnicas como la bioplastia, en la que el 92,7% de los latinoamericanos utiliza metacrilato, frente a un 8,1% de Europeos. El Metacrilato en España ha sido autorizado en el año 2009, por lo que hay muy poca experiencia. Hay que recalcar que es un producto permanente, y que los efectos adversos pueden ser muy severos y difíciles de corregir. autores como Smith <sup>196</sup>, afirman que *la implantación de materiales de relleno no reabsorbibles, requiere más y diferente experiencia para los médicos que los inyectan y pueden producir efectos y complicaciones que pueden ser difícil o imposible de tratar, requiriendo extirpación quirúrgica.*

Ferrão et al <sup>197</sup>, realizaron un estudio retrospectivo revisando los registros médicos de un servicio de referencia en cirugía plástica en Brasil en el periodo comprendido entre febrero de 1999 a diciembre de 2007. En sus conclusiones, llaman la atención sobre la utilización indiscriminada del PMMA por su bajo costo. Insisten en la necesidad de formación para poder hacer

una indicación y aplicación correcta, aunque también afirman que las complicaciones granulomatosas pueden ocurrir independientemente de la técnica utilizada.

### 2.2. Actuación pre-implante

En cuanto al protocolo de actuación que debe seguirse en la utilización de un implante de relleno la clave es una buena historia clínica, consentimiento informado escrito y fotografías pre y post tratamiento, estos datos obtenidos en la encuesta, coinciden con la guía italiana<sup>58</sup> y la propuesta española<sup>4</sup>.

En el momento actual, se discute cuáles serán los métodos diagnósticos que nos ayuden a seleccionar pacientes en los que estuvieran contraindicados los implantes de relleno por el mayor riesgo de producirse reacciones adversas y complicaciones.

Existe una gran controversia, tras los trabajos del profesor Alijotas<sup>80</sup>, quien mantiene que las reacciones adversas a los bioimplantes podrían tener una base genética y afirma que podrían tener a punto de comercializar un test, que podría servir para cribar el 1-2% de población en la que el riesgo de presentar reacciones adversas sería mucho más elevado que en la población general. En otros trabajos de Alijotas realizados en la *Unidad de Investigación Básica en Envejecimiento, en colaboración con la Sociedad Española de Medicina y Cirugía Cosmética*<sup>198,199</sup> indican que, se ha podido descubrir una base reguladora genética, relacionada con ciertos haplotipos HLA, capaz de inferir riesgo de sufrir estas reacciones adversas tardías secundarias a la utilización de bioimplantes. Quienes tengan este determinado "background" genético tendrán hasta 600 veces más posibilidades de sufrir aquellas reacciones adversas que aquellos que no lo posean. Según ellos: *Ya se han iniciado los pasos necesarios para desarrollar un kit de diagnóstico genético específico, que podrá ser utilizado en las consultas antes de realizar una implantación.*

La SEME, como respuesta pidió a la Dra. Guadalupe Ercilla<sup>4</sup> que realizase un informe de bioseguridad en la utilización de materiales de relleno. En este, se afirma que: *hay que tener en cuenta que la práctica de implantes es la introducción de un elemento extraño en el organismo, contra el cual se puede desarrollar una respuesta inmunitaria inmediata o innata, que se autolimita si no hay factores adyuvantes, pero que puede progresar de forma solapada para manifestarse tardíamente y desarrollar una respuesta inmunitaria específica (granulomas). Uno de estos factores es la presencia de una infección solapada, demostrada en la mayoría de casos en que se ha investigado su presencia.* Son muchos los autores que corroboran esta afirmación. Lemperle y sus colaboradores<sup>133</sup> afirman que la incidencia de aparición de granulomas a cuerpo extraño, es muy variable y que existen diferentes formas histológicas en función de la naturaleza química del

producto inyectado, de su estructura, propiedades y contenido en impurezas. El desencadenante para la formación de granulomas, según ellos no es aun bien conocido, aunque en la literatura han encontrado datos que sugieren la presencia de infecciones bacterianas o virales.

Más concluyente es Christensen<sup>200</sup> en 2009, quien afirma que las complicaciones que aparecen tras inyección de hidrogeles homogéneos, son causadas por infección con bacterias que pueden introducirse con el gel en la inyección y que si no son convenientemente tratadas con antibióticos y esteroides, forman un biofilm que incrementa el riesgo de producir inflamación crónica, con infección que es ahora resistente a antibióticos. La presencia de bacterias y/o endotoxinas producidas por estas, se demuestra con técnicas de fluorescencia (FISH)<sup>201,202</sup>.

En la última reunión nacional de la SECPRE (Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética) el 6 de Junio de 2011, se presentaba un informe sobre actualización de prótesis mamarias, en la que afirmaban, que la biopelícula o biofilm, es un factor infeccioso determinante de la complicación más importante de la prótesis mamaria que es la contractura capsular<sup>203</sup>. Es muy posible que el mecanismo de acción del biofilm sobre la contractura capsular, sea similar al de la formación de los granulomas tras la aplicación de fillers.

En el informe de bioseguridad en implantes dérmicos, ya referido, la Dra. Ercilla<sup>4</sup> explica que: *En los implantes dérmicos, dado que se inocula solamente material no proteico (en ausencia de infecciones), en la respuesta inmunitaria no interviene la clásica presentación peptídica por moléculas HLA a las células T y la generación de una respuesta T o B con memoria específica. No existiendo en la actualidad datos acerca de una susceptibilidad identificable por un estudio genético que permita predecir la hiperreactividad frente al Ácido Hialurónico.*

No se han podido encontrar más autores en la revisión bibliográfica realizada, que permitan corroborar o desmentir la posibilidad de encontrar un test genético, que además sirviera para todos los bioimplantes y como afirma la Dra. Ercilla.<sup>1</sup>: *Las reacciones adversas descritas con el uso del AH y relacionadas con los procedimientos de inoculación serían extrapolables a otros bioimplantes, como la reacción inflamatoria local. Sin embargo, se deben tener en cuenta las características de otros biomateriales, en relación a su composición, método de inoculación y tiempo de permanencia que pueden comportarse de manera distinta en el organismo.* De igual forma, Redbord, Busso y Hanke<sup>204</sup> refieren que "La comprensión de los diferentes productos, las técnicas de inyección, las indicaciones y las complicaciones potenciales de cada relleno son de suma importancia para el éxito".

Actualmente con los datos disponibles, parece innecesaria la realización de test genéticos previos a la realización de implantes, y además no existen, aunque Griffiths<sup>205</sup> y colaboradores, señalaron que los biomateriales implantados, pueden producir inflamación aguda o crónica, que puede llevar a rechazo o daño tisular. La inflamación normalmente se produce en la interfaz de biomaterial-tejido y refleja la adsorción superficial de las proteínas del plasma, activación del complemento, infiltración de inflamación de los tejidos conectivos, que en individuos genéticamente susceptibles potencialmente puede activar el sistema inmunitario y romper la tolerancia a antígenos de tejidos específicos. Aunque sus estudios se basan en biomateriales para prótesis articulares, deberían realizarse estudios con los implantes dérmicos para poder valorar esa susceptibilidad genética. La posibilidad de que se produzcan por contaminación bacteriana, hace necesario extremar las condiciones de asepsia y antisepsia.

### 2.2.1. Historia Clínica

En la encuesta realizada, para el 81,2% la anamnesis es la principal fuente de información para diagnosticar pacientes en los que la utilización de materiales de relleno estaría contraindicada. La guía Italiana<sup>58</sup> y la propuesta española<sup>4</sup> avalan esta necesidad, que también aparece avalada por Carruthers J, et al<sup>206</sup>, que defienden que lo principal es el “arte de seleccionar el paciente”, después de conocer las condiciones fisiológicas e inmunológicas de la piel y, en particular, el grado de envejecimiento, Incluso el relleno “ideal” está sujeto a las interacciones únicas con el médico y el paciente. Para poder hacer esta selección el médico debe realizar una correcta anamnesis, hablar con el paciente y conocer que es lo que quiere obtener, y por supuesto tener un completo conocimiento y entrenamiento con el material que va a implantar<sup>54</sup>.

Además de realizar esta correcta anamnesis y exploración, el 51'3% de los encuestados realizaba analíticas para prevenir efectos adversos, pero de estos, solo el 7,4% lo hacía siempre, mientras que un 64% lo hacía a veces. En estos últimos, el 78% lo requería cuando sospechaban existencia de enfermedades previas y en un 10% de los casos ante sospecha de enfermedad autoinmune.

Las analíticas que realizan son fundamentalmente sistemáticas y algunas en búsqueda de alteraciones inmunitarias, como se ve en los resultados, aunque sin tener objetivos claros. Sin embargo, tras la evidencia encontrada de relación entre uso de interferon y agravamiento de efectos adversos<sup>59, 207</sup>, si algunos autores postulan que desde el punto de vista deontológico e incluso legal, deberían realizarse de forma rutinaria analíticas destinadas a descartar presencia de hepatitis C, por si en algún momento necesitasen tomar interferon, antes de implantar un material permanente, ya que se han descrito aparición de formaciones sarcoidóticas en el sitio del implante

incluso diez años después de su implantación, al iniciar un tratamiento con interferon<sup>57</sup>.

A este respecto, Marcoval y su grupo<sup>180</sup> investigaron lesiones cutáneas granulomatosas en pacientes con sarcoidosis sistémica y encontraron que el 22% de los pacientes tenían presente material extraño. Cualquier material de este tipo puede iniciar una respuesta inmunitaria de cuerpo extraño: cicatrices, depósitos de ácido hialurónico y tatuajes. Todos sirvieron como un nidus para formación de granuloma en pacientes que reciben interferon. Estas afirmaciones, llevan una vez más a considerar la respuesta del organismo a materiales de relleno como a cualquier reacción a cuerpo extraño, y a incidir en la diferente respuesta entre el uso de materiales reabsorbibles y biodegradables frente a los permanentes.

En un caso recogido y presentado en el XXVI congreso de la SEME, celebrado en Barcelona el 25 de Febrero del 2011, de una paciente que había sido tratada por la autora, inyectándole Novabel<sup>TM</sup> el 20 de Noviembre del 2009, se pudo comprobar lo expuesto anteriormente:

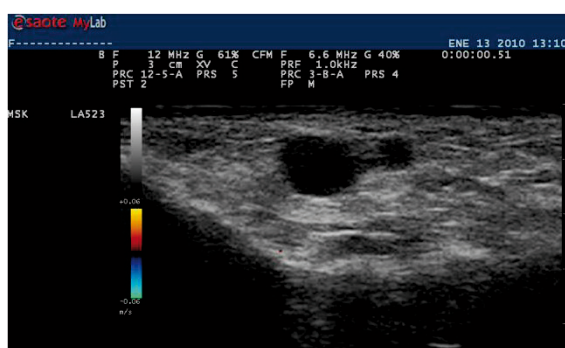
La paciente estaba siendo tratada con Interferon Beta y Amantadine por esclerosis múltiple (dato que omitió en el momento de realizar el tratamiento). Seis meses después presentó edema subpalpebral, unilateral e inespecífico lado derecho. Este edema cedió, dejando paso a una induración importante. Se realizó resonancia magnética, encontrándose: "formaciones pseudonodulillares de probable estirpe fibrosa, de etiología a determinar pero sin signos de agresividad ni infiltración de planos profundos. Ante la sospecha de presencia de material de relleno y la evolución hacia abscesificación, se procedió a drenaje quirúrgico de la zona y biopsia, con el resultado de reacción a cuerpo extraño y piel marcadamente artefactada con infiltrado linfocitario intersticial. En el Cultivo: abundantes Staphylococcus epidermidis. Se realizó pauta antibiótica y corticoterapia, y se suspendió el tratamiento con interferon. La paciente mejoró de forma importante, pero ha presentado algún episodio de menor gravedad de edema intermitente.



VI.1 Reacción adversa tras inyección de Novabel en paciente tratada con Interferon

Este caso nos llevó a revisar la literatura que relacionaba interferon con materiales de relleno y a insistir en la necesidad de realizar una exhaustiva historia clínica, en la que se especifique en el interrogatorio la presencia de enfermedades como hepatitis C, esclerosis... o posibles tratamientos con inmunomoduladores.

En la encuesta de efectos adversos al ácido hialurónico en las clínicas Mediastetic cuyos resultados parecen en el apartado V.3 de esta tesis, también aparece una paciente que había sido tratada 16 años antes con interferon por hepatitis C y que desarrolló una reacción peores resultados en los tratamientos con ácido hialurónico en pacientes que te adversa con edema intermitente que precisó tratamiento con corticoides y antihistamínicos tras implante de ácido hialurónico, pero hasta el momento no ha desarrollado ninguna reacción de tipo sarcoide.



VI 2. Imagen ecográfica de una zona indurada en pómulo, correspondiente al efecto adverso de la paciente 8

Se ha escrito mucho sobre alteraciones inmunitarias e implantes, aunque no hay unanimidad<sup>181</sup> en cuanto a poder predecir la respuesta ante un material de relleno en un paciente con alteración de la inmunidad, si parece evidente que hay que extremar las precauciones y contraindicarlos en casos concretos como el uso de fillers con colágeno<sup>208</sup> en pacientes con Lupus<sup>209</sup>, también algunos autores avisan la posibilidad de mayor riesgo de efectos adversos y ngan anticuerpos antiestreptococos<sup>208</sup>. En la encuesta sobre hábitos (capítulo V), un 15,8% solicitaba previo al implante anticuerpos antitiroideos, y un 10% Antinucleares. En los antecedentes de los pacientes con efectos adversos graves, un 26% eran hipotiroideos. No se especifica que fueran de origen autoinmune, pero es muy posible, lo que pone de manifiesto la necesidad de interrogar y despistar posibles alteraciones inmunitarias. En el estudio realizado sobre efectos adversos en pacientes tratados con ácido hialurónico, también se evidencia la presencia de alteraciones inmunitarias. Sin embargo, no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en la evolución del efecto adverso, ligadas a la presencia o ausencia de antecedentes personales de interés, anticuerpos antitiroideos u otros anticuerpos, ni de haber sido tratado previamente con cualquier material de relleno.

### 2.2.2. Otros métodos diagnósticos

Sólo un 7,6% de los médicos realizaban algún otro método diagnóstico, y de estos un 4% ecografías. En el momento actual, esto está cambiando por la incorporación de la ecografía de forma muy importante en las consultas de Medicina Estética y en particular en el campo de la utilización de materiales de relleno, con la utilización de sondas de poca penetración (15-22 megahertzios), que permiten evaluar la presencia de materiales de relleno, ubicación, complicaciones, con técnica no invasiva y de bajo coste<sup>210,211</sup>.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

La utilización de la ecografía se hace imprescindible ante la sospecha de presencia de implantes o ante complicaciones tras su utilización. La imagen ecográfica de cada material es diferente y permite diferenciarlos, como confirman los trabajos de Wortsman y colaboradores<sup>212</sup>, quienes afirman que la disponibilidad de una herramienta de diagnóstico precisa para detectar depósitos de relleno cutáneo podría ayudar a aclarar la asociación entre el procedimiento y la patología subyacente por lo que utilizaron ecografías primero en modelos de piel porcina, y luego en pacientes, buscando la correlación entre rellenos-imagen y patologías.. Así, la silicona da una imagen característica en Nevada, mientras que el ácido hialurónico aparece como una formación de densidad agua. En el momento actual hay en marcha varios grupos de trabajo, como el de la Universidad Complutense de Madrid, para determinar patrones diagnósticos en ecografía aplicada a Medicina Estética y específicamente a la utilización de materiales de relleno.

### 3. EFECTOS ADVERSOS, TIEMPO DE LATENCIA Y FACTORES COADYUVANTES

Se discute aquí la interacción entre los diferentes factores que llevan a la aparición de un efecto adverso.

#### 3.1. Tiempo de latencia

Lemperle y cols.<sup>162</sup> afirman que todos los materiales de relleno están asociados con el riesgo de complicaciones precoces o tardías. Los efectos secundarios precoces como la inflamación, enrojecimiento y hematomas se producen después de cualquier inyección intradérmica o subdérmica. El paciente tiene que conocer y aceptar estos riesgos. Los eventos adversos que duran más de dos semanas pueden atribuirse a deficiencias técnicas (por ejemplo, una implantación demasiado superficial de una sustancia de relleno de larga duración). Los eventos adversos tardíos también incluyen fenómenos inmunológicos como alergia de aparición tardía y no alérgica como granuloma por reacción a cuerpo extraño.

Más del 90% de los médicos encuestados reconocen haber visto hematomas y eritema tras la inyección de fillers que se resuelven espontáneamente y que pueden aparecer con cualquier material. También en la misma proporción evidencian edema, aunque este sí parece ser más significativo, cuando el material utilizado es el PMMA. También afirman haber encontrado infección en algún paciente sin que encuentren relación con el tipo de material inyectado. Las reacciones alérgicas en sentido estricto, solo están descritas para el colágeno bovino, para el que todos los autores insisten en la necesidad de realizar test previos.

En relación al tiempo de latencia de los efectos adversos, todos los resultados que se han obtenido en las encuestas realizadas, confirman que en general, está en relación directa con la severidad del efecto adverso. Cuanto mayor es el tiempo de latencia, mayor severidad y dificultad para su resolución, de la misma manera que el tiempo de latencia es mayor para las complicaciones que se producen tras la implantación de un material no reabsorbible o permanente que para un material reabsorbible.

En el apartado de la encuesta realizada sobre Incidencia de efectos adversos relacionados con Ácido Hialurónico y tiempo de latencia, como respuesta a los comentarios del Prof. Alijotas, publicados en diversos medios<sup>198,199</sup>, afirmando que “los implantes estéticos de relleno, como el ácido hialurónico, pueden causar reacciones adversas y lesiones que aparecen meses e incluso años después.<sup>80</sup>”... y “Los efectos adversos más preocupantes no aparecen inmediatamente, sino al cabo de 13 -15 meses”. Suelen ser nódulos o granulomas, bultitos que pueden aparecer en la zona donde le inyectaron alguno de los bioimplantes que hay en el mercado (el más común,

el ácido hialurónico), o lejos de allí en otra parte del cuerpo. La respuesta ha sido unánime, tal y como puede verse en el apartado V.3 de esta tesis, no evidenciándose efectos de aparición tan tardía. Los médicos consultados, reportan que han tenido efectos adversos, pero la mayoría de aparición inmediata o temprana y con evolución favorable, como confirma también la revisión bibliográfica realizada a este respecto <sup>188</sup>.

De los artículos encontrados en Pub med, MEDLINE, Pre-MEDLINE y *Cochrane* (última revisión 13-2-11) fueron seleccionados más de 200 artículos, la conclusión fue:

*La ausencia de efectos adversos después de un año del implante de ácido hialurónico, concuerda con las búsquedas realizadas en la literatura, en las que los autores refieren efectos adversos con la utilización del ácido hialurónico, (hematoma, edema, eritema, granulomas quísticos... (característicos según clasificación de Lemperle<sup>161</sup>) pero todos de aparición antes del primer año y generalmente transitorios.*

Estos resultados son completamente diferentes, si el material de relleno inyectado, es permanente o lentamente reabsorbible. El grado más extremo, es el descrito por Coiffman.<sup>129</sup> como "Alogenosis latrogénica", *se trata de una nueva enfermedad que solo en Ibero Latinoamérica tiene más de un millón de víctimas: "Alogenosis", porque es producida por sustancias alógenas, es decir, ajenas al organismo e "latrogénica", porque la producen los médicos o las personas que inyectan estas sustancias.*

Coiffman, estudia 358 casos en 10 años (1998-2008), agrupándolos y catalogándolos según las sustancias inyectadas, los síntomas, signos, tiempo de aparición de los mismos, etc..., con el objetivo de aprender cómo se manejan y tratan sus complicaciones. Las sustancias inyectables de relleno más usadas según lo recogido en su investigación, fueron: silicona líquida, parafina, petrolato líquido, vaselina, "biopolímeros", aceite mineral, grasa animal, etc. No se incluyeron en el estudio rellenos biocompatibles (ácido hialurónico, grasa autógena, colágeno bovino tratado, hidroxiapatita, etc.).

En sus conclusiones afirma que *Las reacciones, que afortunadamente no se presentan en todos los pacientes, aparecieron entre las 6 horas y los 25 años del tratamiento y fueron locales (dolor, eritema, pigmentaciones, edemas, fibrosis, queloides, infecciones, fístulas, necrosis de piel, desplazamiento por gravedad, etc.) y generales (fiebre, dolor generalizado, artralgias, decaimiento, malestar general, aumento de caída del cabello, depresión, etc.). No se encontró relación con enfermedades autoinmunes tales como artritis, dermatomiositis, esclerodermia, etc. Los síntomas y signos se exacerban cada dos o tres meses durante períodos que duran de 1 a 3 semanas y mejoran con o sin tratamiento.*

En el análisis de los datos del registro de efectos adversos de Berlin, publicado por Rossner, Bachmann Wiest y Rzany<sup>213</sup> en el 2009, concluyen afirmando que las reacciones adversas al metacrilato, son bastante frecuentes, y que el periodo de latencia para las reacciones severas es de aproximadamente dos años, por lo que según estos autores, no debería ser un producto autorizado. Hay que reseñar que el 28,8% de los pacientes que recoge este artículo fueron tratados con Dermalive<sup>R</sup>, producto que actualmente se encuentra retirado del mercado.

En el estudio realizado por Hayes B. y colaboradores. en el 2007<sup>214</sup> reportan que las complicaciones tempranas menores son edema, inflamación, equimosis limitada al sitio de inyección, dependiente de la técnica de aplicación y cambios crónicos con hipopigmentación de la piel más comunes en pacientes que toman complementos vitamínicos. Dentro de las complicaciones tempranas, mayores se encuentran irregularidades y asimetría en el sitio de aplicación, hematoma secundario a la laceración de un vaso sanguíneo y anafilaxia relacionada con el uso de colágeno bovino. Las tardías son menos comunes, dentro de las menores está la aparición de nódulos, debido a la inyección superficial del material del relleno, esta complicación, es más común, con la aplicación de ácido hialurónico. Entre las tardías mayores está la aparición de granulomas, complicación que se presenta en menos del 0,1% de los pacientes; y las infecciones, que en este periodo son ocasionadas por gérmenes anaerobios.

### 3.1.1. Granulomas

El efecto adverso tardío más común es el granuloma. Llama la atención su elevada prevalencia. En los resultados de la encuesta realizada, el 93 % afirma haber tenido granulomas en algún paciente y con una frecuencia de entre 1-10% para el 65% y menor de 1% para el 35%. En el 85% de los casos están relacionados con la implantación de metacrilato, pero también están descritos con otros fillers. En Enero de 2011, Requena y Zimmerman, publicaban en JAAD<sup>179</sup>, que *los materiales de relleno rápidamente biodegradables o reabsorbibles pueden provocar complicaciones graves, pero normalmente desaparecerán espontáneamente en unos meses. Los rellenos lentamente biodegradables o no reabsorbibles pueden dar lugar a reacciones severas que muestran poca o ninguna tendencia a mejorar espontáneamente. Varios años después de la inyección, pueden aparecer cuando el paciente no recuerda qué producto se inyectó y el tratamiento es a menudo insuficiente. Se hace necesario el estudio histológico, para identificar el relleno responsable.*

En este punto, es fundamental valorar la clasificación de Lemperle<sup>133</sup>, para valorar la posible etiología de los granulomas, y poder establecer relación causa-efecto, para tratar de buscar métodos de prevención y tratamiento.

La primera incógnita es su frecuencia, hay pocos datos sobre su prevalencia. Lemperle<sup>133</sup> estima que pueden aparecer entre un 1% de los pacientes y un 0,02%., Hayes<sup>214</sup> en menos del 0,1%. 0.01% para Rohrich y Nguyen<sup>161</sup>

En la frecuencia influye de forma importante el tipo de granuloma, tanto si se determina por la clínica Lemperle et al<sup>133</sup>, como si se hace por su histología<sup>179</sup>, pero los mismos autores, afirman que en su experiencia, este sistema de clasificación es difícil de aplicar en un caso específico porque la intensidad de la respuesta inflamatoria en granulomas de cuerpo extraño varía de una sección histopatológica a otro, o incluso en diferentes áreas de la misma sección.

En lo que si hay consenso es en reconocer que la Anatomía Patológica sigue siendo el criterio estándar para la identificación de los materiales de relleno. La variación en la morfología microscópica de las partículas implantadas e hidrogeles permite clasificar la mayoría de los casos, y esto parece ser especialmente importante en los casos donde se han aplicado diferentes rellenos con el tiempo, para que los responsable de la reacción adversa al material de relleno se puede identificar y tratado en consecuencia.<sup>178,191</sup>

### 3.2. Zonas de riesgo y otros factores coadyuvantes

En la recogida de efectos adversos cuyos resultados se recogen en el capítulo V, En el 29.3% de los casos la zona de aplicación del material de relleno fueron los labios, pero la mayoría se resolvieron sin secuelas cuando el material utilizado fue reabsorbible. En pómulos el 27.3%. Un 16% de los efectos adversos se produjeron en la zona naso-geniana y un 7.3% en la órbitomalar. Encontrándose además que los efectos adversos en esta zona son más severos incluso con materiales reabsorbibles, lo que coincide con los efectos adversos descritos en el estudio realizado sobre ácido hialurónico. En la revisión bibliográfica realizada, también se pone de manifiesto que en cuanto a las zonas de riesgo hay que destacar el tratamiento de la región periocular<sup>106,174</sup> (abordaje de la ojera...), que en muchas ocasiones incluye el abordaje del pómulo. Se han descrito varios procedimientos para la mejoría de esta zona entre ellos la infiltración profunda de ácido hialurónico<sup>215, 216</sup>.

También en el abordaje periocular, se ha descrito como complicación algún caso de embolismo y de consecuente ceguera<sup>91,137,217</sup>, así como necrosis en el área glabellar<sup>217</sup>, tanto con ácido hialurónico<sup>137</sup> como con otros materiales<sup>122</sup> por acción embolizante, lo que hace necesario insistir en extremar las precauciones en esta zona<sup>218</sup> lo que conlleva seleccionar materiales, conocimiento anatómico y uso de cánulas romas en muchas ocasiones.

### 3.3. Efectos adversos tras implantación de polialquilamida

Un caso especial es la aparición de efectos adversos tras la implantación de polialquilamida, actualmente retirada del mercado, por el elevado número de efectos adversos que produjo y su gravedad. La polialquilamida, se presentó como una alternativa a la transposición de grasa<sup>219</sup>, con la ventaja de la duración permanente, y con la formación de una endocápsula que permitía su extracción en caso necesario. Muy pronto empezaron a evidenciarse reacciones inflamatorias crónicas, pseudo abscesos y formaciones granulomatosas, que han sido reportadas por diferentes autores y que condujo a su retirada del mercado<sup>220,221</sup>. El periodo medio de latencia antes de la aparición de los efectos adversos es de unos 14 meses. El Bioalcamid<sup>R</sup>, tuvo una rapidísima expansión, por lo que fue utilizado a nivel mundial en muchísimos pacientes. Un importante subgrupo fue el de pacientes VIH, para corrección de lipodistrofias. Hay que destacar la revisión de Canadian AIDS<sup>222</sup> en Noviembre de 2010: Treatment Information Exchange, quien, realizó una revisión de las complicaciones con Bioalcamid<sup>R</sup> reportadas por diferentes países, en los que se evidencian cifras de 5% de efectos adversos para la población general y de un 6% en VIH positivos.

En nuestra encuesta, solo la mitad de los encuestados la utilizó alguna vez, y de estos el 63% han observado efectos adversos en sus pacientes., generalmente formación granulomatosa, migración y fragmentación de la endoprótesis .

### 4. PREVENCIÓN DE LA APARICIÓN DE EFECTOS SECUNDARIOS TRAS LA INYECCIÓN DE MATERIALES DE RELLENO A NIVEL FACIAL

A partir de la hipótesis, se planteaba la cuestión de si es posible prevenir la aparición de efectos adversos.

Para responder a esta pregunta, debemos en primer lugar diferenciar los efectos adversos debidos a la técnica, de los debidos a la utilización de implantes y los causados por la respuesta del receptor, aunque muchas veces la aparición de un efecto adverso es debido a la interacción de varios factores, como se quiere demostrar en esta tesis.

En general para obtener los mejores resultados existe un claro consenso<sup>179,206,223</sup>, sobre la necesidad de conocer las propiedades de cada filler, indicaciones, técnica de aplicación, selección del paciente, localización anatómica, defecto a tratar...

#### 4.1. Técnica de inyección

Es la responsable en la mayoría de los casos de la producción de hematomas, eritema, edema por inyección demasiado rápida, dolor, asimetrías, resultado insuficiente, etc.

Son muchas los autores<sup>41,42,46,52</sup>, que insisten como Carruthers, Glogau, Blitzer en el consenso de estética facial<sup>224</sup> en que *los resultados óptimos en estética facial requieren un conocimiento profundo del envejecimiento facial y de la anatomía, una apreciación de que el rejuvenecimiento es un proceso tridimensional con control muscular, que precisa restauración de volumen y contorno facial y un profundo conocimiento de las propiedades y técnicas específicas para cada producto disponible.*

De la misma forma e insistiendo en la necesidad de hacer además una correcta evaluación preinyección y utilizando técnicas diferentes para cada región anatómica<sup>225</sup>, encontramos múltiples referencia bibliográficas, que son recogidas en las guías de práctica clínica española<sup>4</sup>, Italiana<sup>58</sup> e India<sup>226</sup> sobre utilización de materiales de relleno.

En la encuesta que hemos realizado, la mayoría de los encuestados coinciden en contestar que el protocolo a seguir previo a la implantación debe ser realizar una buena historia clínica: anamnesis, exploración, diagnóstico.

Para prevenir infecciones, todos usan antisépticos, pero no hay unanimidad a la hora de usar antibióticos de forma profiláctica. Un 61,1% responden que no deben usarse de forma profiláctica, un 2,1% los emplean siempre y un 36,8% sólo a veces.

Sin embargo, los últimos artículos publicados explican que muchas complicaciones son causadas por una infección con bacterias que se han insertado en el gel durante la inyección,<sup>178,179,181</sup>. Si no se trata con los antibióticos pertinentes, las bacterias forman una biopelícula, que da lugar a una infección crónica de bajo grado que es resistente a los antibióticos, por lo que se plantea el uso profiláctico de antibióticos.

Algunos autores como Alijota y cols<sup>227</sup> no coinciden y tras un estudio realizado con materiales reabsorbibles, permanentes y semipermanentes, concluyen que no deben recomendarse antibióticos profilácticamente, en el caso de materiales permanentes, pero que los estudios en reabsorbibles y semipermanentes deben completarse. En los resultados de la encuesta, un 61,1 % dice que no debe usarse de forma profiláctica, y un 36,8 % afirma usarlos a veces, y en los motivos para usarlos, incluyen implantes permanentes, bioplastia, técnicas masivas, extensas y a nivel profundo, implantes sintéticos, riesgo de infección, diabéticos, inmunodeprimidos.

Derivada de la experiencia en la práctica clínica de la autora, y las opiniones recogidas, el tratamiento profiláctico debe hacerse siempre que se inyectan grandes volúmenes, en el caso de uso de materiales permanentes, o en pacientes con mayor riesgo.

### 4.2. Material a implantar

#### 4.2.1. Ácido hialurónico

No todos los materiales que se inyectan tienen el mismo número de estudios y revisiones publicadas. Tras la búsqueda bibliográfica que he realizado, confirmo que el producto que cuenta con más trabajos publicados es Restylane<sup>R</sup>, destacando entre los estudios sobre seguridad, el estudio Friedman<sup>225</sup> publicado en el año 2000 y realizado a nivel mundial con 406.000 pacientes, y en el que reportan un 0,06% de reacciones adversas (todas las reacciones), los reports de De Lorenzi y cols<sup>217</sup> y el estudio Lowe<sup>94</sup> realizado en Europa en 4300 pacientes que concluye diciendo que dada la baja incidencia de efectos adversos tras la administración de Restylane, no se hace necesario el test previo. En la Revista Salud estética Jun 2008<sup>228</sup>, se publicó un dossier sobre NASHA, patrocinado por el laboratorio Q-Med, en el que afirmaban que “Restylane<sup>R</sup>, presenta el perfil de seguridad más alto del mercado con 11 años y más de 10 millones de tratamientos”. Mary P. Lupo,<sup>229</sup> en la revisión que realiza sobre “ácido hialurónico en rejuvenecimiento facial, al hablar de las complicaciones insiste en su levedad y ni siquiera habla de granulomas, sino de nódulos, que desaparecen espontáneamente o tras *suave masaje*. Posiblemente, estos estudios realizados en el año 2011, dieran un mayor porcentaje de efectos adversos sobre todo de mayor relevancia, ya que en la actualidad el ácido hialurónico se utiliza de forma más agresiva con la

introducción de las microcánulas, se inyecta en lugares de mayor riesgo como la región periorcular y a niveles supraperiostico e intramuscular.

Dal Sacco y col<sup>230</sup> describieron un paciente que desarrolló múltiples nódulos en el pliegue nasolabial cuatro meses después de inyección de Restylane. La biopsia reveló la presencia de granulomas similares a sarcoide. La paciente también desarrolló lesiones dérmicas similares en sitios previos de venopunción y cicatrices. Posteriormente, el paciente fue diagnosticado de sarcoidosis. En base a la extensión de su enfermedad clínica y la presentación de las lesiones dérmicas en múltiples sitios de trauma dérmico previo, se concluyó que las inyecciones de ácido hialurónico desencadenaron una reacción dérmica sarcoide en un caso subclínico preexistente de sarcoidosis (“scar sarcoidosis”)., el ácido hialurónico se comportó como cuerpo extraño al igual que esta descrito para cicatrices, tatuajes... Ghislanzoni<sup>93</sup>, describe una reacción granulomatosa aparecida 5 meses después de la inyección con ácido hialurónico, que desaparece sin dejar secuelas tres meses después.

Existen importantes trabajos como los de Dover<sup>231</sup>, que evalúan la eficacia y seguridad del ácido hialurónico NASHA<sup>TM</sup>, de diferente tamaño de partícula, a través de un estudio multicéntrico con 248 pacientes. Evidencia que los efectos adversos que aparecen se desarrollan generalmente en las primeras 24 horas o a los pocos días: sensación de quemazón, induración, eritema. No encuentra diferencias significativas evaluando dos tamaños de molécula (Restylane<sup>R</sup>, y Perlane<sup>R</sup>). Muy pocos autores que evalúan los productos con ácido hialurónico con partículas de mayor tamaño, mayor reticulación...

Se ha publicado muy poco con respecto a los materiales NASHA recientemente introducidos, y a los nuevos productos con ácido hialurónico (Captique, Emerval...). Habrá que esperar para valorar su perfil de seguridad.

En la clínica Mediastetic, se investigó el efecto del ácido hialurónico en los pacientes tratados con esa sustancia del 2004-2011, los resultados aparecen recogidos en el capítulo V de esta tesis. Se encontró una diferencia muy significativa entre utilizar productos de pequeño tamaño de partícula o poco reticulados y la utilización del sub Q (en el que el tamaño de la partícula es mucho mayor (1.000 partículas por ml).

Esto coincide con lo publicado por O'Reill y P. Malhotra<sup>232</sup> R. Hypersensitivity Reaction to Restylane® SubQ, que describe una serie de 4 pacientes 4, con reacción adversa de hipersensibilidad retardada, tras inyectar subQ, a nivel supraperiostico en pómulos, todos los pacientes mejoraron tras inyectar hialuronidasa, y los autores se plantean la posibilidad de que la causa sea la modificación de la estructura de la molécula, sin descartar la posibilidad de contaminación por residuos de proteína bacteriana en el proceso de fabricación.

Tras los resultados obtenidos de la recogida de efectos adversos al ácido hialurónico en las clínicas Mediestetic, podemos afirmar que aunque la incidencia de efectos adversos es baja (2,2%), y sería menor si no hubiésemos considerado los casos antiguos en los que se utilizó ácido hialurónico de origen aviar, tenemos que reseñar varios efectos moderados con ácido hialurónico, y los más severos en pómulos con sub Q, o el ya mencionado de una paciente tratada con sub Q, que había sido tratada con interferon, lo que coincide con los resultados generales de la recogida de efectos adversos y lo evidenciado en las referencias bibliográficas mencionadas. Todos evolucionaron favorablemente sin dejar secuelas. La incidencia también hubiese sido menor con una mayor selección de pacientes (no implantando a la paciente con AP de interferon, ni a la que estaba en tratamiento por enfermedad de crohn, que son alteraciones inmunológicas en las que como hemos comentado el riesgo de efectos adversos esta aumentado). También posiblemente sería menor si en lugar de sub Q, se hubiese usado otro ácido hialurónico. Esto nos hace obliga a revisar todos nuestros protocolos de actuación en implantes.

En la recogida general de efectos adversos a todos los materiales de relleno, hay que destacar, uno grave, que acaeció tras la inyección de Novabel, y que fue comunicado en el congreso de la SEME (21-Febrero-2011), al que me he referido con anterioridad. La aparición de esta respuesta, nos hizo revisar la bibliografía existente en la que se recoge la relación entre efectos adversos y tratamiento con interferon, encontrando trabajos como los de Descamps<sup>59</sup> y Vidal Martins<sup>207</sup>, que se marca como objetivo, llamar la atención de los posibles efectos adversos de los materiales de relleno en población de riesgo, insistiendo en que “aquellos pacientes con hepatitis C que pudiesen necesitar tratamiento con interferon, no deberían ser tratados con materiales de relleno permanentes, de la misma forma que fischer<sup>57</sup> afirma que el tratamiento con interferon debe ser contraindicación absoluta para la implantación de fillers permanentes.

Debe comunicarse a todos los pacientes en el consentimiento informado la posibilidad de reacciones adversas si utilizan interferon u otros medicamentos inmunomoduladores, aunque ningún fillers contempla esta posibilidad en su prospecto.

El Novabel<sup>R</sup>(alginato), es un material reabsorbible, pero ha producido un elevado número de efectos adversos, la Dra.: Marta Serna, presento en el Congreso de la SEME febrero 2011, una recogida de efectos adversos avalada por lab. Merz, en la que habla de un 2% de efectos adversos moderados y severos, de difícil solución, por lo que el laboratorio Merz, decidió retirar la comercialización del producto. En el momento actual ha sido demandado por muchos pacientes. Respecto a los productos de ácido hialurónico, comercializados actualmente, hay que conocer que los datos clave de los productos no son fácilmente accesibles para el profesional, la mayoría de los fabricantes, presentan datos incompletos, sobre todo en lo que respecta a la

reticulación y a las impurezas. Con respecto a lo primero, hay distribuidores, que no diferencian el grado de reticulación del porcentaje de ácido hialurónico reticulado que contiene el filler. A la hora de elegir un filler con ácido hialurónico, debemos conocer su grado de reticulación, o si esta realizado mediante tecnología NASHA <sup>(TM)</sup> (estabilización). Si lleva otras sustancias añadidas o no, los estudios que lo avalan (es obligado saber que tiene marcaje CE, para qué indicaciones está autorizado y si tiene marcaje FDA para que indicaciones). Sin embargo, hay autores <sup>94</sup> opinan que por el momento el mercado CE, no es garantía de seguridad.

Es importante saber la respuesta que el fabricante puede darnos si tenemos una complicación... Hay que destacar que de todo el material revisado, los productos con mayor número de estudios y referencias bibliográficas son los que presentan tecnología NASHA <sup>TM</sup>. Debe seguirse investigando para lograr productos con mayor índice de seguridad en base a no contener residuos proteicos, y a mejorar los agentes reticulantes y estabilizantes.

### 5. ANÁLISIS DE LOS EFECTOS ADVERSOS GRAVES

El objetivo del análisis de los efectos adversos graves o de larga duración (mayor de 6 semanas), se enmarca en la búsqueda de factores predictivos, si existen, para evitarlos y en la búsqueda de tratamientos eficaces, para resolverlos si se producen.

Se han recogido un total de 150 efectos adversos, reportados por 28 médicos, de los que habían contestado a la encuesta de hábitos de utilización de materiales de relleno, base de esta tesis, y 15 del estudio retrospectivo en tratamientos con ácido hialurónico. El 91,3% de los pacientes fueron mujeres, esto es consecuencia de que el mayor número de tratamientos se realiza en mujeres, siendo en el momento actual un porcentaje escaso de hombres el que acude a nuestras consultas, aunque el número tiende a aumentar. En la recogida de efectos adversos realizada en clínicas Mediestetic, el porcentaje de hombres fue del 4%.

Hay que destacar que el 81.6% no presentaba antecedentes personales de interés. De el 18.4% que reflejaba algún antecedente de interés, un 4.7% tenía hipotiroidismo y un 3.3% era VIH +. Hay un paciente con bocio multinodular. Uno tenía un granuloma previo, posiblemente por habersele realizado algún implante. Solo destacar que entre las pacientes cuyos efectos adversos se han recogido, hay dos con tratamiento previo con interferon, lo que confirma todo lo expuesto sobre la relación entre efectos adversos de los materiales de relleno y el tratamiento con interferon.

El efecto adverso grave más común, es el **granuloma**, presente en 35,3% de los casos, seguido de inflamación persistente (16,7%) e induración 16%. (Es muy probable, que bajo el epígrafe induración, se incluyen muchos casos de edema, nódulos y granuloma). La tasa de aparición de granulomas recogida en la literatura revisada, es muy variable en función del producto inyectado, como ya ha sido reseñado: entre 1:100 (1%) y 1:5000 (0,02%)<sup>113,213,161</sup> de los pacientes tratados. En nuestra encuesta, la frecuencia de aparición es mayor, ya que para el 65,8% su aparición es ocasional (entre 1-10%) o excepcional menor de 1% para el resto. Puede ser debido a que el 80,8% los describen en relación al uso de metacrilatos. Lemperle et al<sup>162</sup> recogen una incidencia de 1:800, cuando se refieren a los granulomas producidos por metacrilato, como observamos en la tabla VI.1.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

CÁLCULO DE PORCENTAJE DE GRANULOMAS					
Producto	Referencias	Fecha Recogida datos	Granulomas /n° pacientes	Individual (%)	Overall (%)
Colágeno	Cooperman et al. <sup>15</sup>	1975-1984	15† in 5109	0.3	~0.34
	Charriere et al. <sup>16</sup>	1986-1988	8† in 656	1.2	
	Castrow and Krull <sup>17</sup>	1981-1982	21* in ~7000	0.3	
	Hanke <sup>18*</sup>	1981-1989	z† in ~470,000	0.04	
Acido Hialurónico	Lowe et al. <sup>19</sup>	1996-2000	3† in 709	0.4	~0.4
	André <sup>20</sup>	1997-2001	18† in 4320	0.4	
	Friedman et al. <sup>21*</sup>	1999	Some in ~144,000	0.07	
	Friedman et al. <sup>21*</sup>	2000	Rare in ~262,000	0.02	
PMMA	Lemperle et al. <sup>10</sup>	1989-1993	15 in 587	2.5	~1.51
	(Arteplast)	1993-1994	9 in ~1000	0.9	
	Gauthier (Arteplast)	1995-1999	3 in ~2000	0.15	~0.16
	Gauthier (Artecoll)	1994-1998	7 in ~3500	0.24	
	Lemperle (Artecoll)	1998-2005	2 in ~2000	0.10	~0.02
	Dansereau‡	1998-2005	14 in ~50,000	0.03	
	Canderm Canada*‡	2002-2005	2 in ~30,000	0.01	
	Hafod China*‡	1996-2005	9 in ~60,000	0.01	
TRM Korea*‡					
Hidroxiapatita cálcica	Jansen and Graivier <sup>22</sup>	2002-2004	1 in 609	0.16	~0.001
	Bioform Medical*‡	2002-2005	3 in ~35,000		
Acido Polilactico	Gauthier (3ml dilution)	1999-2002	15 in ~15000	1.0	~1.0
	Gauthier (5ml dilution)	2002-2005	2 in ~1500	0.13	
	Baurer <sup>23</sup>	2000-2004	5 in 722	0.7	~0.25
	Vleggaar <sup>24</sup>	2000-2003	3 in 2131	0.14	
	Aventis Germany*‡	1999-2004	z in ~150,000	0.2	
Hidrogel acrílico	DeGoursac‡	1998-2000	17 in >800	2.1	~1.25
	Bergeret-Galley et al. <sup>11</sup>	1998-2000	9 in 455	2.0	
	Harrer‡	1998-2004	10 in 1630	0.6	~0.22
	Dermatech France*‡	1998-2005	z in ~170,000	0.225	
Silicona	Greenberg <sup>25</sup>	1980-1990	1 in ~1000	0.10	~0.12
	Orentreich <sup>26</sup>	Desde 1985	1 in ~5000	0.02	
	Fulton <sup>27</sup>	2002-2005	5 in 608	0.82	
	Jones et al. <sup>28</sup>	2003-2005	1 in 500	0.20	

VI 1. Porcentaje de granulomas en relación a diferentes materiales de relleno y autores<sup>183</sup>

En esta tabla llama la atención la diferencia significativa entre los porcentajes referidos por los autores y los presentados por los propios fabricantes que son mucho menores. En una revisión realizada en Venezuela 2009, sobre Patrones histopatológicos de efectos adversos producidos por el uso de materiales de relleno en piel<sup>233</sup>, los autores afirman que los materiales de relleno que causaron más complicaciones fueron los permanentes dentro de los cuales predominó la silicona (33%), seguido del metacrilato (22%).

Cada material implantado produce una imagen histopatológica diferente, por lo que aunque la paciente no conozca el material que se le ha implantado, la biopsia puede proporcionarnos una valiosa información<sup>234</sup>; Después de un tiempo de latencia variable entre varios meses hasta años, aparecen en el lugar del implante uno o varios nódulos inestéticos, que se caracterizan por: aspecto indurado, cambios en la coloración de la piel (rojo o azulado) y sensación de tensión más o menos molesta. Son evolutivos (curso en “dientes de sierra”), aumentando de forma importante al principio y permaneciendo inactivos durante periodos variables.

Es fundamental hacer un diagnóstico diferencial con los nódulos de implantación por error de técnica, que aparecen inmediatamente después de la inyección, sin tiempo de latencia, de menor tamaño: desde una lenteja a un guisante y bien delimitados por una cápsula fibrosa, ya que el tratamiento es diferente. Los granulomas responden generalmente al tratamiento con corticosteroides<sup>234</sup> y los nódulos no.

También es fundamental, saber cuál es el material que los produjo ya que los que aparecen tras la implantación de ácido hialurónico, se resuelven en el tiempo, porque el cuerpo extraño desaparece espontáneamente, o tras inyección de hialuronidasa<sup>179</sup>, mientras que los materiales permanentes siguen actuando como agente agresor per se o por contaminación bacteriana como describen muchos autores<sup>181,179,201,204,227</sup>, o porque se modifiquen las condiciones del huésped (presencia de otras sustancias, enfermedades o tratamientos intercurrentes, como los tratamientos dentales u otros a nivel facial...). Alijotas<sup>227</sup> y sus colaboradores, se cuestionan la importancia de la presencia de bacterias, aunque dice que en algunos casos es incuestionable, y que el riesgo de contaminación y producción de granulomas por contaminación bacteriana es mayor en los rellenos permanentes, y abunda en la importancia de la predisposición genética.

No podemos olvidar, como afirma Bayley<sup>236</sup> que *la disponibilidad de rellenos cutáneos con múltiples indicaciones cosméticas ha conducido a un dramático aumento en su aplicación, y que aunque generalmente los fillers constituyen herramientas seguras para el aumento de tejidos blandos, pueden ocurrir complicaciones*

La respuesta de los tejidos a los materiales de relleno, condiciona también la diferencia entre tiempos de latencia, tal y como se comprueba también en la encuesta sobre tiempo de latencia de aparición de efectos adversos tras la implantación de ácido hialurónico<sup>237</sup>, cuyos resultados se recogen en el capítulo V de esta tesis en la que se demuestra que estos aparecen generalmente entre 1-2 meses después del implante y no después del primer año, mientras que los efectos adversos de los materiales permanentes, pueden aparecer varios años después del implante.

En la encuesta realizada, el tiempo medio de latencia es de 24.3+ 42.4 meses, con una mediana de 5.3 meses. Este resultado es debido a la disparidad de tiempo de latencia entre permanentes y reabsorbibles. Se han descrito aparición de granulomas hasta 16 años después de implantados.<sup>238</sup>

Entre los otros efectos adversos observados, destacan los procesos inflamatorios, recidivantes que o evolucionan a curación, o se induran formando granulomas.

En relación a los materiales utilizados el 49% de los efectos adversos correspondía a materiales reabsorbibles y el 51% a no reabsorbibles. De los reabsorbibles, destaca el ácido hialurónico, y de los productos que contienen ácido hialurónico el mayor porcentaje corresponde al ácido hialurónico con marca comercial Sub Q, que es el de mayor efecto voluminizador (12,7% del total de efectos adversos, lo que correspondería a casi el 50% de los efectos adversos atribuibles a materiales de relleno reabsorbibles. Autores como O'Reilly y Malhotra<sup>232</sup> describen 4 casos de reacción de hipersensibilidad al ácido hialurónico restylane subQ, y revisan la literatura existente sobre este producto, afirmando que las modificaciones que se realizan en la estructura tridimensional de las moléculas del ácido hialurónico, para conseguir largas cadenas de gran viscosidad, puede inducir una potencial inmunogenicidad, o que restos de agentes químicos utilizados en el proceso de entrecruzamiento pueden desencadenar una reacción inflamatoria tardía (Fantasía, 2007)<sup>239</sup> Otra posibilidad es la contaminación por bacterias residuales o productos aviares del proceso de producción (que contienen trazas de proteína) 1.Estos restos proteicos pueden contribuir al desarrollo de una reacción de cuerpo extraño, clínicamente evidente. Respecto a esta posibilidad, son muchos los autores que han informado de la menor incidencia de efectos adversos, al mejorar el proceso de producción de restylane y disminuir el residuo proteico<sup>86,94,215,240</sup>

El proceso de entrecruzamiento es el mismo en todos los productos NASHA, y por lo tanto, es posible que las reacciones de hipersensibilidad con Restylane® SubQ pueden estar relacionadas con su tamaño de moléculas grandes y el método de la inyección. Cabe señalar que, en los report de O'Reilly, se utilizó una aguja de 21 calibre en todos los pacientes en contraste con la

aguja de calibre 18 más amplio o trócares defendido anteriormente (Sito, 2006; Lowe y Grover, 2006; Khanna, 2009).<sup>241,102,242</sup>. La tendencia actual a usar cánulas en lugar de agujas, no sabemos si mejorará la utilización de estos productos, aunque si sabemos que disminuyen el riesgo de hematomas y daño estructural.<sup>243</sup>

Andre<sup>94</sup>, implica los cambios estructurales del ácido hialurónico, como responsables de inmunogenicidad.. Hay que destacar que a nivel fisiológico, el ácido hialurónico interviene en numerosas funciones fisiológicas, y el CD44 es su principal receptor de membrana. En patología inflamatoria el AH, ejerce efectos opuestos, en función de su tamaño. Así, los polímeros de alto peso molecular son antiangiogénicos, anti-inflamatorios e inmunosopresores, mientras que los oligómeros de bajo PM son a la inversa angiogénicos, proinflamatorios e inmunoestimulantes<sup>244</sup>. Esto obliga a pensar que la inmunogenicidad debe ser debida a los cambios estructurales de la molécula que deja de ser reconocida de forma natural por el sistema inmunitario.

La formación de granulomas ha sido descrita también en otros productos con ácido hialurónico<sup>84, 218, 245</sup>. Hay que destacar que todos los autores reseñados coinciden en que la hialuronidasa fue efectiva para disolver el ácido hialurónico y tratar la reacción inflamatoria.

O'Reilly<sup>232</sup>, refuerza la recomendación de Hirsch et al (2007)<sup>246</sup>, que afirma que los médicos que realicen tratamientos con ácido hialurónico, deben informar a los pacientes de las posibles reacciones de hipersensibilidad, sobre todo con SubQ, ya que se ha comprobado que en la mayoría de los pacientes en los que se desarrollaron reacciones adversas al subQ, se habían tratado previamente con otros productos restylane o se trataron después sin tener ninguna complicación. y tener fácil acceso a la hialuronidasa. En España no está comercializada, puede adquirirse como fórmula magistral o a través de Andorra.

En la revisión realizada en Clínicas Mediestetic sobre efectos adversos al ácido hialurónico, presentada en esta tesis, se encontraron efectos adversos en 15 pacientes (prevalencia de 0,05) que presentan un total de 20 efectos adversos. Lo que supone la aparición de efectos adversos en un (2,2 %) de los pacientes tratados, todos resueltos y sin dejar secuelas, resultado esperable como hemos ido reseñando a lo largo de esta discusión, por ser un material reabsorbible. En cuanto al tipo de efecto adverso, la inflamación ha sido también el efecto adverso más común., y al igual que lo encontrado en el report de efectos adversos, los pómulos fueron una zona de efectos adversos moderados. Cuando revisamos los casos no encontramos nexos comunes que ayuden a buscar la posibilidad de prevenirlos, salvo en el caso de la paciente que había sido tratada con interferon, en la que una historia previa más exhaustiva, hubiese hecho posible su identificación como paciente de riesgo.

También la mayoría de las pacientes habían recibido tratamientos previos con ácido hialurónico, o con otros productos, lo que parece aumentar el riesgo.

Sobre este aspecto no encontramos unanimidad en la bibliografía consultada. Algunos autores como Berros,<sup>243</sup> afirman que la repetición de sesiones son una garantía de éxito y seguridad en los tratamientos con ácido hialurónico.

En *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* <sup>a</sup> 2011, podemos revisar una carta al editor del Prof. Alijotas,<sup>247</sup> en la que analiza sus resultados obtenidos y los obtenidos por Bachmann et al.<sup>248</sup>, quien refiere no encontrar pruebas de que las inyecciones consecutivas aumenten el riesgo de reacciones adversas sobre todo en los casos de rellenos biodegradables. Alijotas,<sup>249</sup> et al, afirman que las reacciones adversas son más severas con las inyecciones consecutivas sobre todo en el caso de la Polialquilamida sin embargo afirman haber revisado más pacientes y estar de acuerdo con Bachmann<sup>248</sup>, aunque aún no han publicado las nuevas conclusiones, para el caso de materiales reabsorbibles, pero se precisan más datos para saber que sucede con las inyecciones posteriores a la presencia de materiales no reabsorbibles sobre todo en el caso de la Polialquilamida.

De los resultados obtenidos en nuestra encuesta, se pone de manifiesto que el porcentaje de efectos adversos severos es significativamente mayor con implantes no reabsorbibles, tanto si el paciente ha sido previamente tratado en la misma zona o no.

Por otra parte, la zona de aplicación del material de relleno también parece estar asociada a la severidad del efecto adverso. Así, el porcentaje de efectos adversos severos es significativamente superior en los implantes realizados en pómulos. Hay que pensar en que la causa sea la mayor cantidad de producto a implantar en esa zona para proyectar y voluminizar la región, el tipo de material que se utiliza que suele ser más denso para conseguir el efecto deseado, y posiblemente intervengan factores como la elección de cánula o aguja.

En cuanto a la evolución, un 22,8% aparecen como complicaciones no resueltas. En la revisión bibliográfica realizada, todas las complicaciones de los materiales reabsorbibles se solucionaron la mayoría espontáneamente excepto las producidas por embolización o necrosis descritas anteriormente. El 60,7% de los pacientes ha evolucionado favorablemente, de manera que el efecto adverso estaba resuelto en el momento de realizar este estudio. Un 11,7% aún se encontraba en la situación de resolución y en un 22,8% no estaba resuelto. Un 4,8% de los efectos adversos cursa en brotes.

### 6. PROTOCOLOS Y MÉTODOS DE ACTUACIÓN ANTE LA APARICIÓN DE LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS GRAVES

El 98,5, de los médicos encuestados, afirma que deben reportarse los efectos adversos al fabricante o distribuidor, pero solo el 81% indica que deben reportarse a una sociedad científica y el 70% a la AGEMED; y, de estos solo el 60% afirma haberlos comunicado, lo que dificulta conocer la prevalencia real de efectos adversos, y mucho más tener un consenso sobre prevención y tratamiento.

#### 6.1. Pre-tratamiento

Para la prevención la historia clínica, sigue siendo el único ítem reconocido unánimemente, aunque no hay unanimidad a la hora de saber que supuestos desaconsejarían o harían prever un mayor riesgo de efectos adversos.

En cualquier caso el paciente debe ser correctamente informado de los riesgos que pueden presentarse, y tener expectativas realistas, al tiempo que se compromete a seguir las instrucciones post-tratamiento...

Es imprescindible comprobar los antecedentes personales, la presencia de comorbilidades que requieran medicación pueden contraindicar el tratamiento con fillers. El riesgo de hematomas es mayor cuando los pacientes tienen trastornos de la coagulación, hipertensión no controlada, o cuando toman anticoagulantes como aspirina, el clopidogrel o warfarina.<sup>250</sup> Descartar sensibilidad a lidocaina.

Aunque hay pocos informes reportados, se debería extremar las precauciones o evitar inyectar rellenos de ácido hialurónico, a pacientes que presenten anticuerpos frente a estreptococos<sup>209</sup>, y por supuesto nunca inyectar en presencia de infección o inflamación activa.

También parece haber consenso a la hora de pensar que las reacciones adversas pueden ser mayores en pacientes con enfermedades autoinmunes. Como ya se ha afirmado la administración de los implantes de colágeno está contraindicada en pacientes con enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso<sup>209</sup>, diabetes mellitus, artritis reumatoide, poliarteritis nodosa, tiroiditis de Hashimoto, esclerodermia, hipertiroidismo, y prueba de intradermorreacción positiva<sup>133,162</sup>.

Como afirman Griffiths et al<sup>205</sup>, la inflamación de los tejidos conectivos en individuos genéticamente susceptibles potencialmente puede activar el sistema inmunitario y romper la tolerancia a antígenos de tejidos específicos.

Posiblemente en el futuro podremos saber algo más de la susceptibilidad genética. Hasta el momento lo único seguro es la relación ya reseñada entre interferon y reacciones adversas. En el estudio estadístico de los efectos

adversos reseñados en esta tesis, tampoco se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en la distribución de sexo, presencia o ausencia de antecedentes personales de interés, anticuerpos antitiroideos u otros anticuerpos, ni de haber sido tratado previamente con cualquier material de relleno, aunque en este último caso roza la significación estadística:  $p= 0.068$ .

También ha quedado demostrado la relación entre tipo de material de relleno y efecto adverso. Así, Entre los encuestados que consideran que la aparición de edemas está directamente relacionada con el tipo de material utilizado, cabe destacar el elevado porcentaje que asocia la aparición de edema con la implantación de metacrilato (77,9%).

Los resultados descritos hasta el momento sugieren que las variables implicadas en la mayor o menor gravedad del efecto adverso son el tipo de material utilizado (más graves con materiales no reabsorbibles), la zona de aplicación (mayor gravedad en pómulos) y la aplicación previa en la misma zona de algún otro implante<sup>251</sup>, lo que coincide con la literatura revisada.

La presencia de trastornos psiquiátricos como depresión y ansiedad también deben ser tenidos en cuenta para la planificación del tratamiento<sup>252</sup>.

Siguiendo con la prevención, es evidente que el médico que va a inyectar debe tener conocimientos anatómicos, conocer los cambios que se producen en el envejecimiento, conocer los materiales que va a utilizar y las diferentes técnicas de aplicación, para poder usar en cada momento la opción más segura<sup>253,254</sup>.

Para escoger el material de relleno debe tener en cuenta varios factores

- a. Defecto a corregir: para voluminizar o aumentar se precisan materiales más densos que cuando hay que corregir defectos superficiales.
- b. Duración deseada: para efectos prolongados se necesitan materiales no reabsorbibles lo que supone admitir el riesgo.
- c. Material elegido: Solo el colageno bovino precisa test previo. Es preciso conocer el material a utilizar, y estar entrenado en su uso. La elección de material, para cada paciente y zona exige una cuidadosa selección. Es conveniente que el médico tenga una amplia práctica en la inyección de materiales reabsorbibles, antes de iniciarse en la práctica con inyectables permanentes<sup>255</sup>.

Antes de iniciar cualquier tratamiento el médico debe solicitar al paciente el consentimiento informado, después de explicarle todo lo necesario sobre el procedimiento a realizar, discutir con el paciente las alternativas al tratamiento y sus costes. Posteriormente deberán realizarse fotografías previas al tratamiento.

### **6.2. Medidas de prevención intra- tratamiento (preparación del área para la administración de filler)**

Debe mantenerse una estricta asepsia durante todo el tratamiento. El área a tratar debe ser desinfectada con povidona yodada o clorhexidina. Deben usarse gasas y algodón estériles. Todo el material a utilizar debe ser de un solo uso. Cuando se trabaja con cánulas, es conveniente utilizar una cánula diferente en cada hemicara, para disminuir el riesgo de contaminación.

#### **6.2.1 Técnicas anestésicas**

Generalmente son técnicas bien toleradas. Cuando son necesarios los bloqueos de nervios, como infraorbitario, mentoniano... el anestésico inyectado, generalmente lidocaína, puede distorsionar la anatomía local, lo que puede producir un resultado subóptimo.

La aplicación de anestesia tópica tipo EMLA, puede modificar temporalmente la textura de la piel, y hacer imperceptibles finas líneas, que quedarán sin corregir. También pueden producir eritema y reacciones alérgicas. El riesgo aumenta, cuando se ocluyen con film plástico. Por eso es preferible usar nuevos productos como la Lambdalina<sup>R</sup>, que no requiere oclusión. El tiempo que hay que esperar hasta el comienzo de la acción, es también un inconveniente.

Otros procedimientos como la aplicación de frío pueden ser útiles en procesos cortos y poco molestos.

#### **6.2.2 Técnica de implante**

No existe una única técnica que además de corregir todos los defectos, garantice la seguridad.

La elección de técnica depende de defecto a corregir, tipo de material y habilidad y experiencia del médico. (Entrenamiento y experiencia son esenciales para lograr un aspecto joven y natural con fillers<sup>52,205</sup>)

Los rellenos más densos, deben inyectarse en planos profundos, cuando se inyectan en plano superficial tienden a producir nódulos y escalonamiento. Cuando un material de baja densidad se inyecta en plano profundo, para

corregir un defecto superficial, se necesita una cantidad mucho mayor de producto, y no se logra el resultado deseado.

Debe moldearse el material inmediatamente después de implantado, aunque algunos autores afirman que puede hacerse hasta dos semanas después de inyectar el filler.

En cuanto a usar cánula o aguja, tampoco hay consenso. Berros <sup>243</sup> afirma que el uso de cánula, con la técnica denominada por él hialuroestructura, reduce los riesgos de la inyección en la región periorbitaria. En el caso del ácido poliláctico, la eficacia y seguridad del producto están influidas por la reconstrucción del producto. Cuanto mayor es la concentración de la dilución, mayor es la posibilidad de aparición de nódulos y pápulas. El riesgo es también mayor, si la inyección es superficial. Hay que lograr que tras la reconstrucción se produzca una suspensión homogénea<sup>255</sup>.

### 6.2.3. Post-procedimiento

No hay unanimidad a la hora de aconsejar masajear la zona post-tratamiento, salvo en el caso del uso de ácido poliláctico<sup>255</sup>, o cuando, precisamos moldear el producto tras el tratamiento.

Los cuidados después del tratamiento, son imprescindibles para un resultado óptimo. Es necesario lograr que el paciente siga los protocolos que se le indican. La información previa sobre los posibles riesgos y efectos adversos facilita la adhesión a seguir los consejos indicados<sup>256</sup>. La adherencia puede estar influida por factores culturales, demográficos y económicos, por lo que la información debe estar individualizada<sup>257,258</sup>. Se debe dejar previsto citas para revisión al terminar el tratamiento, que servirán también para solucionar los posibles efectos adversos. El paciente debe conocer que la instauración precoz de tratamiento ayuda a que se solucionen más rápidamente.

## 6.3. Tratamiento de los efectos adversos

### 6.3.1.-Efectos adversos comunes

El dolor durante la inyección, el eritema y el edema, son los efectos adversos que aparecen inmediatamente y de forma común. Por eso, no debería realizarse ningún tratamiento próximo a un evento social importante para el paciente. Los tratamientos deben ser planificados con suficiente antelación<sup>258</sup>.

Es importante también conocer la motivación del paciente para lograr su satisfacción. La no consecución del resultado previsto, también debe ser considerada una complicación no deseada. En general el paciente busca no

solo corregir un defecto, sino también parecer menos cansado, más joven, o con aspecto agradable y mejorar su autoestima<sup>258</sup>. Los pacientes necesitan conocer que muchas veces es necesario combinar diferentes tratamientos (peelings, botox...) para lograr el resultado deseado. También es necesario recordar que el resultado depende también de la respuesta del tejido, por lo que hay que esperar un tiempo variable, en función del material empleado para poder retocar o corregir asimetrías, resultados insuficientes...Esto es muy evidente sobre todo en el caso de tratamientos con ácido poliláctico en los que el resultado depende de la nueva formación de colágeno, por lo que se precisa repetir el tratamiento a las 4-6 semanas, y realizar entre 3-6 sesiones para lograr el resultado deseado<sup>67</sup>.

No existe ningún consenso para el tratamiento de los efectos adversos. Es necesario individualizar cada caso, pero si es conveniente seguir algunas consideraciones.

### 6.3.2. Infecciones y abscesos

Es muy difícil con las técnicas actuales que se produzcan por material contaminado<sup>259,260,261</sup>. Sin embargo como hemos visto en los casos reportados, son más frecuentes por contaminación desde la piel del paciente, por eso hay que extremar la asepsia en todo el procedimiento y evitar la manipulación posterior del paciente. Utilizar profilaxis antibiótica si las condiciones del paciente lo sugieren y usarlos como tratamiento si parece infección de la forma más precoz posible. Si se produce absceso, hay que drenarlo.

Es importante recordar además que la infección bacteriana puede contaminar el filler lo que puede originar además otras complicaciones como la formación de granulomas en el caso de materiales permanentes y compuestos acrílicos.

Si la infección es sistémica o a distancia, puede provocar alteraciones de la inmunidad, incluso en ausencia de colonización bacteriana del filler, con lo que pueden inducir la formación de citoquinas proinflamatorias que actúen desencadenando reacciones inflamatorias o exacerbando procesos inflamatorios preexistentes<sup>262</sup>.

En cuanto al tipo de antibiótico a utilizar, la mayoría hablan de la utilización de antibiótico sin especificar tipo<sup>154,255</sup>. Pons Giraud<sup>51</sup> aconseja ciclinas. Lloret<sup>261</sup> y su grupo afirman haber tenido buenos resultados administrando doxiciclina en el tratamiento de granulomas después de silicona, pero solo presentan dos casos. En la encuesta de hábitos de utilización... base de esta tesis, en el 97.5% de los casos, la acción realizada al detectar infección, es la administración de antibióticos, y en cuanto al uso profiláctico los que recomiendan usarlos (39%), el 44% utiliza penicilinas, el 27.9% quinolonas, el 18.6% macrólidos y el 9.4% cefalosporinas.

### 6.3.3. Reacciones alérgicas

Pueden deberse a hipersensibilidad a algún componente como en el caso de la alergia al colágeno bovino, o por reacción a cuerpo extraño que desencadene un proceso alérgico agudo.

Las reacciones de hipersensibilidad inmediatas aparecen en las 8 horas siguientes a la inyección, y se tratan con corticoides locales o sistémicos, desapareciendo espontáneamente sin dejar secuelas. Las reacciones de hipersensibilidad retardada son raras, en el caso de aparecer una reacción eritematosa o papulosa entre las 24 horas y los 15 días después de la inyección es conveniente diferenciar una reacción inflamatoria de una reacción alérgica verdadera sobre todo para decidir conductas posteriores, pueden realizarse test intradérmicos<sup>51</sup>.

### 6.3.4. Tratamiento de nódulos y granulomas

Cualquier material puede producir una reacción a cuerpo extraño que produzca la formación de granulomas, tal como hemos recogido en esta tesis. Pero existen diferentes factores que influyen en su evolución y posibilidad de tratamiento. Uno de ellos es el tipo de material que lo origina y el tamaño, forma y superficie de la partícula.

Partículas más grandes, tienden a producir reacción a cuerpo extraño a cambio de ser más duraderas.

Partículas más pesadas, tienen mayor tendencia a migrar. La superficie irregular produce mayor irritación en los tejidos.... La composición química, favorece un mayor o menor grado de tendencia a fibrosis...

Seguendo a Narins<sup>154</sup>, los fillers que son más susceptibles de producir complicaciones mayores son los de larga duración y permanentes, los voluminizadores, los que se inyectan como una masa para producir volumen, y los que se encapsulan como el Bioalcamid. Si el paciente no tiene dolor y aparece un nódulo precozmente, puede masajearse y sobre todo si es de ácido hialurónico desaparecerá espontáneamente.

Es importante tranquilizar al paciente y hacer seguimiento. Si el producto es Hidroxiapatita cálcica o ácido poliláctico, pueden tratarse con inyección intralesional de suero fisiológico, generalmente se deben a mucho producto o demasiado superficial, pero si hay dolor, hiperemia, hay que pensar en infección y tratarlos inmediatamente con antibiótico. Si aparecen después de un tiempo de latencia, el abordaje es diferente, debiendo instaurarse tratamiento con antibiótico (uno o varios), si es posible previo cultivo. El médico valorará la utilización además de corticoides sistémicos o intralesional y el drenaje si procede.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Además hay casos particulares como:

- Producto ácido hialurónico: usar Hialuronidasa intralesional, pero hay que descartar la presencia de infección o poner además cobertura antibiótica.
- Producto Bioalcamid: se han elaborado diferentes tratamientos todos con mal resultado.

El Dr. Protopapa<sup>263</sup>, propone: en casos de infección se debe intervenir rápidamente, extraer el material infectado, lavar la cavidad exhaustivamente, administrar antibióticos y si se considera necesario corticoides por vía oral. Se debe controlar el paciente cada 2 a 3 días para valorar si la cavidad resultante contiene líquido y drenarlo en tal caso. En casos de inflamación crónica, se recomienda la administración de corticoides y una valoración clínica por ultrasonidos sobre la posibilidad de extracción. En casos de endurecimiento o cuando la cápsula está engrosada, se puede emplear ultrasonidos y/o corticoides infiltrados.

Producto silicona y/o metacrilato. Se han propuestos varios métodos de abordaje con láser como el propuesto por el Dr. Casuto<sup>185</sup> con láser diodo 808 nm., o el Dr. Umaña<sup>265</sup>, quien propone usar Nd-Yag de 1064nm, o las propuestas por la Dra. Planas y la propia autora con láser CO<sub>2</sub>.



VI.3 Tratamiento con láser CO<sub>2</sub>.

En algunos casos es necesaria la extracción del granuloma, pero no siempre es posible, y debe reservarse para los nódulos duros visibles, sobre todo en labio.

Lemperle<sup>181</sup>, propone el siguiente tratamiento: 1/3 de Triamcinolone 20-40 mg/ml intralesional, o Betamethasone 5-7 mg intralesional, más 1/35-fluorouracil (50 mg/ml) intralesional más 1/3 de lidocaine 10 mg/ml intralesional.

Christensen<sup>264</sup> afirma que los granulomas deben ser tratados con combinación de antibióticos y corticoides o con escisión. Hay que recordar que el uso continuo de corticoides puede producir atrofia y neoformación vascular que agrave las lesiones existentes.

Recopilando las aportaciones de diferentes autores<sup>134,264,266,267,268,269,270</sup>, los resultados de las encuestas realizadas y la propia experiencia, se propone el siguiente esquema de tratamiento.

### Efectos adversos de aparición precoz

- Infección: antibiótico.
- Eritema, inflamación. Frio, Árnica tópico y/o VO. Corticoide tópico si persiste.
- Edema. Frio. Si persiste corticoide oral.
- Pequeñas elevaciones superficiales inestéticas: Pueden producirse por inyección demasiado superficial o con exceso de material. Otras veces por reacción granulomatosa.
  - Producto no reabsorbible: Inyecciones intralesionales de trigón depot en dilución, y en sesiones repetidas en períodos 3 o 4 semanas, hasta conseguir su reducción o desaparición.
  - Producto reabsorbible, y nódulos por técnica incorrecta, Reabsorción progresiva, esperar o en el caso del ácido hialurónico, inyectar hialuronidasa<sup>270,276</sup> o gel con hialuronidasa en forma tópica.
- Asimetrías:
  - Previas: Iconografía previa del paciente.
  - Post tratamiento: Siempre esperar. Corregir en la siguientes sesiones.
  - Si es por desplazamiento de producto (polialquilamida), podremos evacuar parte del producto.

### Efectos adversos de aparición tardía

Opciones de tratamiento en caso de efectos adversos de aparición posterior a dos semanas. En el gráfico 6.1 se han reunido las aportaciones de diferentes autores para tratar granulomas y nódulo.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

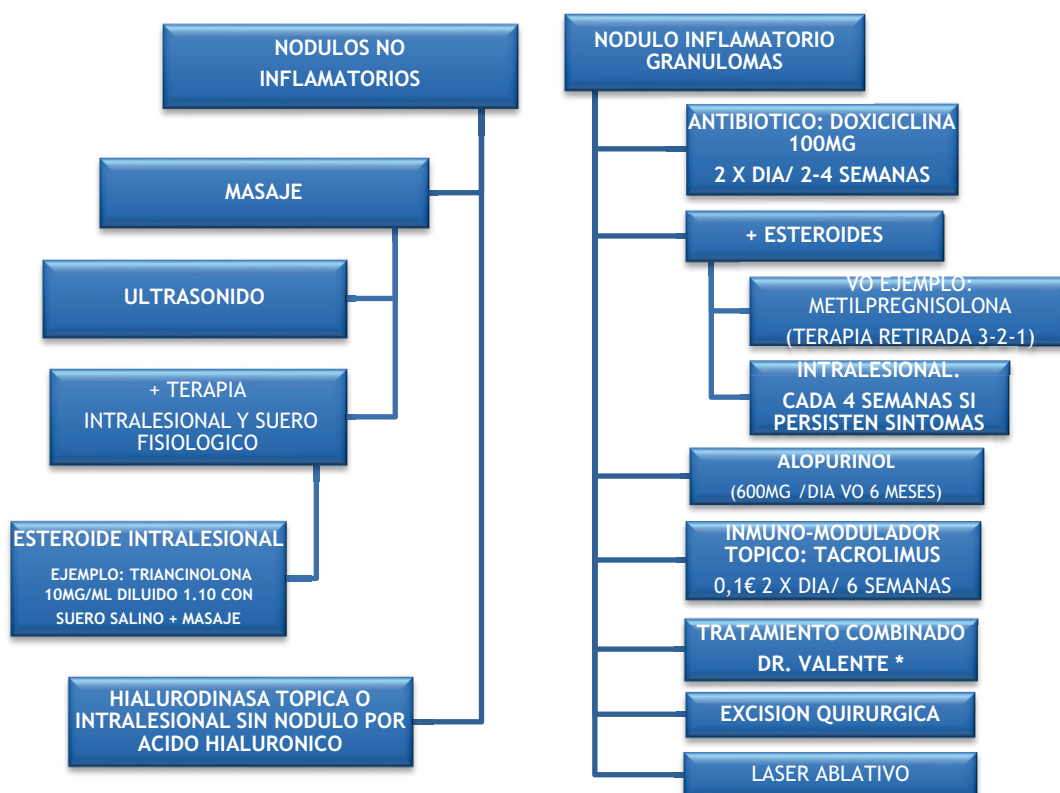


Gráfico VI.1 Opciones terapéuticas para granulomas y nódulos

\* Fórmula Doctor Valente<sup>271</sup>

4 ciclos de infiltración intralesional con:

Alcohol isopropílico 5%  
 5 FU 5%  
 Triancinolona 4%  
 Xilitol 2%  
 Lidocaina 2%  
 Adrenalina 1:50.000  
 Agua q.s.p. 10 ml.

Prednisona 60 - 40 - 20 VO.

Alopurinol 300 VO. C/12 horas durante 45 días.

Imiquimod 250 mgr. C/12 horas durante 45 días en aplicación tópica

Puesto que la mejor alternativa es la prevención y el tratamiento precoz, se propone el siguiente Plan de seguridad para las consultas de Medicina Estética que realicen implantes de materiales de relleno.

### 7. PLAN DE SEGURIDAD

La seguridad es un principio fundamental en todo acto médico y un componente crítico de la gestión de la calidad que se presta. Los efectos adversos y los errores que afectan a los pacientes pueden ser el resultado de recursos inadecuados, de procesos y sistemas poco seguros y de errores de los propios profesionales en el momento de la intervención. En España no hay ninguna publicación que haga referencia a Programas de Seguridad en Medicina Estética. Tampoco existe un registro oficial de Efectos adversos en esta práctica clínica. Sin duda, el gran desarrollo de esta disciplina hace necesario que se plantee la necesidad de su elaboración. La SEME y la SMCC han invitado a todos sus asociados a remitir los efectos adversos que presenten para poder elaborarlo con una pobre incidencia. Los laboratorios si cuentan con ficha de recogida de efectos adversos, pero no los hacen públicos. La National Patient Safety Agency del National Health System<sup>272</sup> (NHS), ha publicado los 7 pasos para la seguridad del paciente.

#### **Pasos a seguir para la seguridad del paciente (NHS)**

1. Involucrar a los pacientes
2. Aprender de los errores y compartir lo aprendido
3. Construir cultura de seguridad abierta y positiva
4. Liderar y apoyar al personal con objetivos claros y consistentes en las organizaciones
5. Integrar la gestión de riesgos en los procesos de trabajo
6. Fomentar la comunicación de errores
7. Implantar soluciones para prevenir

Todo este proceso debe ser incorporado a la consulta de medicina estética. Involucrar a los pacientes forma parte del proceso de información que acompaña a la consulta médica, en la que se explican todos los posibles efectos adversos, incompatibilidades, indicaciones y contraindicaciones, alternativas, que hacer si aparece un efectoa adverso... y debe realizarse previo a la obtención del consentimiento informado.

Las sociedades cinetificas deben colaborar en la construcción de la cultura de riesgos consensuando, difundiendo y actualizando protocolos de trabajo seguro. Un registro central de efectos adversos nos ayudara a poder conocer mejor la forma de prevenirlos y tratarlos.

Para poder prevenir los efectos adversos, es necesario primero detectarlos, y después analizar y conocer los riesgos y daños probables de los efectos adversos. A partir de estos datos, se puede obtener el índice de Prioridad de Riesgo (IPR), empleando métodos como el Análisis Modal de Fallos y Efectos (AMFE)<sup>273</sup> y diseñar el plan de prevención y corrección de fallos<sup>274</sup>.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

En la tabla VI.2, podemos ver el IPR de los principales efectos adversos (EA), y las acciones preventivas que se proponen para cada uno de ellos, anexo VII.

La realización de un AMFE pretende valorar los efectos que producen ciertas no conformidades, asignándoles un índice numérico conocido como índice de prioridad de riesgo. Se trata de valorar lo que puede ir mal con objeto de actuar sobre las causas que provocan los efectos más importantes. Se trata de identificar los mayores riesgos para eliminarlos. Al analizar los resultados de un AMFE se debe actuar en aquellos puntos prioritarios que son los que tienen un Índice de prioridad elevado y los que tienen mayor gravedad.

En el campo de la aplicación de materiales de relleno en el AMFE realizado y que puede verse en la tabla VI.2, el IPR más elevado corresponde a la infección, que es además un factor crítico en la obtención de resultados correctos. Además si consideramos que una de las causas de aparición de granulomas es también una posible infección, se hace imprescindible tomar todas las consideraciones posibles para erradicarla, y debe establecerse un plan específico de prevención de infecciones. Es también muy importantes considerar como fuente de riesgo la “ausencia de conciliación terapéutica” (condiciones o fármacos que contraindiquen el tratamiento) y los resultados no satisfactorios de los tratamientos empleados que en el entorno de una medicina satisfactoria como la medicina estética constituyen un efecto adverso no deseado.

La última palabra en la utilización de fillers está en las manos del médico, quien asume toda la responsabilidad ética y civil, y quien debe asegurarse los conocimientos y habilidades necesarias para realizar la mejor praxis.

### PONDERACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS. Tabla VI.2

EA Nº	DESCRIPCIÓN EFECTOS ADVERSOS	IPR	¿CRÍTICO?	PUNTUACIÓN		
				GRAVEDAD	FRECUENCIA	DETECTABILIDAD
1	Infección	280	si	8	5	7
2	Hematoma	96		6	4	4
3	Dolor	60	si	6	5	2
4	Eritema	108		3	6	6
5	Hipercorrección	216	si	8	3	9
6	Cambio de color	162		6	3	9
7	Elevaciones inestéticas	224	si	8	4	7
8	Asimetrías	224		7	4	8
2	Granulomas	216	si	8	3	9
10	Reacciones alérgicas	216		8	3	9
11	Necrosis	144	si	8	2	9
12	Migración del producto	216	si	8	3	9

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Quando se considere crítico, identificar el efecto adverso en la columna destinada a ello con una "X". **G = Gravedad; F = Frecuencia; D = Detectabilidad; IPR = G x F x D**

VALOR	GRAVEDAD CLÍNICA	VALOR	FRECUENCIA	VALOR	PROBABILIDAD /FACILIDAD /DETECCIÓN
1	Muy Baja Repercusiones imperceptibles	1	Muy Baja, Improbable ≤ 1 en 20.000 ( ≤ 20 ‰)	1-2	Muy Alta
2 - 3	Baja Repercusiones irrelevantes, apenas perceptibles	2-3	Baja 1 en 20.000 - 10.000	3-4	Alta
4 - 6	Moderada Defectos de relativa importancia	4-6	Moderada 1 en 10.000 - 1.000	5-6	Moderada
7 - 8	Alta	7-8	Alta 1 en 1.000 - 100	7-8	Baja
9 - 10	Muy Alta	9-10	Muy Alta 1 en 100 - 20 (1 - 5 %)	9	Muy baja
				10	Nula

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

*The aesthetic benefit the patient achieves with temporary fillers is 90 percent technique and 10 percent substance. With permanent fillers, it's 99 percent technique.*  
Jean Carruthers<sup>275</sup>

## VII. CONCLUSIONES



### CONCLUSIONES

En base a los datos obtenidos en las diferentes encuestas, el estudio estadístico de los mismos y las investigaciones de otros autores que han sido revisadas, se llega a las siguientes conclusiones:

1. En el momento actual no existe ningún material de relleno que cumpla las expectativas del considerado ideal y exento de riesgo. La seguridad de los materiales de relleno está en relación inversa a su permanencia en los tejidos, y en ella influyen fundamentalmente la naturaleza química del producto y sus modificaciones.
2. Una correcta historia clínica es en la actualidad imprescindible para la prevención de efectos adversos. Debe descartarse la realización de un implante en pacientes que han recibido tratamiento previo con interferón o en los que se perciba riesgo alto de necesitar dicho tratamiento en el futuro.
3. El tiempo de latencia de los efectos adversos está en relación directa con la severidad del efecto adverso producido. Cuanto mayor es el tiempo de latencia, mayor severidad y dificultad para su resolución, de la misma manera que el tiempo de latencia es mayor para las complicaciones que se producen tras la implantación de un material no reabsorbible o permanente que para un material reabsorbible.
4. El estudio histológico es el criterio estándar para la identificación de los materiales de relleno causantes de un efecto adverso. La ecografía se está posicionando como un valioso instrumento para la prevención, diagnóstico y tratamiento de muchos efectos adversos.
5. El granuloma es el efecto adverso tardío más común, pudiendo verse favorecido o agravado por la presencia de una infección solapada, siendo necesario plantearse el uso profiláctico de antibióticos, lo que debe hacerse sistemáticamente cuando se utilicen materiales permanentes y en las técnicas de voluminización.
6. La región periocular y pómulos se confirma como la región anatómica con mayor número de efectos adversos manifestados y de mayor gravedad, por lo que se hace necesario en esta área recomendar siempre materiales reabsorbibles. El uso de cánula puede evitar el riesgo de hematomas y el daño en las estructuras anatómicas.
7. No existe una única técnica que además de corregir todos los defectos, garantice la seguridad. La elección de técnica depende del defecto a corregir, del tipo de material y de la habilidad y experiencia del médico.

8. No existe ningún consenso para el tratamiento de todos los efectos adversos, pero la mayoría de las complicaciones asociadas al uso de materiales de relleno son prevenibles, ya que son resultado de una mala selección del producto, de una incorrecta técnica de inyección o de una inadecuada selección del paciente.
9. Los fillers que se degradan en pocos meses, como el colágeno, el ácido hialurónico y la agarosa tienen riesgo bajo de aparición de efectos adversos y cuando raramente producen complicaciones severas, estas desaparecen por lo general espontáneamente. Los que se degradan lentamente o no se degradan, pueden inducir complicaciones severas que no tienen tendencia a desaparecer espontáneamente.
10. La prevalencia general de efectos adversos, se calcula en torno al 1%. Puede disminuirse de forma considerable si se utilizan materiales completamente degradables, avalados por estudios clínicos de al menos tres años previos a su puesta en el mercado, que hayan sido correctamente implantados. Sería deseable poder predecir aquellos pacientes que tienen mayor riesgo de presentar un efecto adverso, pero en el momento actual, salvo la historia clínica y la ecografía para descartar la existencia de implantes previos, no disponemos de ningún otro marcador eficaz.
11. El paciente debe conocer y admitir los riesgos que pueden producirse y comprometerse a cumplir estrictamente las indicaciones del médico.
12. En España no hay programas específicos de seguridad en Medicina Estética. Tampoco existe un registro oficial de efectos adversos en esta práctica clínica. Deben hacerse esfuerzos encaminados a la creación de un registro nacional de efectos adversos.





**Anexo 1. Actualización de la información sobre implantes de rellenos utilizados con finalidad plástica, reconstructiva y estética**





**IMPLANTES DE RELLENO UTILIZADOS CON FINALIDAD PLÁSTICA, RECONSTRUCTIVA Y ESTÉTICA CON MARCADO CE COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA**  
**(01/01/1995-01/09/2010)**  
**(\* Corrección de 13 de septiembre de 2010)**

Fecha de Comunicación de puesta en el mercado	Fecha del Case Comercial	Denominación Comercial	Composición	Fabricante	Fabricante anterior, en su caso	Empresa Comercializadora en España	Empresa Comercializadora Anterior, en su caso
14/06/1999		ACHYAL	Hialuronato sódico	TEDEC-MEDI FARMA, S.A. (España)		BROMATOS, S.L	TEDEC-MEDI FARMA, S.A. hasta 24/02/00
17/05/2001		AQUAMID	Gel hidrofilo de poliactilamida reticulado (2,5%)	FERROSAN A/S (Dinamarca)	CONTURA, S.A. (España) hasta 17/12/01	REAL LASTING S.L	CONTURA INTERNATIONAL,S.A. hasta 17/12/01
25/11/2004		AMALIAN	Gel de ácido hialurónico	S&V Technologies AG (Alemania)		EVOMED, S.L.	DYNAMIC BEAVER, S.L. hasta 1/12/03
18/04/2008		AMALIAN Balance	Micro esferas de polimetil metacrilato en solución de colágeno bovino.	ROFIL MEDICAL INTERNATIONAL (Holanda)		ERVA PRODUCTOS, S.L	LABORATORIOS FILORGA, S.L. hasta 02/10/2006
23/12/1996		ARTESENSE (antes Artecoll)	Sal de ácido hialurónico y BTCP	STIEFFEL LABORATORIES IRELAND LTD.	ABR DEVELOPMENT	LABORATORIOS STIEFFEL ESPAÑA	LABORATORIOS STIEFFEL
02/10/2008		ATLEAN	Copolimero catiónico de poliactilamida-co-DADMA absorbible	PROCYTECH SARL (Francia)		ERVA PRODUCTOS, S.L	LABORATORIOS FILORGA, S.L. hasta 02/10/2006
24/01/2006	20/04/2007	BEAUTICAL 2 y 5	Hidroxiapropilmetilcelulosa como vehículo	BIOTECH (costa Rica)		BROMATOS, S.L	
15/04/2005		BEAUTYFILL	Hidrogel de polímero acrílico	POLYMEKON, S.r.l. (Italia)		TRAIBER S.L.	
03/09/2009	18/01/2010	BIO-ALCAMID	Endoprótesis de polímero reticulado sintético de poliactilamidas (4%)	POLYMEKON, S.r.l. (Italia)	B&B DENTAL SRL (Italia) hasta 05/03/03	MEDIFORM TECNOLOGIAS MEDICAS S.L	SURGIFORM S.L hasta el 9/02/06
15/11/2001	01/06/2008	BIO-ALCAMID RINNOVA	Endoprótesis de polímero reticulado en base poliactilamida y agua para inyección autocelificada	POLYMEKON, S.r.l. (Italia)		MEDIFORM TECNOLOGIAS MEDICAS S.L	PRODUCTOS MEDICOS ZERIMAR, S.L. (hasta 01/03/08)
09/02/2001	05/03/2003	BIO-ALCAMID Lips					
09/02/2001	05/03/2003	BIO-ALCAMID Face					
09/02/2001	05/03/2003	BIO-ALCAMID Body					
09/02/2001	05/03/2003	BIO-FORMACRYL					
28/04/2003	08/10/2007	BIOINBLUE	Polímero reticulado de alcohol polivinílico	POLYMEKON, S.r.l. (Italia)		MEDIFORM TECNOLOGIAS MEDICAS S.L	SURGIFORM S.L hasta el 9/02/06
25/11/2005		CONJOINTYL	Solución de sodio monometilglucosaminoglicano	SEDIFA (Monaco)		MEDIFORM PRODUCTOS Y SERVICIOS MEDICOS S.L.	PRODUCTOS MEDICOS ZERIMAR, S.L. (hasta 01/03/08)
16/07/2007		CRM DUR	Sal sódica de ácido hialurónico reticulado	BIOPOLYMER GmbH & CO, KG (Alemania)		MEDIDERMA S.L	
16/07/2007		CRM DEX	Sal sódica de ácido hialurónico reticulado + Dextranómeros	BIOPOLYMER GmbH & CO, KG (Alemania)		MEDIDERMA S.L	
16/07/2007		CRM DX	Sal sódica de ácido hialurónico reticulado + Dextranómeros	BIOPOLYMER GmbH & CO, KG (Alemania)		MEDIDERMA S.L	
16/07/2007		CRM GEL	Sal sódica de ácido hialurónico reticulado + sal sódica de ácido hialurónico	BIOPOLYMER GmbH & CO, KG (Alemania)		MEDIDERMA S.L	
16/07/2007		CRM SOFT	Hialuronato sódico	BIOPOLYMER GmbH & CO, KG (Alemania)		MEDIDERMA S.L	
14/10/2009		CYTOCARE	Solución de hialuronato sódico.	REVITACARE, S.A.R.L. (Francia)		MEDIFORM TECNOLOGIAS MEDICAS S.L.	
31/12/1998	24/05/2007	DERMALIVE/ DERMADEEP	Hidrogel acrílico hidrófilo no reabsorbible (poli-etil-metacrilato o poli-acril-amida hidrófilo) disuelto en una solución de ácido Hialurónico ligeramente reticulado de origen no animal.	DERMATECH (Francia)		PRODUCTOS MEDICOS ZERIMAR, S.L.	
30/09/2009		DERMYAL 18	Acido hialurónico reticulado.	HYAL INTERTRADE, S.A. (Suiza)		BROMATOS, S.L	
20/05/2005		DERMYAL 24R				REAL LASTING S.L	
20/05/2005		DERMYAL 32HR				REAL LASTING S.L	
20/05/2005		EASY AGAROSE H.D (Easy Derm H.D hasta 28/03/07)	Gel de agarosa	DERMACARE Aps (Dinamarca)		REAL LASTING S.L	
20/05/2005		EASY AGAROSE L.D (Easy Derm L.D hasta 28/03/07)	Gel de agarosa	DERMACARE Aps (Dinamarca)		REAL LASTING S.L	
09/11/2009		EASY AGAROSE V.L.	Gel de agarosa	GHIMAS S.p.a. (Italia)	DERMACARE Aps (Dinamarca)	REAL LASTING S.L	
20/07/2007		EASY AGAROSE R.E.	Acido hialurónico reticulado+ clorhidrato de lidocaina+ metabisulfito de sodio	ANIKA THERAPEUTICS Inc (USA)		LABORATORIOS GALDERMA, S.A.	
19/02/2010		ELEVESS				REAL LASTING S.L	
19/02/2010		ELLANSE S	Policaprolactona sintética	AQTIS Medical B V (Holanda)		REAL LASTING S.L	
19/02/2010		ELLANSE M				REAL LASTING S.L	
19/02/2010		ELLANSE L				REAL LASTING S.L	
19/02/1998	28/03/2000	ENDOPLAST 50	Elastina bovina y colágeno bovino	OMI, S.A. (Francia)		SURGIFORM S.L	



MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL

agencia española de medicamentos y productos sanitarios



SUBDIRECCIÓN GENERAL DE PRODUCTOS SANITARIOS

**IMPLANTES DE RELLENO UTILIZADOS CON FINALIDAD PLÁSTICA, RECONSTRUCTIVA Y ESTÉTICA CON MARCADO CE COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA**  
(01/01/1995-01/09/2010)  
(\* Corrección de 13 de septiembre de 2010)

Fecha de Comunicación de puesta en el mercado	Fecha del Case Comercial	Denominación Comercial	Composición	Fabricante	Fabricante anterior, en su caso	Empresa Comercializadora en España	Empresa Comercializadora Anterior, en su caso
01/09/2007		ENDOTTINE RIBBON	Hialuronato de sodio reticulado de origen no animal	COAPT SYSTEMS INC. (USA)		MEDIFORM PRODUCTOS Y SERVICIOS MEDICOS S.L.	
03/08/2005		ESTHELIS Basic	Hialuronato de sodio reticulado de origen no animal	ANTEIS, S.A. (Suiza)		MEDIFORM PRODUCTOS Y SERVICIOS MEDICOS S.L.	MEDICAL SERVICE, S.A.hasta 14/05/08
03/08/2005	01/07/2007	ESTHELIS Men	Hialuronato de sodio reticulado de origen no animal	ANTEIS, S.A. (Suiza)		MEDICAL SERVICE, S.A.	
03/08/2005		ESTHELIS Soft	Hialuronato de sodio reticulado de origen no animal	ANTEIS, S.A. (Suiza)		MEDIFORM PRODUCTOS Y SERVICIOS MEDICOS S.L.	MEDICAL SERVICE, S.A.hasta 14/05/08
22/11/2004	01/08/2007	EVOLENCE	Colágeno porcino	COLBAR LIFESCIENCE Ltd. (Israel)		CARDIO AMERICO GOVANTES BURGUETE S.L	
10/11/2000	20/04/2007	EVOLUTION	Poliacrilamida y micro esferas de gel polivinílico	PROCYTECH SARL (Francia)		MEDICAL SERVICE, S.A.	PAN QUIMICA FARMACEUTICA, S.A. DIVISION CRISVI hasta 27/12/01
14/05/2008		FORTELIS Extra	Hialuronato de sodio reticulado de origen no animal	ANTEIS, S.A. (Suiza)		MEDIFORM PRODUCTOS Y SERVICIOS MEDICOS S.L.	
18/02/2009		GLYSTONE Professional 2	Acido hialurónico reticulado de origen no animal	LABORATOIRES PIERRE FABRE		PIERRE FABRE IBÉRICA S.A.	
		GLYSTONE Professional 3	Acido hialurónico reticulado de origen no animal	DERMO-COSMETIQUE (Francia)		PIERRE FABRE IBÉRICA S.A.	
05/01/2010		GLYSTONE Professional 4	Acido hialurónico reticulado de origen no animal	LABORATOIRES PIERRE FABRE		PIERRE FABRE IBÉRICA S.A.	
14/08/1996	17/05/2007	GORE-TEX SAM	Poli tetrafluoroetileno expandido	W.L. GORE & ASS (Estados Unidos)		MENTOR MEDICAL SYSTEMS IBÉRICA S.L	W.L. GORE & ASOCIADOS, S.L. Mediform SL hasta 02/07/02
20/06/2006		HAPPY LIFT	Hilo de sutura reabsorbible de polidioxanona	ASSUT EUROPE, S.p.A. (Italia)		MEDIFORM TECNOLOGIAS	
03/11/2009		HYAcord H	Acido Hialurónico reticulado	BIOSCIENCE GmbH (Alemania)		MEDIDERMA S.L	
22/07/2009		HYALUDERM	Hialuronato sódico no reticulado	LCA SA (Francia)		LCA S.L.	
15/04/2004	19/02/2008	HYDRA FILL Grade 1	Acido hialurónico de Fermentación bacteriana reticulado	CORNEAL (Francia)		ALLERGAN SAU	COLLAGEN AESTHETICS IBERICA, S.A. hasta el 21/09/2007
		HYDRA FILL Grade2					
		HYDRA FILL Grade3					
04/07/2005		HYDRA FILL SOFTLINE	Acido hialurónico de Fermentación bacteriana reticulado	ALLERGAN (Francia)	CORNEAL (Francia) hasta 20/01/09	ALLERGAN SAU	COLLAGEN AESTHETICS IBERICA, S.A. hasta el 21/09/2007
		HYDRA FILL SOFTLINE MAX					
04/12/1996	19/02/2008	HYLAFORM PLUS	Gel hialano B	GENZYME BIOSURGERY (USA)		ALLERGAN SAU	COLLAGEN AESTHETICS IBERICA, S.A. hasta el 21/09/2007
		HYLAFORM FINELINE					
28/11/2002	22/11/2005	HYLAN DEX (MATRIDEX)	Acido hialurónico reticulado + hipromelosa + ácido láctico +dextrano.	BIOPOLYMER GmbH & CO, KG (Alemania)		MEDIDERMA S.L	
28/11/2002	21/09/2006	HYLAN SES (MATRIDUR)	Acido hialurónico reticulado+ hipromelosa + ácido láctico.	BIOPOLYMER GmbH & CO, KG (Alemania)		MEDIDERMA S.L	
19/04/2009		HYLANSES HV	Hialuronato de sodio reticulado de origen no animal	MEDIDERMA S.L (España)		MEDIDERMA S.L	
19/01/2009		HYLANSES Active	Hialuronato de sodio reticulado de origen no animal + Dextranómeros	MEDIDERMA S.L (España)		MEDIDERMA S.L	
19/01/2009		HYLANSES LV	Hialuronato de sodio	MEDIDERMA S.L (España)		MEDIDERMA S.L	
07/05/2002	30/12/2006	IAL-SYSTEM	Acido hialurónico sal sódica	FIDIA FARMACEUTICI, S.p.A. (Italia).		COLLAGEN AESTHETICS IBERICA	
26/04/2007		ISOGEL CLASS 1	Acido hialurónico puro hiper-reticulado	LABORATORIOS FILORGA (Francia)		CARDIO AMERICO GOVANTES BURGUETE S.L	
		ISOGEL CLASS 2					
		ISOGEL CLASS 3					
01/06/2010		JALUPRO	Hialuronato sódico + Aminoácidos	PROFESSIONAL DIETETICS S.r.l. (Italia)		BROMATOS, S.L	
30/04/2010		JOLESSE BALANCE	Acido hialurónico reticulado	HYALTECH Ltd. (UK)		MERZ PHARMA ESPAÑA S.L.	
25/08/2010		JOLESSE SOFT	Acido Hialurónico reticulado	HYALTECH Ltd. (UK)		MERZ PHARMA ESPAÑA S.L.	
		JOLESSE DEFINE					
31/07/2009		JOLIDERMIS 18	Hialuronato sodico reticulado de origen no animal	HYAL INTERTRADE, S.A. (Suiza)		MEDIFORM TECNOLOGIAS	
		JOLIDERMIS 24					
		JOLIDERMIS 24+					
10/10/2001	15/06/2009	JUVEDERM 18	Acido hialurónico reticulado de origen no animal	ALLERGAN(Francia)	LEADERM (Francia) hasta 30/09/2007 CORNEAL (Francia) hasta 20/01/09	ALLERGAN SAU	PAN QUIMICA FARMACEUTICA S.A hasta 11/01/2005 CORNEAL ESPAÑA, S.L desde 08/03/2004 hasta 05/2007 MEDIFORM TM S.L desde 13/07/2005 hasta 10/10/2007

**IMPLANTES DE RELLENO UTILIZADOS CON FINALIDAD PLÁSTICA, RECONSTRUCTIVA Y ESTÉTICA CON MARCADO CE COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA**  
**(01/01/1995-01/09/2010)**  
**(\* Corrección de 13 de septiembre de 2010)**

Fecha de Comunicación de puesta en el mercado	Fecha del Caso Comercial	Denominación Comercial	Composición	Fabricante	Fabricante anterior, en su caso	Empresa Comercializadora en España	Empresa Comercializadora Anterior, en su caso
10/10/2001	15/06/2009	JUVEDERM 24 JUVEDERM 30 JUVEDERM 24HV JUVEDERM 30HV	Ácido hialurónico reticulado de origen no animal	ALLERGAN (Francia)	LEADERM (Francia) hasta 30/09/2007 CORNEAL (Francia) hasta 20/01/09	ALLERGAN SAU	PAIN QUIMICA FARMACEUTICA S.A hasta 11/01/2005 CORNEAL ESPAÑA, S.L hasta 07/2005 MEDIFORM TM S.L desde 13/07/2005 hasta 10/10/2007
08/01/2007		JUVEDERM VOLUMA (antes Voluma)	Ácido hialurónico	ALLERGAN (Francia)	CORNEAL (Francia) hasta 20/01/09	ALLERGAN SAU	CORNEAL ESPAÑA, S.L. hasta 23/05/07
01/02/2008		JUVEDERM Ultra 2 JUVEDERM Ultra 3 JUVEDERM Ultra 4	Ácido Hialurónico reticulado de origen no animal + 0,3% clorhidrato de lidocaína	ALLERGAN (Francia)		ALLERGAN SAU	
16/12/2009		JUVEDERM Ultra Smile	Ácido hialurónico reticulado de origen no animal	CORNEAL (Francia)		ALLERGAN SAU	
16/07/2007	26/02/2008	JUVELIFT CORNEAL	Poliacrilamida	ALAIN TENEBAUJM GmbH (Suiza)		BROMATOS, S.L	
27/06/2006	21/01/2008	KOSMOGEL	Oxido de polietileno + carboximetil celulosa	FZTOMED, INC (USA)		SOCIEDAD ELECTROMEDICINA E INNOVACIÓN ELECTRONICS, S.L.	
16/02/2007	18/04/2008	LARESSE DERMAL FILLER	Complejo de Glycoaminoglicano (GAG) + ácido hialurónico	LABORATOIRES O.R. Ge V (Francia)		BROMATOS, S.L	
11/09/2002	27/06/2005	MACDERMOL 5	Glycoaminoglicano (GAG)+ ácido hialurónico+hidroxiprolin+hidroxipropyl chitir	LABORATOIRES O.R. Ge V (Francia)		BROMATOS, S.L	
11/09/2002	27/06/2005	MACDERMOL R	Ácido hialurónico estabilizado de origen no animal	Q-MED AB (Suecia)		Q-MED SPAIN, S.L.	
21/11/2006	31/12/2007	MACROLANE	Ácido hialurónico reticulado de origen no animal de espesor diferente	Q-MED AB (Suecia)		Q-MED SPAIN, S.L.	
04/10/2007		MACROLANE VRF20 MACROLANE VRF30	Microesferas de dextranmeros (Sephadex A25) en hidrogel de ac. Hialurónico y reticulado de dipromelosa en una solución de ac. Láctico tamponada.	BIOPOLYMER GmbH & CO, KG (Alemania)		BDB MEDICAL S.L.	
09/12/2005		MATRIDEX	Ácido hialurónico reticulado de hipromelosa en solución de ac. Láctico tamponada	BIOPOLYMER GmbH & CO, KG (Alemania)		BDB MEDICAL S.L.	
09/12/2005		MATRIGEL	Ácido hialurónico reticulado de hipromelosa en solución de ac. Láctico tamponada	BIOPOLYMER GmbH & CO, KG (Alemania)		BDB MEDICAL S.L.	
09/12/2005		MATRIDUR	Ácido hialurónico no reticulado de hipromelosa en solución de ac. Láctico tamponada	BIOPOLYMER GmbH & CO, KG (Alemania)		BDB MEDICAL S.L.	
26/10/2007		MATRISOFT	Ácido hialurónico reticulado de hipromelosa en solución de ac. Láctico tamponada	BIOPOLYMER GmbH & CO, KG (Alemania)		BDB MEDICAL S.L.	
27/06/2006		MESOLIS	Ácido hialurónico de origen no animal	ANTEIS, S.A. (Suiza)		MEDIFORM PRODUCTOS Y SERVICIOS MEDICOS S.L	MEDICAL SERVICE, S.A. hasta 23/05/08
27/06/2006		MESOLIS +	Ácido hialurónico de origen no animal + glicerol	ANTEIS, S.A. (Suiza)		MEDIFORM PRODUCTOS Y SERVICIOS MEDICOS S.L.	MEDICAL SERVICE, S.A. hasta 23/05/08
01/09/2009		META->CRILL	Polimetilmetacrilato (PMMA) al 2%, 10%, y 30%.	NUTRICEL Indústria y Comercio Ltda. (Brasil)		EUROQUIRURGICA CR s.r.o.	
30/10/2007		NCTF 135	Ácido hialurónico hiperreticulado+ vitaminas+ minerales+ ácidos nucleicos+ agentes reductores+ aminoácidos+coenzimas	LABORATORIOS FILORGA (Francia)		CARDIO AMERICO GOVANTES BURGUETE S.L	
30/10/2007		NCTF 135 HA	Ácido hialurónico hiperreticulado+ vitaminas+ minerales+ ácidos nucleicos+ agentes reductores+ aminoácidos+coenzimas	LABORATORIOS FILORGA (Francia)		CARDIO AMERICO GOVANTES BURGUETE S.L	
14/03/2000		NEW-FILL	Ácido poliláctico	DERMIK LABORATOIRES, (Estados Unidos)	BIOTECH INDUSTRY, S.A (Luxemburgo) hasta 21/11/03 AVENTIS PHARMACEUTICALS INC. (USA) hasta 21/02/05	SANOFI AVENTIS, S.A	VE Xenbel S.A hasta 1/7/04 AVENTIS PHARMA S.A hasta 26/07/05
13/07/2009	Susp. 28/06/2010	NOVABEL	Alginato reticulado en solución Ringer lactato catiónico de poliactilamida	MERZ PHARMACEUTICALS GmbH (Alemania)		MERZ PHARMA ESPAÑA S.L.	
27/12/2001	20/04/2007	OUTLINE	Hidrogel viscoelástico incoloro de copolimero catiónico de poliactilamida	PROCYTECH SARL (Francia)		MEDICAL SERVICE, S.A.	
01/02/2008		PERFECTHA Derm	Ácido hialurónico	OBVIELINE (Francia)		BDB MEDICAL S.L.	
01/02/2008		PERFECTHA Derm Deep	Ácido hialurónico	OBVIELINE (Francia)		BDB MEDICAL S.L.	
03/05/2007		PHORMAE PHORMAE PLUS	Ácido hialurónico reticulado de origen no animal	REDEPHINE, S.A. (Italia)		ASTER MEDICA SI	
11/04/2007		PLINEST	GeI de polinucleótidos	MASTELLI SRL (Italia)		MEDIDERMA S.L	



**IMPLANTES DE RELLENO UTILIZADOS CON FINALIDAD PLÁSTICA, RECONSTRUCTIVA Y ESTÉTICA CON MARCADO CE COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA**  
(01/01/1995-01/09/2010)  
(\* Corrección de 13 de septiembre de 2010)

Fecha de Comunicación de puesta en el mercado	Fecha del Caso Comercial	Denominación Comercial	Composición	Fabricante	Fabricante anterior, en su caso	Empresa Comercializadora en España	Empresa Comercializadora Anterior, en su caso
24/04/2007		PREVELLE	Acido hialurónico	GENZYME BIOSURGERY (USA)		MENTOR MEDICAL SYSTEMS IBÉRICA S.L.	
28/10/2009		PREVELLE SILK	Hialurano + lidocaina	MENTOR (USA)		MENTOR MEDICAL SYSTEMS IBÉRICA S.L.	
10/09/2009		PRINCESS VOLUME	Hialuronato sódico reticulado conteniendo 23 mg/ml	CROMA-PHARMA (Austria)		CROMA-PHARMA S.L.	
19/02/1998	28/03/2000	PROFILL	Copolímero secunenciado de polioxietileno y polioxipropileno + sales minerales+aminoácidos+vitaminas	OVI, S.A. (Francia)		SURGIFORM S.L.	
29/03/2005		PURAGEN (antes Hyalite)	Acido hialurónico con doble reticulado	MENTOR BIOPOLYMERS, LTD. (R.U)		MENTOR MEDICAL SYSTEMS IBÉRICA S.L.	
14/06/2004		RADIESSE	Microesferas de hidroxipatita cálcica suspendidas en gel de carboximetil celulosa sódica+ glicerina	MERZ AESTHETICS INC.	BIOFORM MEDICAL INC. (USA)	MERZ PHARMA ESPAÑA S.L.	BIOFORM MEDICAL EUROPE B.V.
26/12/2006	29/05/2008	REDEXIS	Ácido Hialurónico reticulado + Dextranómeros	PROLLENUM MEDICAL TECHNOLOGIES (Canadá)		E.L.M. SALUD Y BELLEZA, S.L.	
26/12/2006		REDEXIS Ultra	Ácido Hialurónico reticulado + Dextranómeros	PROLLENUM MEDICAL TECHNOLOGIES (Canadá)		BROMATOS, S.L	
05/08/2008		REMAKE Red	4% de PEGA (PolietilenglicolDiacrilato) +90% agua apriógena	SCIENTECH CORPORATION SRL (Italia)		TECSA INSTRUMENTAL QUJURÚGICO, S.L	
05/08/2008		REMAKE Aesthetica	4% de PEGA (PolietilenglicolDiacrilato) +90% agua apriógena (más viscoso, no sé xq)	SCIENTECH CORPORATION SRL (Italia)		TECSA INSTRUMENTAL QUJURÚGICO, S.L	
01/08/2009		RENOFILL Deeply Correction	Gel Inyectable de Acido Hialurónico	LABORATOIRES RENOPHASE (Francia)		FARMADISMO S.L.	
01/08/2009		RENOFILL Perfectly Volume					
01/12/2009		RENOFILL Softly Correction					
19/02/1997	01/06/2000	RESOPLAST	Acido Hialurónico no reticulado en solución	CHOC MEDICAL (Francia)		AESTHETIC DERMAL S.L.	
		RESTYLANE	Colágeno bovino+hidrocloruro de lidocaina	ROFIL MEDICAL INTERNATIONAL (Holanda)		LABORATORIOS FILORGA, S.L	
05/10/1998		RESTYLANE PERLANE (PERLANE hasta 03/11/03 ) RESTYLANE TOUCH (Restylane Fine Lines hasta 14/04/04)	Ácido Hialurónico estabilizado de origen no animal	Q-MED AB (Suecia)		Q-MED SPAIN, S.L.	INDUSTRIAL FARMACEUTICA CANTABRIA S.A. hasta 27/01/2000 ERWA PRODUCTOS S.L desde 11/05/2000 hasta 25/02/2002
15/04/2004		RESTYLANE Sub-Q	Ácido Hialurónico estabilizado de origen no animal	Q-MED AB (Suecia)		Q-MED SPAIN, S.L.	INDUSTRIAL FARMACEUTICA CANTABRIA S.A. hasta 27/01/2000 ERWA PRODUCTOS S.L desde 11/05/2000 hasta 25/02/2003
14/11/2005		RESTYLANE LIPP	Ácido Hialurónico estabilizado de origen no animal	Q-MED AB (Suecia)		Q-MED SPAIN, S.L.	
01/05/2009		RESTYLANE Lidocaine	Ácido Hialurónico estabilizado de origen no animal + 0,3% hidroclorato de lidocaina	Q-MED AB (Suecia)		Q-MED SPAIN, S.L.	
29/05/2003		RESTYLANE Vital (Touchline hasta 16/05/04)	Ácido Hialurónico estabilizado de origen no animal	Q-MED AB (Suecia)		Q-MED SPAIN, S.L.	
17/12/2009		RESTYLANE Vital Injector	Ácido Hialurónico estabilizado de origen no animal	Q-MED AB (Suecia)		Q-MED SPAIN, S.L.	
01/05/2008		RESTYLANE Vital Light (RESTYLANE Vital White hasta 12/11/2009)	Ácido hialurónico estabilizado de origen no animal	Q-MED AB (Suecia)		Q-MED SPAIN, S.L.	
01/12/2008		RESTYLANE Vital White Injector	Ácido hialurónico estabilizado de origen no animal	Q-MED AB (Suecia)		Q-MED SPAIN, S.L.	
20/12/2005		REVANESSE (antes Hylanew)	Ácido hialurónico de origen no animal	PROLLENUM MEDICAL TECHNOLOGIES (Canadá)		BROMATOS, S.L	E.L.M. SALUD Y BELLEZA, S.L. (hasta 05/05/08)
14/02/2008		REVANESSE Ultra	Ácido hialurónico de origen no animal	PROLLENUM MEDICAL TECHNOLOGIES (Canadá)		BROMATOS, S.L	E.L.M. SALUD Y BELLEZA, S.L. (hasta 05/05/08)
27/03/2000	02/05/2007	REVANESSE Pure	Ácido hialurónico de origen no animal	ROFIL MEDICAL INTERNATIONAL (Holanda)		ERWA PRODUCTOS, S.L	LABORATORIOS FILORGA, S.L. hasta 02/10/2006
07/11/2005		REVIDERM (antes Reviderm Intra)	Hidrogel de Dextran+ácido hialurónico reticulado estabilizado			MEDIFORM TECNOLOGIAS MEDICAS S.L	SURGIFORM S.L hasta el 9/02/06
27/03/2000	02/05/2007	ROFILAN FORTÉ (antes Rofilan Hylan Gel)	Ácido hialurónico no reticulado y un frasco de multivitaminas	REVITACARE, S.A.R.L. (Francia)		ERWA PRODUCTOS, S.L	LABORATORIOS FILORGA, S.L. hasta 02/10/2006

**IMPLANTES DE RELLENO UTILIZADOS CON FINALIDAD PLÁSTICA, RECONSTRUCTIVA Y ESTÉTICA CON MARCADO CE COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA**  
**(01/01/1995-01/09/2010)**  
**(\* Corrección de 13 de septiembre de 2010)**

Fecha de Comunicación de puesta en el mercado	Fecha del Case Comercial	Denominación Comercial	Composición	Fabricante	Fabricante anterior, en su caso	Empresa Comercializadora en España	Empresa Comercializadora Anterior, en su caso
26/07/2005		SCULPTRA	Acido poli-L-láctico, polímero sintético biocompatible y biodegradable de la familia de los alfa-hidroxiácidos.	DERMIK LABORATOIRES, (Estados Unidos)		SANOFI AVENTIS, S.A	AVENTIS PHARMA, S.A. hasta 6/07/05
22/03/2006		SKIN B	Acido hialurónico y aminoácidos (solución modeladora y de relleno).	ITALFARMACIA, S.r.l. (Italia)		REAL LASTING S.L	
22/03/2006		SKIN R	Acido hialurónico y aminoácidos (solución modeladora y de relleno).	ITALFARMACIA, S.r.l. (Italia)		REAL LASTING S.L	
28/07/2004		SKINGOLD	Filamento de oro puro de 24 kt y 99,99% de pureza entrelazado con un hilo multifilamento entrelazado de homopolímero de ác. Glicólico revestido de una mezcla de caprolactona épsilon y estearato cálcico.	LORCA MARÍN, S.A. (España)		LORCA MARÍN, S.A.	
28/07/2004		SKINGOLD PLUS	Filamento de oro puro de 24 kt y 99,99% de pureza entrelazado con un hilo multifilamento entrelazado de homopolímero de ác. Glicólico revestido de una mezcla de caprolactona épsilon y estearato cálcico.	LORCA MARÍN, S.A. (España)		LORCA MARÍN, S.A.	
05/11/2008		SKINLIFT	Hilo hialítico de Polipropileno Monofácul No absorbible	LORCA MARÍN, S.A. (España)		LORCA MARÍN, S.A.	
05/11/2008		SKINLIFT Plus	Hilo hialítico de Polidioxanona Absorbible	LORCA MARÍN, S.A. (España)		LORCA MARÍN, S.A.	
17/03/1998	30/12/2006	SOFTFORM	Politetrafluoretileno expandido (PTFEs)	INAMED CORPORATION (USA)	McGHAN MEDICAL CORP. (USA)	COLLAGEN AESTHETICS IBERICA, S.A	
01/07/2009		STYLAGE S STYLAGE M STYLAGE L STYLAGE XL STYLAGE LIPS STYLAGE HYDRO	Gel de Acido hialurónico reticulado de origen no animal	LABORATOIRE VIVACY (Francia)		MEDICAL SERVICE, S.A.	
27/01/2010		SUCCEEV ONE SUCCEEV TWO SUCCEEV THREE	Hialuronato sódico reticulado	HYAL INTERTRADE, S.A. (Suiza)		SANOFI AVENTIS, S.A	
16/03/2009		SUNMAX I-PLUS	Colágeno porcino entrecruzado	SUNMAX BIOTECHNOLOGY CO. LTD (Taiwan)		EURO-KLEE S.L.	
15/12/2005		SURGIDERM 18	Acido hialurónico reticulado de origen no animal	ALLERGAN(Francia)	CORNEAL (Francia)	ALLERGAN SAU	CORNEAL ESPAÑA, S.L. hasta 23/05/07
15/12/2005	15/06/2009	SURGIDERM 30 SURGIDERM 24XP SURGIDERM 30XP SURGIDERM 30HV SURGIDERM 30	Acido hialurónico reticulado de origen no animal	ALLERGAN(Francia)	CORNEAL (Francia)	ALLERGAN SAU	CORNEAL ESPAÑA, S.L. hasta 23/05/07
16/12/2009		SURGIDERM 24XP SURGIDERM 30XP	Acido hialurónico reticulado de origen no animal	ALLERGAN(Francia)		ALLERGAN SAU	
16/07/2007	15/06/2009	SURGILLIPS	Gel de Acido hialurónico reticulado de origen no animal	ALLERGAN(Francia)	CORNEAL (Francia)	ALLERGAN SAU	
16/07/2007		SURGILLIFT PLUS	Gel de Acido hialurónico reticulado de origen no animal	ALLERGAN(Francia)	CORNEAL (Francia)	ALLERGAN SAU	
12/06/2008		SURGISIL-Permalip TEOSYAL Kiss, TEOSYAL Global Action TEOSYAL Deep Lines TEOSYAL Ultradeep TEOSYAL Touch up	Elastómero de silicona sólida	SURGISIL (USA)		CRUVAL, S.L.	
27/02/2007	*	TEOSYAL Meso	Ácido hialurónico reticulado de origen no animal	TEOXANE, S.A. (Ginebra)		TECSA INSTRUMENTAL QUIRURGICO, S.L	SOCIEDAD ELECTROMÉDICA E INNOVACIÓN ELECTRONICS, S.L. hasta 18/04/08
27/02/2007	*	TEOSYAL First Lines	Ácido hialurónico reticulado de origen no animal	TEOXANE, S.A. (Ginebra)		TECSA INSTRUMENTAL QUIRURGICO, S.L	SOCIEDAD ELECTROMÉDICA E INNOVACIÓN ELECTRONICS, S.L. hasta 18/04/08
27/02/2007	*	TEOSYAL Ultimate	Ácido hialurónico reticulado de origen no animal	TEOXANE, S.A. (Ginebra)		TECSA INSTRUMENTAL QUIRURGICO, S.L	SOCIEDAD ELECTROMÉDICA E INNOVACIÓN ELECTRONICS, S.L. hasta 18/04/08



**IMPLANTES DE RELLENO UTILIZADOS CON FINALIDAD PLÁSTICA, RECONSTRUCTIVA Y ESTÉTICA CON MARCADO CE COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA**  
(01/01/1995-01/09/2010)  
(\*Corrección de 13 de septiembre de 2010)

Fecha de Comunicación de puesta en el mercado	Fecha del Cese Comercial	Denominación Comercial	Composición	Fabricante	Fabricante anterior, en su caso	Empresa Comercializadora en España	Empresa Comercializadora Anterior, en su caso
08/08/2008		VARIODERM Fine Line VARIODERM VARIODERM Plus VARIODERM Subdermal	Ácido hialurónico reticulado de origen no animal	ADODERM GmbH		E.L.M. SALUD Y BELLEZA, S.L.	
18/02/2002		VISCONTOUR	Hialuronato sódico	TRB CHEMEDICA AG (Alemania)		SANOPI AVENTIS, S.A	VEXENBEL S.A. hasta 1/7/04
11/02/2005		VISCONTOUR SERUM	Hidrogel de Hialuronato sódico	TRB CHEMEDICA AG (Alemania)		SANOPI AVENTIS, S.A	AVENTIS PHARMA S.A hasta 26/07/05
01/03/2006		VISAGEL	Ácido hialurónico reticulado de origen no animal	SURGICAL CONCEPTS GmbH (Alemania)		MEDIFORM TECNOLOGIAS	AVENTIS PHARMA S.A hasta 26/07/05
21/04/2009		X-HA3	Acido hialurónico	LABORATOIRES FILORGA S.A.S. (Francia)		EVOMED, S.L.	SURGIFORM S.L hasta el 9/02/06
07/03/2005		ZETAVISC L	Hialuronato sódico e hidrocorturo de lidocaina al 0,3%	HYALTECH Ltd. (UK)		ERWA PRODUCTOS, S.L	LABORATORIOS FILORGA, S.L. hasta 02/10/2006
20/12/1996		ZYDERM	Colágeno obtenido de cultivo de fibroblastos humanos	INAMED CORPORATION (USA)	McGHAN MEDICAL CORP. (USA) hasta 12/02/2004	ALLERGAN SAU	COLLAGEN AESTHETICS IBERICA, S.A. hasta el 21/09/2007
10/04/1997		ZYPLAST	Colágeno bovino	INAMED CORPORATION (USA)	McGHAN MEDICAL CORP. (USA) hasta 12/02/2004	ALLERGAN SAU	COLLAGEN AESTHETICS IBERICA, S.A. hasta el 21/09/2007

\*Corrección de 13 de septiembre de 2010: Todos los productos sanitarios Teosyal siguen comercializándose por Tecsma Instrumental Quirúrgico S.L.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

---

### **Anexo 2. Modelo de consentimiento informado**



Consentimiento Informado de Restylane ®, Restylane Perlane®, Restylane Touch® y/o Restylane Lipp® de  
D./Dña: \_\_\_\_\_

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL TRATAMIENTO CON  
RESTYLANE®, RESTYLANE PERLANE® , RESTYLANE TOUCH® Y/O RESTYLANE  
LIPP®**

CLINICA.....Nº HISTORIA .....

Don/Dña. .... de..... años de edad.  
(Nombre y dos apellidos del paciente)  
con domicilio en .....y D.N.I. nº .....

Don/Dña. .... de..... años de edad.  
(Nombre y dos apellidos del representante)  
con domicilio en .....y D.N.I. nº .....

en calidad de ..... de .....  
(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente)

**DECLARO**

Que el Dr/a.: \_\_\_\_\_ Nº de colegiado \_\_\_\_\_

(Nombre y dos apellidos del facultativo que proporciona la información) Me ha explicado que en mi caso es conveniente proceder al **tratamiento con:**

.....

**1.-** Se me ha explicado que Restylane® es un gel estéril de Ácido Hialurónico Estabilizado de Origen No Animal (NASHA), por ello es una sustancia biocompatible y biodegradable.

Restylane® es un producto de larga duración pero totalmente reabsorbible (no es permanente) y la duración del efecto es individual. Los tratamientos de retoque y mantenimiento ayudan a mantener el grado de corrección deseado. Habitualmente es entre seis meses y un año.

**2.-** Esta indicado para inyectarlo con una fina aguja en la piel y corregir líneas, arrugas y pliegues faciales, así como para aportar volumen a los tejidos faciales, hidratación y esculpido labial.

**3.-** En alguna ocasión este tratamiento requiere la utilización de anestesia tópica o loco-regional en la zona de la cara donde se va a infiltrar el Restylane®. El Medico me ha informado de los riesgos de este tipo de anestesia.

**4.-** Como ocurre con cualquier inyección, en el caso de estar tomando fármacos que reduzcan la coagulación como Aspirina, Antiinflamatorios no esteroideos, etc. debo informar a mi médico, pues corro mayor riesgo de presentar hematomas o hemorragias en los puntos de inyección. Igualmente, se me ha advertido que no debo exponer la zona tratada a calor intenso (como rayos UVA o sol) ni a frío extremo hasta que el enrojecimiento e inflamación hayan desaparecido. Tampoco debo realizar ningún tratamiento en la zona tratada (láser, depilaciones, peelings, etc) sin consultarlo con mi médico.

Se me ha advertido e informado que existe un rarísimo riesgo teórico de inyección accidental del producto en vaso sanguíneo, lo que podría producir oclusión vascular con las correspondientes consecuencias.

Asimismo, se me ha explicado que no se ha estudiado Restylane®. en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, por tanto debo avisar a mi médico en caso de encontrarme en estas situaciones.

He sido avisada de que, como en todo procedimiento de este tipo, existe riesgo de infección de la zona tratada.

Se me pregunta e informo sobre tratamientos anteriores con implantes permanentes, informándome que no se recomienda usar Restylane®. en zonas donde se haya colocado previamente un implante permanente.

Igualmente se me pregunta e informo de procesos latentes como es el caso del herpes virus, pues este tipo de tratamientos puede reactivarlos y se deberá hacer una correcta profilaxis en su caso.

5.- Comprendo que a pesar de la adecuada elección del tratamiento y de su correcta realización pueden presentarse efectos secundarios que se asocian con frecuencia a las inyecciones. Consisten en enrojecimiento, inflamación, dolor espontáneo o al tacto, hematoma o picor en la zona tratada. Suelen desaparecer espontáneamente en una o dos semanas.

Asimismo, se han observado en un pequeño número de pacientes que en ocasiones debido a una implantación demasiado superficial puede notarse acumulación del producto en forma de nódulos o movilidad local.

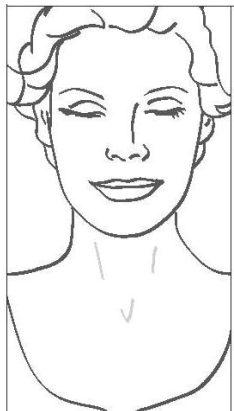
Se han descrito reacciones de hipersensibilidad en 1 de cada 10.000 tratamientos. Consisten en inflamación e induración de la zona del implante, a veces acompañado de edema de los tejidos adyacentes. También se han descrito enrojecimiento, dolor al tacto y en casos muy poco frecuentes formaciones acneiformes. Estas reacciones aparecen pocos días después del tratamiento o entre dos y seis semanas después. En la mayoría de los casos son leves o moderadas y autolimitadas, con duración media de dos semanas. En casos infrecuentes, estas reacciones persisten durante varios meses que suelen necesitar tratamiento.

6.- En mi caso particular, se ha considerado que este es el tratamiento más adecuado, aunque pueden existir otras alternativas que estarían indicadas en otro caso y que he tenido la oportunidad de comentar con el médico.

7.- He informado al medico de los todos datos de mi historia clinica como alergias, enfermedades o tratamientos que me he realizado. En mi caso las siguientes enfermedades pueden aumentar la frecuencia de efectos secundarios como:

.....  
.....

He comprendido las explicaciones que se han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.



<input type="checkbox"/> Frontales _____
<input type="checkbox"/> Glabellares _____
<input type="checkbox"/> Periorbitarias _____
<input type="checkbox"/> Nasogenianos _____
<input type="checkbox"/> Perfil labios _____
<input type="checkbox"/> Relleno labios _____
<input type="checkbox"/> Perilabiales _____
<input type="checkbox"/> Otras _____

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

Consentimiento Informado de Restylane®, Restylane Perlane®, Restylane Touch® y/o Restylane Lipp® de  
D./Dña: \_\_\_\_\_

Y en tales condiciones: **CONSIENTO**

Que se me realice **tratamiento con:** .....

En \_\_\_\_\_ a los \_\_\_\_\_ días de \_\_\_\_\_ de 2.....

Fdo.

El/la médico

El/la paciente

El/la representante legal

### REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Don/Dña. .... de..... años de edad.  
(Nombre y dos apellidos del paciente)

D.N.I. nº .....

Don/Dña. .... de..... años de edad.  
(Nombre y dos apellidos de representante)

D.N.I. nº .....en calidad de ..... (Representante legal, familiar o allegado)

de D/Dña .....(paciente).

Revoco el consentimiento prestado en esta fecha ....., y no deseo proseguir el tratamiento,  
que doy con esta fecha finalizado.

En ..... (Lugar y fecha)

Fdo: El/la Médico

Fdo: El Paciente

Fdo. El representante legal

# RADIESSE™

Para una imagen  
joven y natural

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

NOMBRE



## INFORMACIÓN DE CONTACTO

Sr. / Sra. / Srta.

Nombre

Apellidos

Dirección

Telf. de casa

Telf. de trabajo

Telf. móvil

Correo electrónico

Fecha de nacimiento

Ocupación

Enumere los procedimientos cosméticos faciales, tanto quirúrgicos como no quirúrgicos, a los que se ha sometido con anterioridad.

---



---



---

### Información optativa

Médico de familia

Dirección

Procedimientos cosméticos, quirúrgicos y no quirúrgicos, en los que está interesada(o).

---



---



---

Observaciones

---



---



---



## HISTORIA CLÍNICA

Es importante responder a las siguientes preguntas con la mayor exactitud posible.

Por favor, consulte con su médico si tiene alguna duda.

### ¿Ha tenido usted?:

Hipertensión

SÍ

NO



Enfermedad cardíaca



Diabetes



Problemas respiratorios



Problemas intestinales



Epilepsia



Alergias o reacciones anafilácticas (graves)



Glaucoma



Herpes simple facial



Anorexia nerviosa / Bulimia nerviosa



Operación quirúrgica de cualquier tipo



Trastornos psiquiátricos / depresión



En caso afirmativo, especificar

---



---

Dependencia a drogas / abuso de alcohol



En caso afirmativo, especificar

---



---

## HISTORIA CLÍNICA

Está usted:

Embarazada o en lactancia materna

Tomando esteroides, aspirina o anticoagulantes

(medicamentos para reducir la coagulación de la sangre)

Tomando otra clase de medicación

En caso afirmativo, especificar

SÍ NO

¿Tiene usted algún implante facial?

En caso afirmativo, especificar

¿Padece cualquier otro tipo de trastorno médico?

En caso afirmativo, especificar

Firma

Fecha

\* Con receta / sin receta

## CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

Se le solicita que firme una confirmación de que hemos hablado sobre la naturaleza de su condición, los procedimientos contemplados, la naturaleza general del tratamiento propuesto, la solicitud del tratamiento propuesto, las perspectivas de éxito y los posibles riesgos y beneficios de dicho tratamiento.

Se le solicita que firme una confirmación de que se le ha dado la oportunidad de plantear todas las preguntas que tenía y que se ha respondido a ellas de una manera satisfactoria. Pregunte acerca de todo lo que no comprenda y se lo explicaremos con gusto.

Se me ha explicado el procedimiento. También se me han explicado los métodos alternativos, así como las ventajas y las desventajas. Se me ha explicado que aunque se esperan obtener buenos resultados, la posibilidad y la naturaleza de las complicaciones no pueden preverse con exactitud y que, por consiguiente, no puede haber ninguna garantía, ya sea expresa o implícita, en cuanto al éxito u otros resultados del tratamiento. Soy consciente de que el aumento no es permanente, puesto que el material del implante se degradará con el transcurso del tiempo.

Los posibles riesgos de este tratamiento incluyen pero no se limitan a:

Resultados cosméticos deficientes, extrusión, infección, pliegues o líneas, posibilidad de tratamiento adicional, inflamación, formación de nódulos, reacción alérgica, aumentos inadecuados. Otros riesgos específicos, si los hubiera, asociados con mi condición médica son:

(incluya aquí los riesgos, si procede)

Por la presente autorizo al médico mencionado y/o al asociado o asistente de su elección a que utilice la inyección para aumento de tejidos, el producto Radiesse™ dermal filler, y a que realice cualquier otro procedimiento que a su juicio considere oportuno para mi bienestar.

(incluya el nombre (s) aquí)

Por la presente declaro que he leído (o me ha sido leído) y comprendo este consentimiento y comprendo la información que contiene. He tenido la oportunidad de hacer todas las preguntas acerca del tratamiento, entre ellas aquellas sobre los riesgos y opciones y declaro que todas mis preguntas acerca del procedimiento se han respondido de manera satisfactoria y que todos los espacios en blanco fueron rellenados antes de mi firma. ESTE FORMULARIO ES VÁLIDO HASTA QUE YO LO REVOQUE POR ESCRITO EN PARTE O EN SU TOTALIDAD.

Al rellenar el cuestionario médico, he respondido a las preguntas de mi historia clínica personales de forma completa y siempre dentro de mis mejores capacidades.

Nombre

Firma

Fecha

Lugar

## INFORMACIÓN SOBRE EL MÉDICO / CONSULTORIO



## CONSULTA

Fecha del tratamiento inicial

---

Zona tratada

---

Volumen usado (cc)

---

Notas de tratamiento

---

Firma del médico

Fecha

---

Coloque aquí la etiqueta adhesiva del producto.

Fecha del retoque

---

Zona tratada

---

Volumen usado (cc)

---

Notas de tratamiento

---

Firma del médico

Fecha

---

Coloque aquí la etiqueta adhesiva del producto.



**BIOFORM<sup>®</sup>**  
MEDICAL

**BioForm Medical Europe B.V.**

Apartado de correos 4070 | 4900 CB Oosterhout | Holanda  
Everdenberg 11 | 4902 Oosterhout de TT | Holanda  
Tel: 900 993193

Fax: +31 162 474 810  
Correo electrónico: infoeu@bioformmedical.com  
Sitio Web: www.radiesse.com

DCN-EU-0277-ES

# ATLÉAN

## **CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE PARA SER TRATADO CON ATLÉAN®**

Atléan® es un gel compuesto por Ácido Hialurónico y partículas de Fosfato Tricálcico que se inyecta en la piel provocando un efecto tensor que atenúa y/o elimina arrugas, líneas de expresión y cicatrices, ya que actúa estimulando la producción de colágeno en la piel.

Atléan®, se inyecta en la piel y es reabsorbido completamente por el organismo, por lo que los efectos no son permanentes aunque sí duraderos.

Es común que tras la aplicación de Atléan®, aparezcan algunas reacciones adversas leves y pasajeras debidas a la inyección. Estas reacciones incluyen rojeces, inflamación, dolor, picor o escozor, amoratamiento y sensibilidad en la zona donde se ha inyectado. Además la piel puede blanquearse si el médico le aplica la inyección en una zona muy superficial de la piel, pero desaparecerá espontáneamente. En ocasiones puede sentir pequeños bultitos debajo de la piel que desaparecerán en unos días, si eso sucediese puede realizar suaves masajes en la zona afectada que ayudarán a la desaparición de los mismos.

Mi médico me ha informado sobre cómo realizará el tratamiento, los efectos secundarios que puedo sufrir, así como de que según el área tratada, el tipo de piel y la técnica de inyección aplicada, el efecto del tratamiento con Atléan® puede durar alrededor de 12 meses, aunque en algunos casos la duración del efecto puede ser más corta o más larga. Un tratamiento de retoque a las 6 semanas, ayuda a mantener el grado de corrección o de tensado facial deseado. En caso de no realizarse, el efecto se reducirá y la duración del mismo se acortará.

La información concerniente a mí y a mi tratamiento con Atléan® puede ser guardada en una base de datos digital y en papel.

Entiendo que mi médico podría mostrar el uso de Atléan® a otros profesionales de la salud durante mi tratamiento.

He tenido la oportunidad de considerar esta información, hacer preguntas y ser contestado debidamente, además de responder a todas las preguntas relativas a mi historial medico, de la mejor manera posible, de acuerdo a mi conocimiento.

Doy mi consentimiento para ser tratado con Atléan®.

---

Nombre del Paciente

Fecha de Nacimiento

---

Firma del paciente

Fecha

**Anexo 3**

**Cuestionario para la elaboración de guías de práctica clínica en la utilización de implantes de relleno (fillers)**



### CUESTIONARIO PARA LA ELABORACIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN LA UTILIZACIÓN DE IMPLANTES DE RELLENO (Fillers)

1. Características y propiedades de los agentes químicos usados: ¿Cuáles de estas características deben reunir los implantes de relleno?

*(marque todas aquellas casillas que, en su criterio, deben ser siempre exigibles)*

- No sensibilidad a corto o largo plazo
- Completamente reabsorbibles
- No cancerígena
- No tóxico
- No migratorio
- Consistencia similar al tejido
- Efecto duradero
- Fácil de usar
- Que cumpla las expectativas del paciente
- Resultados consistentes y reproducibles
- Adaptable a los cambios fisiológicos

2. Recomendaciones para elegir un implante de relleno

*(marque todas aquellas casillas que, en su criterio, son imprescindibles)*

- Seguridad
- Evidencia científica
- Precio asequible
- Posibilidad de repetir resultado
- Duración
- Zona a tratar
- Edad del paciente
- Expectativas
- Conocimiento del material elegido
- Otros. Especificar \_\_\_\_\_

3. La presencia de implantes de relleno previos, contraindica una nueva aplicación si *(marque todas aquellas casillas correctas según su criterio)*

- Si el material previo es desconocido
- Si el material previo es permanente
- Si el material previo es permanente, sólo volvería a poner el mismo material
- No, si se inyecta en otra zona

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

4. ¿Qué efectos secundarios (EA) ha evidenciado usted en su práctica clínica y qué relación tienen con la utilización de un tipo de implante en concreto.

DESCRIPCIÓN DEL EFECTO ADVERSO	FRECUENCIA	RELACIÓN CON UN IMPLANTE CONCRETO	QUÉ PRODUCTO	ACCIÓN REALIZADA EN RELACIÓN CON EL IMPLANTE
HEMATOMA	<input type="checkbox"/> Frecuente (> 10%) <input type="checkbox"/> Ocasional (1-10%) <input type="checkbox"/> Excepcional (< 1%)	<input type="checkbox"/> Definitiva <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Posible <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> No Relacionado		<input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Corticoides <input type="checkbox"/> Otras (especificar) .....
ERITEMA	Frecuente (> 10%) <input type="checkbox"/> Ocasional (1-10%) <input type="checkbox"/> Excepcional (< 1%)	<input type="checkbox"/> Definitiva <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Posible <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> No Relacionado		<input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Corticoides <input type="checkbox"/> Otras (especificar) .....
EDEMA	<input type="checkbox"/> Frecuente (> 10%) <input type="checkbox"/> Ocasional (1-10%) <input type="checkbox"/> Excepcional (< 1%)	<input type="checkbox"/> Definitiva <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Posible <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> No Relacionado		<input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Corticoides <input type="checkbox"/> Otras (especificar) .....
GRANULOMA	<input type="checkbox"/> Frecuente (> 10%) <input type="checkbox"/> Ocasional (1-10%) <input type="checkbox"/> Excepcional (< 1%)	<input type="checkbox"/> Definitiva <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Posible <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> No Relacionado		<input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Corticoides <input type="checkbox"/> Otras (especificar) .....
INFECCIÓN	<input type="checkbox"/> Frecuente (> 10%) <input type="checkbox"/> Ocasional (1-10%) <input type="checkbox"/> Excepcional (< 1%)	<input type="checkbox"/> Definitiva <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Posible <input type="checkbox"/> Improbable <input type="checkbox"/> No Relacionado		<input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Corticoides <input type="checkbox"/> Otras (especificar) .....
RELACIONADOS CON POLIAQUILAMIDA	<input type="checkbox"/> Frecuente (> 10%) <input type="checkbox"/> Ocasional (1-10%) <input type="checkbox"/> Excepcional (< 1%)	<input type="checkbox"/> Definitiva <input type="checkbox"/> Probable <input type="checkbox"/> Posible	POLIAQUILAMIDA	<input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Corticoides <input type="checkbox"/> Otras (especificar) .....

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Si ha observado más EA de los ya descritos, por favor, indíquelos a continuación especificando el tipo de EA, la frecuencia con que los ha observado, su relación con el tipo de implante, tipo de producto y actuación realizada respecto al implante.

- 
- 
- 
- 
-

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### 5. ¿Qué material de relleno aconsejaría (A) y cuál desaconsejaría (D) para tratar estas zonas?

	Colágeno	Gel de agarosa	Ácido Hialurónico	Hidroxiapatita cálcica	Ácido poliláctico	Metacrilato	Poliacrilamida	Poliaquilamida	Otros materiales (especificar)
<b>Labios</b>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> .....
<b>Región periorcular</b>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> .....
<b>Corrección de ojeras</b>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> .....
<b>Pliegues naso-labial</b>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/>
<b>Comisura labial</b>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> .....
<b>Mandíbula</b>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> .....
<b>Línea horizontal de arrugas</b>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D .....
<b>Cejas</b>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> .....
<b>Lipoatrofia facial (SIDA /NO SIDA)</b>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> .....
<b>Pirámide nasal</b>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> .....
<b>Cicatrices deprimidas</b>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> .....
<b>Piel envejecida</b>	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> .....

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

6. ¿Qué material de relleno aconsejaría para su utilización en diferentes técnicas? (señale el/los materiales de relleno que utilizaría para cada técnica)

Rinomodelación	Revitalización facial	Corrección de volúmenes faciales	Corrección de volúmenes a nivel corporal	Rejuvenecimiento panfacial bioplastia	Reafirmación facial
Colágeno	Colágeno	Colágeno	Colágeno	Colágeno	Colágeno
Agarosa	Agarosa	Agarosa	Agarosa	Agarosa	Agarosa
Ácido Hialurónico	Ácido Hialurónico	Ácido Hialurónico	Ácido Hialurónico	Ácido Hialurónico	Ácido Hialurónico
Hidroxiapatita cálcica	Hidroxiapatit a cálcica	Hidroxiapatit a cálcica	Hidroxiapatit a cálcica	Hidroxiapatit a cálcica	
Ácido poliláctico	Ácido poliláctico	Ácido poliláctico	Ácido poliláctico	Ácido poliláctico	Ácido poliláctico
Metacrilato	Metacrilato	Metacrilato	Metacrilato	Metacrilato	Metacrilato
Poliacrilamida	Poliacrilamida	Poliacrilamida	Poliacrilamida	Poliacrilamida	Poliacrilamida
Otros materiales <i>especificar</i> .....	Otros materiales <i>especificar</i> .....	Otros materiales <i>especificar</i> .....	Otros materiales <i>especificar</i> .....	Otros materiales <i>especificar</i> .....	Otros materiales <i>especificar</i> .....

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### 7. ¿Qué material de relleno utilizaría?

(señale el/los materiales de relleno que utilizaría para cada técnica)

Pieles finas fototipos 1-3	Pieles grasas, gruesas	Pieles oscuras fototipos 5, 6	Hombres
Colágeno	Colágeno	Colágeno	Colágeno
Agarosa	Agarosa	Agarosa	Agarosa
Ácido Hialurónico	Ácido Hialurónico	Ácido Hialurónico	Ácido Hialurónico
Hidroxiapatita cálcica	Hidroxiapatita cálcica	Hidroxiapatita cálcica	Hidroxiapatita cálcica
Ácido poliláctico	Ácido poliláctico	Ácido poliláctico	Ácido poliláctico
Metacrilato	Metacrilato	Metacrilato	Metacrilato
Poliacrilamida	Poliacrilamida	Poliacrilamida	Poliacrilamida
Otros materiales especificar.....	Otros materiales especificar.....	Otros materiales especificar.....	Otros materiales especificar.....

### 8. ¿Qué clasificación utilizaría para evaluar el grado de envejecimiento? (por favor, marque sólo una de las siguientes opciones)

- Carruther
- Glogau
- Banfi
- Otra. Especificar \_\_\_\_\_

### 9. ¿Qué actuación debe seguirse tras la aparición de un efecto adverso o secundario? (marque todas aquellas casillas que, según su criterio, deben seguirse)

- Reportar al fabricante y/o distribuidor
- Comunicarlo al paciente
- Reportar a una sociedad científica
- Reportar a la AGEMED
- Reportar sólo los efectos adversos
- Otra. Especificar \_\_\_\_\_

### 10. En el tratamiento de granulomas producidos por materiales no reabsorbibles, no poliacrilamida, ¿cuál de estos procedimientos estaría indicado? (marque todas aquellas casillas que, según su criterio, estarían indicadas)

- Corticoides vía oral
- Corticoides intralesional
- Homeopatía
- Ablación por láser
- Antibióticos
- Radiofrecuencia
- Otros. Especificar \_\_\_\_\_

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

11. ¿Qué protocolo de actuación debe seguirse en la utilización de un implante de relleno *(marque todas aquellas casillas que, según su criterio, deben realizarse siempre)*

- Anamnesis
- Exploración
- Diagnóstico
- Propuesta de tratamiento
- Explicación de la técnica
- Consentimiento informado oral
- Consentimiento informado escrito
- Consentimiento confirmado con testigos
- Solicitud de consentimiento para fotografías
- Fotografías
- Presupuesto
- Desmaquillado

En su opinión, ¿hay algún método diagnóstico que nos ayude a seleccionar pacientes en los que estuvieran contraindicados los implantes de relleno? *(marque todas aquellas casillas que considere adecuadas)*

- Anamnesis
- Exploración física
- Análisis clínicos
- Otro. Especificar \_\_\_\_\_

12. ¿Solicita alguna analítica previa específica? *(marque sólo la casilla más frecuente en su práctica habitual)*

- Sí, siempre
- A veces. ¿En qué tipo de casos?:  
\_\_\_\_\_
- No, nunca

13. Si en la pregunta anterior ha contestado cualquiera de las dos primeras opciones, ¿qué tipo de analítica solicita? *(marque todas aquellas casillas que solicite habitualmente)*

- Hemograma
- Coagulación
- Bioquímica (sangre)
- Anticuerpos antitiroideos
- Otra Especificar \_\_\_\_\_

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### 14. Recomendaciones para la utilización del implante

(marque para cada ítem sí, no o a veces, según su criterio)

- |   |                          |    |                          |    |                          |         |
|---|--------------------------|----|--------------------------|----|--------------------------|---------|
| Debe limitarse a la zona y técnica indicada por el fabricante | <input type="checkbox"/> | Sí | <input type="checkbox"/> | No | <input type="checkbox"/> | A veces |
| Pone siempre anestesia tópica tipo EMLA                       | <input type="checkbox"/> | Sí | <input type="checkbox"/> | No | <input type="checkbox"/> | A veces |
| Utiliza anestesia troncular o locoregional                    | <input type="checkbox"/> | Sí | <input type="checkbox"/> | No | <input type="checkbox"/> | A veces |
| Utiliza frío como anestésico                                  | <input type="checkbox"/> | Sí | <input type="checkbox"/> | No | <input type="checkbox"/> | A veces |
| Utiliza antisépticos tipo clorhexidina                        | <input type="checkbox"/> | Sí | <input type="checkbox"/> | No | <input type="checkbox"/> | A veces |
| Utiliza otros antisépticos                                    | <input type="checkbox"/> | Sí | <input type="checkbox"/> | No | <input type="checkbox"/> | A veces |
- Por favor, especifique cuáles \_\_\_\_\_

### 15. Recomendaciones post-implante

(marque sólo la casilla que considere recomendable)

#### A. Debe recomendarse masajear la zona

- Siempre
- En algunos casos. Especifique cuáles \_\_\_\_\_
- Nunca

#### B. Según su criterio ¿deben utilizarse de forma profiláctica antibióticos vía oral? (marque sólo la casilla que considere recomendable)

- Siempre
- En algunos casos. Especifique cuáles \_\_\_\_\_
- Nunca

#### C. Si en la pregunta anterior ha contestado cualquiera de las dos primeras opciones, ¿qué tipo de antibióticos utiliza habitualmente?

\_\_\_\_\_

### 16. ¿Cuáles son las recomendaciones que indica a sus pacientes en su domicilio? (marque todas aquellas casillas que recomiende habitualmente)

- Masajear la zona
- No tocar el implante
- No exponerse al calor intenso (sauna...)
- No exponerse a cambios bruscos de temperatura
- No utilizar cosméticos irritantes
- Utilizar protección solar
- No hacer ejercicio físico intenso en las 48 horas siguientes

### 17. ¿Qué debe exigirse para la puesta en el mercado de un nuevo implante de relleno? (marque todas aquellas casillas que considere exigibles)

- Estudios previos de seguridad de al menos 1 año de seguimiento
- Estudios previos de seguridad de al menos 3 años de seguimiento
- Estudios previos en humanos
- Marcajes CE
- Registros AGEMED

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

---

**Anexo 4**  
**Cuestionario sobre observación de efectos adversos moderados o graves**



## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Si en alguno de sus pacientes ha observado Efectos Adversos moderados, graves o con una duración igual o superior a 6 semanas, por favor, cumplimente el siguiente cuestionario utilizando una columna para cada uno de los pacientes en las circunstancias descritas.

*(Añada tantas hojas como le sea necesario para cumplimentar los datos de todos sus pacientes en esta situación)*

DATOS DEL PACIENTE	Paciente Nº 1	Paciente Nº 2	Paciente Nº 3
Sexo del paciente <i>M: Masculino</i> <i>F: Femenino</i>			
Edad del paciente en el momento del implante <i>(Especificar)</i>			
Antecedentes personales de interés <i>(Especificar)</i>			
Presencia de anticuerpos antitiroideos <i>Sí</i> <i>No</i>			
Otros anticuerpos <i>Sí</i> <i>No</i>			
Qué tipo de anticuerpos <i>(Especificar)</i>			
Tipo de Efecto Adverso observado <i>(Especificar)</i>			
Tiempo de latencia del EA (meses) <i>(Especificar)</i>			
Tratamiento frente al EA <i>(Especificar)</i>			
Evolución del EA <i>Resuelto</i> <i>No Resuelto</i> <i>Con secuelas ¿Cuáles?</i>			
Tipo de material de relleno: <i>Reabsorbible</i> <i>No Reabsorbible</i>			
Marca comercial del material de relleno: <i>(Especificar)</i>			
Zona de aplicación del material de relleno <i>(Especificar)</i>			
¿El paciente ha sido tratado anteriormente con ácido hialurónico? <i>Sí</i> <i>No</i>			
¿En qué zona? <i>En la misma zona</i> <i>En distinta zona</i>			
¿El paciente ha sido tratado anteriormente con otros productos? <i>Sí</i> <i>No</i>			
¿Con qué producto? <i>(Especificar)</i>			
¿En qué zona? <i>En la misma zona</i> <i>En distinta zona</i>			
Otras observaciones			



**Anexo 5**  
**Resultados del cuestionario para la elaboración de guías de práctica clínica en la utilización de implantes de relleno**



## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### Características y propiedades de los agentes químicos usados

Características y propiedades		N	%
No sensibilidad a corto plazo	No	14	6,9
	Sí	189	93,1
Completamente reabsorbibles	No	55	27,1
	Sí	148	72,9
No cancerígeno	No	4	2,0
	Sí	199	98,0
No tóxico	No	5	2,5
	Sí	198	97,5
No migratorio	No	6	3,0
	Sí	197	97,0
Consistencia similar al tejido	No	43	21,2
	Sí	160	78,8
Efecto duradero	No	28	13,8
	Sí	175	86,2
Fácil de usar	No	32	15,8
	Sí	171	84,2
Cumplir expectativas del paciente	No	30	14,8
	Sí	173	85,2
Resultados consistentes y reproducibles	No	18	8,9
	Sí	185	91,1
Adaptable a cambios fisiológicos	No	25	12,3
	Sí	178	87,7

Tabla 5.1. Características y propiedades de los agentes químicos usados

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### Recomendaciones para elegir un implante de relleno

Recomendaciones		N	%
Seguridad	No	3	1,5
	Sí	200	98,5
Evidencia científica	No	7	3,4
	Sí	196	96,6
Precio asequible	No	60	29,6
	Sí	143	70,4
Posibilidad de repetir el resultado	No	37	18,2
	Sí	166	81,8
Duración	No	31	15,3
	Sí	172	84,7
Zona a tratar	No	45	22,2
	Sí	158	77,8
Edad del paciente	No	64	31,5
	Sí	139	68,5
Expectativas	No	46	22,7
	Sí	157	77,3
Conocimiento del material elegido	No	14	6,9
	Sí	189	93,1
Otros	No	195	96,1
	Sí	8	3,9
<b>Especificar "Otros"</b>			
No Especificado		4	2,0
Técnica correcta según producto		1	0,5
Respaldo científico de la empresa que comercializa		1	0,5
Registro de entidades sanitarias		1	0,5
Trazabilidad del implante		1	0,5

Tabla 5.2. Recomendaciones para elegir un implante de relleno

### Contraindicaciones de nueva aplicación

		N	%
Es desconocido	No	15	7,4
	Sí	188	92,6
Es permanente	No	63	31,0
	Sí	140	69,0
Es permanente, sólo volvería a poner el mismo material	No	99	48,8
	Sí	104	51,2
No, si se inyecta en otra zona	No	55	27,1
	Sí	148	72,9

Tabla 5.3. Contraindicaciones de nueva aplicación por la presencia de implantes de relleno previos

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### Materiales de relleno aconsejados y desaconsejados para tratar diferentes zonas

MATERIALES ACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	p
Ácido Hialurónico	83,3	96,1	69,8	< 0.001
Colágeno	21,8	41,6	1,0	< 0.001
Agarosa	6,1	11,9	0,0	< 0.001
Poliacrilamida	5,6	10,9	0,0	< 0.001
Metacrilato	2,5	4,0	1,0	0.369
Hidroxiapatita cálcica	1,0	2,0	0,0	0.498
Ácido poliláctico	0,0	0,0	0,0	-----
Poliaquilamida	0,0	0,0	0,0	-----

Tabla 5.4: *Materiales de relleno aconsejados para tratar labios*

MATERIALES DESACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	p
Metacrilato	68,0	42,6	94,8	< 0.001
Poliaquilamida	24,9	45,5	3,1	< 0.001
Hidroxiapatita cálcica	23,4	42,6	3,1	< 0.001
Ácido poliláctico	22,3	42,6	1,0	< 0.001
Poliacrilamida	22,3	40,6	3,1	< 0.001
Agarosa	12,2	21,8	2,1	< 0.001
Colágeno	9,6	16,8	2,1	< 0.001
Ácido Hialurónico	0,5	1,0	0,0	1.000

Tabla 5.5: *Materiales de relleno desaconsejados para tratar labios*

MATERIALES ACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	p
Ácido Hialurónico	90,4	83,2	97,9	< 0.001
Colágeno	20,8	38,6	2,1	< 0.001
Agarosa	8,6	16,8	0,0	< 0.001
Ácido poliláctico	6,6	12,9	0,0	< 0.001
Hidroxiapatita cálcica	3,0	5,9	0,0	0.029
Metacrilato	1,5	2,0	1,0	1.000
Poliacrilamida	1,0	2,0	0,0	0.498
Poliaquilamida	0,5	1,0	0,0	1.000

Tabla 5.6: *Materiales de relleno aconsejados para tratar la región periocular*

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

MATERIALES DESACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	p
Metacrilato	69,0	44,6	94,8	< 0.001
Poliaquilamida	24,4	44,6	3,1	< 0.001
Poliacrilamida	23,9	43,6	3,1	< 0.001
Hidroxiapatita cálcica	19,8	36,6	2,1	< 0.001
Ácido poliláctico	15,7	30,7	0,0	< 0.001
Agarosa	9,1	16,8	1,0	< 0.001
Colágeno	8,6	15,8	1,0	< 0.001
Ácido Hialurónico	2,5	5,0	0,0	0.060

Tabla 5.7. *Materiales de relleno desaconsejados para tratar la región periocular*

MATERIALES ACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	p
Ácido Hialurónico	44,7	76,2	11,5	< 0.001
Colágeno	16,2	30,7	1,0	< 0.001
Ácido poliláctico	9,6	17,8	1,0	< 0.001
Hidroxiapatita cálcica	8,1	15,8	0,0	< 0.001
Agarosa	3,6	6,9	0,0	0.014
Metacrilato	1,0	1,0	1,0	1.000
Poliacrilamida	0,5	1,0	0,0	1.000
Poliaquilamida	0,0	0,0	0,0	-----

Tabla 5.8. *Materiales de relleno aconsejados para tratar la corrección de ojeras*

MATERIALES DESACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	p
Metacrilato	24,4	44,6	3,1	< 0.001
Poliaquilamida	24,4	44,6	3,1	< 0.001
Poliacrilamida	23,4	42,6	3,1	< 0.001
Hidroxiapatita cálcica	15,2	27,7	2,1	< 0.001
Ácido poliláctico	13,7	26,7	0,0	< 0.001
Agarosa	13,7	25,7	1,0	< 0.001
Colágeno	9,1	16,8	1,0	< 0.001
Ácido Hialurónico	4,6	8,9	0,0	0.003

Tabla 5.9. *Materiales de relleno desaconsejados para tratar la corrección de ojeras*

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

MATERIALES ACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	p
Ácido Hialurónico	95,9	92,1	100,0	0.007
Hidroxiapatita cálcica	26,9	50,5	2,1	< 0.001
Colágeno	21,3	39,6	2,1	< 0.001
Ácido poliláctico	14,7	27,7	1,0	< 0.001
Agarosa	10,2	19,8	0,0	< 0.001
Poliacrilamida	6,1	11,9	0,0	< 0.001
Metacrilato	5,1	8,9	1,0	0.019
Poliaquilamida	1,0	2,0	0,0	0.498

Tabla 5.10. Materiales de relleno aconsejados para tratar los pliegues naso-labiales

MATERIALES DESACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	p
Poliaquilamida	22,8	41,6	3,1	< 0.001
Poliacrilamida	20,3	36,6	3,1	< 0.001
Metacrilato	19,3	34,7	3,1	< 0.001
Ácido poliláctico	8,6	16,8	0,0	< 0.001
Agarosa	8,1	14,9	1,0	< 0.001
Colágeno	6,6	12,9	0,0	< 0.001
Hidroxiapatita cálcica	5,6	9,9	1,0	0.010
Ácido Hialurónico	0,5	1,0	0,0	1.000

Tabla 5.11. Materiales de relleno desaconsejados para tratar los pliegues naso-labiales

MATERIALES ACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	p
Ácido Hialurónico	69,5	91,1	46,9	< 0.001
Metacrilato	27,9	4,0	53,1	< 0.001
Colágeno	18,8	35,6	1,0	< 0.001
Hidroxiapatita cálcica	15,7	29,7	1,0	< 0.001
Ácido poliláctico	14,7	27,7	1,0	< 0.001
Agarosa	8,6	16,8	0,0	< 0.001
Poliacrilamida	4,1	7,9	0,0	0.007
Poliaquilamida	0,5	1,0	0,0	1.000

Tabla 5.12. Materiales de relleno aconsejados para tratar la comisura labial

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

MATERIALES DESACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	p
Poliaquilamida	23,9	43,6	3,1	< 0.001
Metacrilato	21,8	39,6	3,1	< 0.001
Poliacrilamida	21,8	39,6	3,1	< 0.001
Hidroxiapatita cálcica	11,2	19,8	2,1	< 0.001
Ácido poliláctico	9,1	17,8	0,0	< 0.001
Agarosa	9,1	16,8	1,0	< 0.001
Colágeno	7,1	12,9	1,0	0.001
Ácido Hialurónico	0,5	1,0	0,0	1.000

Tabla 5.13. Materiales de relleno desaconsejados para tratar la comisura labial

MATERIALES ACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	p
Metacrilato	52,8	13,9	93,8	< 0.001
Ácido Hialurónico	41,6	77,2	4,2	< 0.001
Hidroxiapatita cálcica	25,9	48,5	2,1	< 0.001
Ácido poliláctico	20,8	38,6	2,1	< 0.001
Colágeno	11,7	21,8	1,0	< 0.001
Agarosa	7,1	13,9	0,0	< 0.001
Poliacrilamida	7,1	13,9	0,0	< 0.001
Poliaquilamida	1,0	2,0	0,0	0.498

Tabla 5.14. Materiales de relleno aconsejados para tratar la mandíbula

MATERIALES DESACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamerica	p
Poliaquilamida	22,8	41,6	3,1	< 0.001
Metacrilato	18,3	32,7	3,1	< 0.001
Poliacrilamida	17,8	31,7	3,1	< 0.001
Colágeno	10,7	19,8	1,0	< 0.001
Agarosa	10,7	19,8	1,0	< 0.001
Hidroxiapatita cálcica	6,1	10,9	1,0	0.005
Ácido poliláctico	5,1	9,9	0,0	0.002
Ácido Hialurónico	1,5	3,0	0,0	0.247

Tabla 5.15. Materiales de relleno desaconsejados para tratar la mandíbula

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

MATERIALES ACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	p
Ácido Hialurónico	81,7	72,3	91,7	< 0.001
Colágeno	12,2	21,8	2,1	< 0.001
Ácido poliláctico	7,1	7,9	6,3	0.785
Agarosa	6,6	12,9	0,0	< 0.001
Hidroxiapatita cálcica	4,6	7,9	1,0	0.035
Metacrilato	0,0	0,0	0,0	-----
Poliacrilamida	0,0	0,0	0,0	-----
Poliaquilamida	0,0	0,0	0,0	-----

Tabla 5.16. Materiales de relleno aconsejados para tratar la línea horizontal de arrugas

MATERIALES DESACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	p
Poliaquilamida	21,8	39,6	3,1	< 0.001
Metacrilato	21,3	38,6	3,1	< 0.001
Poliacrilamida	21,3	38,6	3,1	< 0.001
Hidroxiapatita cálcica	16,8	30,7	2,1	< 0.001
Ácido poliláctico	15,7	30,7	0,0	< 0.001
Colágeno	10,2	19,8	0,0	< 0.001
Agarosa	10,2	18,8	1,0	< 0.001
Ácido Hialurónico	1,5	3,0	0,0	0.247

Tabla 5.17. Materiales de relleno desaconsejados para tratar la línea horizontal de arrugas

MATERIALES ACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	p
Ácido Hialurónico	35,5	65,3	4,2	< 0.001
Colágeno	11,7	21,8	1,0	< 0.001
Hidroxiapatita cálcica	8,6	16,8	0,0	< 0.001
Ácido poliláctico	4,6	8,9	0,0	0.003
Agarosa	3,6	6,9	0,0	0.014
Poliacrilamida	1,0	2,0	0,0	0.498
Metacrilato	0,5	1,0	0,0	1.000
Poliaquilamida	0,5	1,0	0,0	1.000

Tabla 5.18. Materiales de relleno aconsejados para tratar las cejas

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

MATERIALES DESACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	p
Metacrilato	21,8	39,6	3,1	< 0.001
Poliaquilamida	21,8	39,6	3,1	< 0.001
Poliacrilamida	21,3	38,6	3,1	< 0.001
Hidroxiapatita cálcica	14,7	26,7	2,1	< 0.001
Ácido poliláctico	14,2	27,7	0,0	< 0.001
Agarosa	12,2	22,8	1,0	< 0.001
Colágeno	9,1	16,8	1,0	< 0.001
Ácido Hialurónico	3,0	5,9	0,0	0.029

Tabla 5.19. Materiales de relleno desaconsejados para tratar las cejas

MATERIALES ACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	P
Metacrilato	52,3	11,9	94,8	< 0.001
Ácido poliláctico	32,5	61,4	2,1	< 0.001
Ácido Hialurónico	29,4	53,5	4,2	< 0.001
Hidroxiapatita cálcica	20,8	39,6	1,0	< 0.001
Poliacrilamida	8,6	16,8	0,0	< 0.001
Colágeno	7,6	13,9	1,0	0.001
Poliaquilamida	4,6	8,9	0,0	0.003
Agarosa	3,6	6,9	0,0	0.014

Tabla 5.20. Materiales de relleno aconsejados para tratar la lipoatrofia

MATERIALES DESACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	P
Poliaquilamida	21,3	38,6	3,1	< 0.001
Metacrilato	17,8	31,7	3,1	< 0.001
Poliacrilamida	17,3	30,7	3,1	< 0.001
Colágeno	13,2	24,8	1,0	< 0.001
Agarosa	12,2	22,8	1,0	< 0.001
Ácido Hialurónico	7,1	13,9	0,0	< 0.001
Hidroxiapatita cálcica	5,1	7,9	2,1	0.102
Ácido poliláctico	2,5	5,0	0,0	0.060

Tabla 5.21. Materiales de relleno desaconsejados para tratar la lipoatrofia

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

MATERIALES ACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	P
Metacrilato	50,3	8,9	93,8	< 0.001
Ácido Hialurónico	39,1	71,3	5,2	< 0.001
Hidroxiapatita cálcica	21,8	40,6	2,1	< 0.001
Colágeno	10,2	18,8	1,0	< 0.001
Poliacrilamida	3,6	6,9	0,0	0.014
Ácido poliláctico	3,0	5,9	0,0	0.029
Agarosa	1,5	3,0	0,0	0.247
Poliaquilamida	0,0	0,0	0,0	-----

Tabla 5.22. Materiales de relleno aconsejados para tratar la pirámide nasal

MATERIALES DESACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	P
Poliaquilamida	22,3	40,6	3,1	< 0.001
Poliacrilamida	19,3	34,7	3,1	< 0.001
Metacrilato	18,3	32,7	3,1	< 0.001
Ácido poliláctico	16,2	30,7	1,0	< 0.001
Agarosa	14,2	26,7	1,0	< 0.001
Colágeno	11,2	20,8	1,0	< 0.001
Hidroxiapatita cálcica	7,6	13,9	1,0	< 0.001
Ácido Hialurónico	1,5	3,0	0,0	0.247

Tabla 5.23. Materiales de relleno desaconsejados para tratar la pirámide nasal

MATERIALES ACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	P
Ácido Hialurónico	91,4	86,1	96,9	0.010
Hidroxiapatita cálcica	14,7	27,7	1,0	< 0.001
Colágeno	14,2	27,7	0,0	< 0.001
Ácido poliláctico	12,7	24,8	0,0	< 0.001
Agarosa	5,1	9,9	0,0	0.002
Poliacrilamida	3,6	6,9	0,0	0.014
Metacrilato	3,0	5,0	1,0	0.212
Poliaquilamida	0,5	0,0	1,0	0.487

Tabla 5.24. Materiales de relleno aconsejados para tratar las cicatrices deprimidas

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

MATERIALES DESACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	P
Poliaquilamida	23,4	43,6	2,1	< 0.001
Poliacrilamida	20,8	37,6	3,1	< 0.001
Metacrilato	20,3	36,6	3,1	< 0.001
Agarosa	12,7	23,8	1,0	< 0.001
Colágeno	10,7	18,8	2,1	< 0.001
Hidroxiapatita cálcica	8,6	14,9	2,1	0.002
Ácido poliláctico	8,1	15,8	0,0	< 0.001
Ácido Hialurónico	0,5	1,0	0,0	1.000

Tabla 5.25. *Materiales de relleno desaconsejados para tratar las cicatrices deprimidas*

MATERIALES ACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	P
Ácido Hialurónico	77,2	85,1	68,8	0.007
Ácido poliláctico	22,8	43,6	1,0	< 0.001
Colágeno	13,7	25,7	1,0	< 0.001
Hidroxiapatita cálcica	9,1	16,8	1,0	< 0.001
Agarosa	8,6	15,8	1,0	< 0.001
Metacrilato	1,0	2,0	0,0	0.498
Poliacrilamida	0,5	1,0	0,0	1.000
Poliaquilamida	0,5	1,0	0,0	1.000

Tabla 5.26. *Materiales de relleno aconsejados para tratar la piel envejecida*

MATERIALES DESACONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	P
Poliaquilamida	23,9	43,6	3,1	< 0.001
Metacrilato	22,3	40,6	3,1	< 0.001
Poliacrilamida	22,3	40,6	3,1	< 0.001
Hidroxiapatita cálcica	13,7	24,8	2,1	< 0.001
Colágeno	9,6	17,8	1,0	< 0.001
Agarosa	9,6	17,8	1,0	< 0.001
Ácido poliláctico	6,1	11,9	0,0	< 0.001
Ácido Hialurónico	1,0	2,0	0,0	0.498

Tabla 5.27. *Materiales de relleno desaconsejados para tratar la piel envejecida*

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

**Materiales aconsejados para distintas técnicas**

**Tabla 5.28.**

	MATERIALES A CONSEJADOS	TOTAL	Europa	Latinoamérica	P
Rinomodulación	Metacrilato	52,1	12,2	92,7	< 0.001
	Ácido Hialurónico	34,0	62,2	5,2	< 0.001
	Hidroxiapatita cálcica	23,7	45,9	1,0	< 0.001
	Colágeno	6,2	12,2	0,0	< 0.001
	Poliacrilamida	4,6	9,2	0,0	0.003
	Ácido poliláctico	2,1	4,1	0,0	0.121
	Agarosa	0,0	0,0	0,0	-----
	Poliaquilamida	0,0	0,0	0,0	-----
Revitalización facial	Ácido Hialurónico	61,9	93,9	29,2	< 0.001
	Ácido poliláctico	14,4	28,6	0,0	< 0.001
	Colágeno	8,2	15,3	1,0	< 0.001
	Hidroxiapatita cálcica	6,2	11,2	1,0	0.005
	Agarosa	3,1	6,1	0,0	0.029
	Metacrilato	0,0	0,0	0,0	-----
	Poliacrilamida	0,0	0,0	0,0	-----
	Poliaquilamida	0,0	0,0	0,0	-----
Corrección de volúmenes faciales	Metacrilato	49,7	8,1	92,7	< 0.001
	Ácido Hialurónico	43,1	78,8	6,3	< 0.001
	Hidroxiapatita cálcica	23,1	44,4	1,0	< 0.001
	Ácido poliláctico	22,1	42,4	1,0	< 0.001
	Colágeno	7,7	14,1	1,0	0.001
	Poliacrilamida	4,6	9,1	0,0	0.003
	Agarosa	4,1	8,1	0,0	0.007
	Poliaquilamida	0,5	1,0	0,0	1.000
Corrección de volúmenes a nivel corporal	Ácido Hialurónico	41,2	76,5	5,2	< 0.001
	Metacrilato	37,6	6,1	69,8	< 0.001
	Hidroxiapatita cálcica	6,7	12,2	1,0	0.003
	Ácido poliláctico	6,7	12,2	1,0	0.003
	Poliacrilamida	4,6	9,2	0,0	0.003
	Colágeno	3,1	6,1	0,0	0.029
	Agarosa	1,5	3,1	0,0	0.246
	Poliaquilamida	0,0	0,0	0,0	-----
Rejuvenecimiento perifacial bioplastia	Metacrilato	51,0	11,2	91,7	< 0.001
	Ácido Hialurónico	42,3	78,6	5,2	< 0.001
	Hidroxiapatita cálcica	16,0	31,6	0,0	< 0.001
	Ácido poliláctico	11,9	23,5	0,0	< 0.001
	Colágeno	8,2	15,3	1,0	< 0.001
	Agarosa	4,1	8,2	0,0	0.007
	Poliacrilamida	1,0	2,0	0,0	0.497
	Poliaquilamida	0,0	0,0	0,0	-----
Reafirmación facial	Ácido Hialurónico	57,7	64,3	51,0	0.081
	Ácido poliláctico	28,9	56,1	1,0	< 0.001
	Colágeno	8,2	15,3	1,0	< 0.001
	Hidroxiapatita cálcica	8,2	15,3	1,0	< 0.001
	Metacrilato	4,6	0,0	9,4	0.001
	Agarosa	3,6	7,1	0,0	0.014
	Poliacrilamida	0,0	0,0	0,0	-----
	Poliaquilamida	0,0	0,0	0,0	-----

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### Efectos adversos (EA) evidenciados en la práctica clínica. Frecuencia de aparición, causalidad y actuación

#### • Hematomas

Aparición de hematomas	N	%
No	8	5,0
Sí	153	95,0
No contesta	42	
Total	203	

Tabla 5.29.  
Porcentaje de encuestados que ha observado hematomas en su práctica clínica

Frecuencia de aparición	N	%
Frecuente (> 10%)	31	20,7
Ocasional (1-10%)	114	76,0
Excepcional (< 1%)	5	3,3
No contesta	3	
Total	153	

Tabla 5.30.  
Frecuencia de aparición de hematomas (calculado sobre el porcentaje de encuestados que han observado este EA)

Relación de causalidad	N	%
No (No Relacionado o improbable)	34	24,1
Sí (Definitiva, probable o posible)	107	75,9
No contesta	12	
Total	153	

Tabla 5.31.  
Relación de causalidad entre la aparición de hematomas y el material utilizado (calculado sobre el porcentaje de encuestados que han este EA)

Material de relleno relacionado con la aparición de hematomas	Porcentaje
Ác. Hialurónico	8,8
Ác. Poliláctico	2,0
Colágeno	1,0
Hidroxiapatita cálcica	2,9
Poliacrilamida	1,0
Todos los materiales	89,2

Tabla 5.32.  
Material de relleno relacionado con la aparición de hematomas

*Nota: la suma de los porcentajes es superior al 100% porque algunos encuestados afirman la existencia de relaciones causales con más de un producto*

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Acciones realizadas	Porcentaje
No realiza acción alguna	83,3
Corticoides	0,7
Otras acciones:	
Antiinflamatorios y/o Antitrombóticos *	12,3
Frío	2,9
Amchafibrin	0,7
Angiogel	0,7
Drenaje	0,7
Presión	0,7
Protección solar	1,4

Tabla 5.33. Acción realizada frente al hematoma\*: Arnica, Thrombocid, vitamina K, heparinoides,...

Nota: la suma de los porcentajes es superior al 100% porque algunos encuestados realizan más de una acción

### • Eritemas

Aparición de eritemas	N	%
No	6	3,3
Sí	178	96,7
No contesta	19	
Total	203	

Tabla 5.34. Porcentaje de encuestados que ha observado eritemas en su práctica clínica

Frecuencia de aparición	N	%
Frecuente (> 10%)	23	14,1
Ocasional (1-10%)	118	72,4
Excepcional (< 1%)	22	13,5
No contesta	15	
Total	178	

Tabla 5.35. Frecuencia de aparición de eritemas (calculado sobre el porcentaje de encuestados que han observado este EA)

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Relación de causalidad	N	%
No (No Relacionado o improbable)	21	15,3
Sí (Definitiva, probable o posible)	116	84,7
No contesta	41	
Total	178	

Tabla 5.36. Relación de causalidad entre la aparición de eritemas y el material utilizado (calculado sobre el porcentaje de encuestados que han observado este EA)

Material de relleno relacionado con la aparición de hematomas	Porcentaje
Ác. Hialurónico	14,0
Ác. Poliláctico	3,0
Colágeno	1,0
Hidroxiapatita cálcica	4,0
Poliacrilamida	1,0
Todos los materiales	81,0

Tabla 5.37. Material de relleno relacionado con la aparición de eritemas

Nota: la suma de los porcentajes es superior al 100% porque algunos encuestados afirman la existencia de relaciones causales con más de un producto

Acciones realizadas	Porcentaje
No realiza acción alguna	71,8
Corticoides	12,8
Otras acciones:	
Antiinflamatorios y/o Antitrombóticos *	4,3
Frío	4,9
Hidratación	2,5
Láser / IPL	1,8
Antibióticos	0,6
Antihistamínicos / Antialérgicos	1,2
Pomadas antirojeces	0,6
Aloe vera	0,6
Mascarillas	1,8
Maquillaje	0,6

Tabla 5.38. Acción realizada frente al eritema \*: Arnica, Thrombocid, vitamina K, heparinoides,...

Nota: la suma de los porcentajes es superior al 100% porque algunos encuestados realizan más de una acción.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### • Edema

Aparición de edemas	N	%
No	9	5,7
Sí	148	94,3
No contesta	46	
Total	203	

Tabla 5.39. Porcentaje de encuestados que ha observado edema en su práctica clínica

Frecuencia de aparición	N	%
Frecuente (> 10%)	111	76,0
Ocasional (1-10%)	22	15,1
Excepcional (< 1%)	13	8,9
No contesta	2	
Total	148	

Tabla 5.40. Frecuencia de aparición de edema (calculado sobre el porcentaje de encuestados que han observado este EA)

Relación de causalidad	N	%
No (No Relacionado o improbable)	11	8,1
Sí (Definitiva, probable o posible)	125	91,9
No contesta	12	
Total	148	

Tabla 5.41. Relación de causalidad entre la aparición de edema y el material Utilizado (calculado sobre el porcentaje de encuestados que han observado este EA)

Material de relleno relacionado con la aparición de hematomas	Porcentaje
Ác. Hialurónico	20,4
Ác. Poliláctico	1,8
Colágeno	0,9
Hidroxiapatita cálcica	1,8
Metacrilato	77,9

Tabla 5.42. Material de relleno relacionado con la aparición de edema

Nota: la suma de los porcentajes es superior al 100% porque algunos encuestados afirman la existencia de relaciones causales con más de un producto.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Acciones realizadas	Porcentaje
No realiza acción alguna	18,0
Corticoides	69,9
Otras acciones:	
AINES	6,0
Antiinflamatorios y/o Antitrombóticos *	2,3
Frío	5,3
Homeopatía	0,8
Drenaje	0,8
Antihistamínicos	0,8

Tabla 5.43. Acción realizada frente al edema \*: Arnica, Thrombocid, vitamina K, heparinoides,...

Nota: la suma de los porcentajes es superior al 100% porque algunos encuestados realizan más de una acción.

### • Granuloma

Aparición de granulomas	N	%
No	13	6.8
Sí	178	93.2
No contesta	12	
Total	203	

Tabla 5.44. Porcentaje de encuestados que ha observado granulomas en su práctica clínica

Frecuencia de aparición	N	%
Frecuente (> 10%)	2	1.2
Ocasional (1-10%)	106	65.8
Excepcional (< 1%)	53	32.9
No contesta	17	
Total	178	

Tabla 5.45. Frecuencia de aparición de granulomas (calculado sobre el porcentaje de encuestados que han observado este EA)

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Relación de causalidad	N	%
No (No Relacionado o improbable)	9	6,7
Sí (Definitiva, probable o posible)	125	93,3
No contesta	44	
Total	178	

Tabla 5.46. Relación de causalidad entre la aparición de granulomas y el material utilizado (calculado sobre el porcentaje de encuestados que han observado este EA)

Material de relleno relacionado con la aparición de hematomas	Porcentaje
Ác. Hialurónico	5,8
Ác. Poliláctico	8,3
Metacrilato / PMMA	80,8
Poliaquilamida	6,7
Poliacrilamida	4,2
Hidroxiapatita cálcica	2,5
Silicona / Biopolímeros	5,0
Todos los materiales	0,8

Tabla 5.47. Material de relleno relacionado con la aparición de granulomas

Nota: la suma de los porcentajes es superior al 100% porque algunos encuestados afirman la existencia de relaciones causales con más de un producto.

Acciones realizadas	Porcentaje
No realiza acción alguna	2,4
Corticoides	90,2
Otras acciones:	
Cirugía, retirada del implante	10,4
Antibióticos	2,4
Drenaje	0,6
Homeopatía	1,2
Láser / RF	2,4
Infiltración	1,2
Graphiles	0,6
Masaje	0,6
Agua oxigenada	0,6
Suero	0,6
Silicio	0,6

Tabla 5.48. Acción realizada frente al granuloma \*: Arnica, Thrombocid, vitamina K, heparinoides,...

Nota: la suma de los porcentajes es superior al 100% porque algunos encuestados realizan más de una acción.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### • Infección

Aparición de infecciones	N	%
No	16	8,33
Sí	176	91,67
No contesta	11	
Total	203	

Tabla 5.49. Porcentaje de encuestados que ha observado Infección en su práctica clínica

Frecuencia de aparición	N	%
Frecuente (> 10%)	0	0
Ocasional (1-10%)	10	6,2
Excepcional (< 1%)	151	93,8
No contesta	15	
Total	176	

Tabla 5.50. Frecuencia de aparición de infección (calculado sobre el porcentaje de encuestados que han observado este EA)

Relación de causalidad	N	%
No (No Relacionado o improbable)	109	84,5
Sí (Definitiva, probable o posible)	20	15,5
No contesta	47	
Total	176	

Tabla 5.51. De causalidad entre la aparición de infección y el material utilizado (calculado sobre el porcentaje de encuestados que han observado este EA)

Material de relleno relacionado con la aparición de infección	Porcentaje
Ác. Hialurónico	18,8
Metacrilato / PMMA	12,5
Poliaquilamida	12,5
Poliacrilamida	37,5
Hidroxiapatita cálcica	6,3
Todos los materiales	12,5

Tabla 5.52. Material de relleno relacionado con la aparición de infección

Nota: la suma de los porcentajes es superior al 100% porque algunos encuestados afirman la existencia de relaciones causales con más de un producto.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Acciones realizadas	Porcentaje
No realiza acción alguna	1,8
Antibióticos	97,5
Otras acciones:	
Corticoides	1,2
Antiinflamatorios	1,8
Drenaje	1,2
Antivirales	1,2
Vitamina C	0,6

Tabla 5.53. Acción realizada frente a la infección\*: Arnica, Thrombocid, vitamina K, heparinoides,...

Nota: la suma de los porcentajes es superior al 100% porque algunos encuestados realizan más de una acción.

### • Relacionados con poliaquilamida

Aparición de EA relacionados con poliaquilamida	N	%
No	37	37,0
Sí	63	63,0
No contesta	103	
Total	203	

Tabla 5.54. Porcentaje de encuestados que ha observado EA relacionados con poliaquilamida en su práctica clínica.

NOTA: El elevado nº de encuestados que no contesta a esta cuestión (N= 103), se debe a que mayoritariamente no utilizan este material.

Frecuencia de aparición	N	%
Frecuente (> 10%)	27	51,9
Ocasional (1-10%)	18	34,6
Excepcional (< 1%)	7	13,5
No contesta	11	
Total	63	

Tabla 5.55. Frecuencia de aparición de EA relacionados con poliaquilamida (calculado sobre el porcentaje de encuestados que han observado este EA)

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Acciones realizadas	Porcentaje
No realiza acción alguna	4,0
Corticoides	66,0
Otras acciones:	
Antibióticos	8,0
Drenaje	8,0
Cirugía, extracción	40,0
Agua oxigenada	2,0
Infiltración	2,0
Silicio	2,0

Tabla 5.56. Acción realizada frente al EA \*: Arnica, Thrombocid, vitamina K, heparinoides,...

Nota: la suma de los porcentajes es superior al 100% porque algunos encuestados realizan más de una acción.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### • Otros efectos adversos

MATERIAL	EFEECTO ADVERSO	MARCA COMERCIAL	N	%
ÁCIDO HIALURÓNICO	Acúmulo por sobrecorrección	Subq	1	0,87
	Coágulo de coloración	Hylaform / juvederm	1	0,87
	Edema, induración y reacción alérgica	No especificada	1	0,87
	Enrojecimiento e inflamación	Restylane	1	0,87
	Erupción acneiforme	No especificada	1	0,87
	Herpes labial	No especificada	1	0,87
	Infección zonas de relleno	Hylaform	1	0,87
	Inflamación	No especificada	1	0,87
	Inflamación y desviación de una de las comisuras de los labios	No especificada	1	0,87
	Nódulos	No especificada	1	0,87
	Nódulos	Vital	1	0,87
	No especificado	Macrolane	1	0,87
	No especificado	Restylane lips	1	0,87
	No especificado	Vital, restylane, perlane, sub-q, macrolane	1	0,87
	<b>Total</b>			<b>14</b>
ALGINATO	Necrosis glabella	No especificada	1	0,87
COLÁGENO	Induración	Evolence	1	0,87
HIDROXIAPATITA CÁLCICA	Migraciones ocasionales	No especificada	1	0,87
	Infección de partes blandas	Radiesse	1	0,87
	<b>Total</b>		<b>2</b>	<b>1,74</b>
METACRILATO	No especificado	Artecoll	1	0,87
	No especificado	Dermalive	1	0,87
	Rotura de piel	Outline	1	0,87
	<b>Total</b>		<b>3</b>	<b>2,61</b>
POLIACRILAMIDA	Desplazamiento	Aquamid	1	0,87
	Migración	Aquamid	1	0,87
	Nódulos	Aquamid	3	2,61
	No especificado	Aquamid	2	1,74
	<b>Total</b>		<b>7</b>	<b>6,09</b>
POLIAQUILAMIDA	Granuloma + desplazamiento	Bioalcamid	1	0,87
	No especificado	Bioalcamid	4	3,48
	Fragmentación de prótesis	No especificada	2	1,74
	Migración de prótesis	No especificada	3	2,61
	<b>Total</b>		<b>10</b>	<b>8,70</b>
ÁCIDO POLILÁCTICO	Micronódulos	No especificada	1	0,87
	Nódulos	No especificada	1	0,87
	Nódulos	Sculptra	2	1,74
	No especificado	Sculptra	1	0,87
	No especificado	Sculptra	1	0,87
	<b>Total</b>		<b>6</b>	<b>5,22</b>
SILICONAS	Migraciones ocasionales	No especificada	1	0,87

Tabla 5.57. Otros efectos adversos evidenciados en la práctica clínica

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### Clasificación utilizada para evaluar el grado de envejecimiento

Clasificación	N	%
Glogau	150	80,2
Carruther	24	12,8
Mertz	8	4,3
Fitzpatrick	4	2,1
Banfi	4	2,1
Visual	1	0,5
No contesta	16	
Total	203	

Tabla 5.58. Clasificación utilizada para evaluar el grado de envejecimiento

Nota: la suma de los porcentajes es superior al 100% porque algunos encuestados utilizan más de un método de evaluación.

### Actuación que debe seguirse tras la aparición de un efecto adverso

Actuación		N	%
Reportar al fabricante y/o distribuidor	No	3	1,5
	Sí	199	98,5
	NC	1	
Comunicarlo al paciente	No	26	12,9
	Sí	176	87,1
	NC	1	
Reportar a una sociedad científica	No	38	18,8
	Sí	164	81,2
	NC	1	
Reportar a la AGEMED	No	60	29,7
	Sí	142	70,3
	NC	1	
Reportar sólo los efectos adversos	No	78	38,6
	Sí	124	61,4
	NC	1	

Tabla 5.59. Actuación que debe seguirse tras la aparición de un efecto adverso

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Tratamiento		N	%
Corticoides vía oral	No	161	81,3%
	Sí	37	18,7%
	NC	5	
Corticoides intralesional	No	44	22,2%
	Sí	154	77,8%
	NC	5	
Homeopatía	No	185	93,4%
	Sí	13	6,6%
	NC	5	
Ablación por láser	No	184	92,9%
	Sí	14	7,1%
	NC	5	
Antibióticos	No	163	82,3%
	Sí	35	17,7%
	NC	5	
Radiofrecuencia	No	172	86,9%
	Sí	26	13,1%
	NC	5	
Otros *	No	109	55,1%
	Sí	89	44,9%
	NC	5	

Tabla 5.60. Procedimientos indicados en el tratamiento de granulomas producidos por materiales no reabsorbibles, no poliaquilamida

* Otros tratamientos	%
Cirugía	39,39
Silicio orgánico	1,01
5-fluouracino	0,51
Calor	0,51
Colchicina oral, infliximab	0,51
Interconsultas con inmunólogos	0,51
Inyección suero fisiológico y masaje	0,51
No tocar	0,51
Protopic	0,51
Ultrasonidos	0,51
Varidasa	0,51

Tabla 5.61. Otros procedimientos indicados en el tratamiento de granulomas producidos por materiales no reabsorbibles, no poliaquilamida.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### Protocolo de actuación que debe seguirse en la utilización de un implante de relleno

Protocolo de actuación		N	%
Anamnesis	No	1	,5%
	Sí	195	99,5%
	NC	7	
Exploración	No	3	1,5%
	Sí	193	98,5%
	NC	7	
Diagnóstico	No	4	2,0%
	Sí	192	98,0%
	NC	7	
Propuesta de tratamiento	No	4	2,0%
	Sí	192	98,0%
	NC	7	
Explicación técnica	No	2	1,0%
	Sí	194	99,0%
	NC	7	
Consentimiento informado oral	No	120	61,2%
	Sí	76	38,8%
	NC	7	
Consentimiento informado escrito	No	1	,5%
	Sí	195	99,5%
	NC	7	
Consentimiento informado con testigos	No	156	79,6%
	Sí	40	20,4%
	NC	7	
Solicitud consentimiento para fotografías	No	14	7,1%
	Sí	182	92,9%
	NC	7	
Fotografías	No	5	2,6%
	Sí	191	97,4%
	NC	7	
Presupuesto	No	8	4,1%
	Sí	188	95,9%
	NC	7	
Desmaquillado	No	25	12,8%
	Sí	171	87,2%
	NC	7	

Tabla 5.62. Protocolo de actuación que debe seguirse en la utilización de un implante de relleno

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### Método diagnóstico que permite seleccionar pacientes en los que estuvieran contraindicados los implantes de relleno

Método diagnóstico		N	%
Anamnesis	No	37	18,8%
	Sí	160	81,2%
	NC	6	
Exploración física	No	123	62,4%
	Sí	74	37,6%
	NC	6	
Análisis clínicos	No	96	48,7%
	Sí	101	51,3%
	NC	6	
Otro *	No	182	92,4%
	Sí	15	7,6%
	NC	6	

Tabla 5.63. Métodos de diagnóstico para seleccionar pacientes contraindicados para los implantes de relleno

* Otros métodos	%
Alérgicos	0,51
Ecografía	4,06
Evaluación psicológica	2,03
Inmunosupresión	0,51
Perfil de coagulación	0,51

Tabla 5.64. Otros métodos de diagnóstico para seleccionar pacientes contraindicados para los implantes de relleno

### Analítica previa

Analítica previa	N	%
Sí, siempre	14	7,4
A veces *	132	69,5
No, nunca	44	23,2
No contesta	13	
Total	203	

Tabla 5.65. Solicitud de analítica previa

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

* A veces: ¿En qué casos?	%
Antecedentes / Dudas o sospechas de enfermedades previas	75,8
Enfermedades autoinmunes	10,6
Alteraciones de la coagulación	6,1
Diabetes	3,0
Enfermedad tiroidea / endocrinopatías	3,0
Alergias	1,5
Colagenopáticas	1,5
Inmunodeprimidos / VIH	1,5
Dieta	0,8
Enfermedades infecciosas	0,8
Tratamiento contra la alopecia	0,8
Con implantes corporales	0,8
Con implantes de Macrolane	0,8
Con implantes de materiales permanentes	0,8

Tabla 5.66. Casos en que se solicita una analítica previa

Nota: la suma de los porcentajes es superior al 100% porque algunos encuestados refieren más de un caso para realizar analíticas previas.

Analíticas realizadas	N	%
Hemograma	113	77,4
Coagulación	36	24,7
Bioquímica	80	54,8
Anticuerpos antitiroideos	21	15,8
Otras analíticas:		
ANA	15	10,3
HIV	7	4,8
VSG	4	2,7
Hepatitis	3	2,1
PCR	2	1,4
Alergia	2	1,4
CV	1	0,7
CD4	1	0,7

Tabla 5.67. Tipo de analítica previa solicitada (porcentajes calculados sobre los 146 encuestados que afirman realizarla)

Nota: la suma de los porcentajes es superior al 100% porque algunos encuestados refieren más de un tipo de analítica.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### Recomendaciones para la utilización del implante

Recomendaciones		N	%
Debe limitarse a la zona y técnica indicada por el fabricante	Sí	142	75,1
	No	13	6,9
	A veces	34	18,0
	NC	14	
Utiliza siempre anestesia tópica tipo EMLA	Sí	45	36,0
	No	23	18,4
	A veces	57	45,6
	NC	78	
Utiliza anestesia troncular o locoregional	Sí	46	34,3
	No	15	11,2
	A veces	73	54,5
	NC	69	
Utiliza frío como anestésico	Sí	100	58,1
	No	24	14,0
	A veces	48	27,9
	NC	31	
Utiliza antisépticos	Sí	104	98,1
	No	2	1,9
	NC	97	

Tabla 5.68. Recomendaciones para la utilización del implante

### Recomendaciones post-implante

Recomendaciones post-implante		N	%
Debe recomendarse masajear la zona	Sí	32	16,6
	A veces	56	29,0
	Nunca	105	54,4
	NC	10	

Tabla 5.69. Recomendaciones post-implante: masajear la zona

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

A veces					
¿En qué casos?	N	%	¿En qué casos?	N	%
Ac. Poliláctico	26	46,4	Según implante	2	3,6
Ac. Hialurónico	10	17,9	Con corticoterapia tópica	1	1,8
Hidroxiapatita cálcica	9	16,1	Ligera sobrecorrección	1	1,8
Colágeno	2	3,6	En revitalización cutánea	1	1,8
Atlean	1	1,8	Materiales permanentes	1	1,8
Juvederm	1	1,8	Materiales reabsorbibles	1	1,8
Vital	1	1,8	Mama y labios	1	1,8
Edema	2	3,6	Pómulos	1	1,8
Si hay irregularidades, nódulos o durezas	3	5,4	Reponer volúmenes	1	1,8
Según recomendaciones del fabricante	2	3,6	Sospecha Equimosis	1	1,8

Tabla 5.70. Motivos aducidos para masajear la zona del implante

Nota: la suma de los porcentajes es superior al 100% porque algunos encuestados refieren más de un motivo para realizar el masaje.

Recomendaciones post-implante		N	%
Deben utilizarse de forma profiláctica antibióticos vía oral	Sí	4	2,1
	A veces	71	36,8
	Nunca	118	61,1
	NC	10	

Tabla 5.71. Recomendaciones post-implante: Uso de antibióticos de forma profiláctica.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Motivos para utilizar “a veces” antibióticos de forma profiláctica	N	%
Con implantes permanentes o bioplastia	12	16,9
Técnica masiva / tratamiento extenso y profundo	10	14,1
Implantes sintéticos	5	7,0
Riesgo de infección	5	7,0
Acné activos	4	5,6
Diabetes	3	4,2
Inmunodeprimidos	3	4,2
Poliacrilamida	3	4,2
Ac. Hialurónico	2	2,8
Voluma	1	1,4
Macrolane	2	2,8
Poliaquilamida	2	2,8
Otros motivos:	12	16,8
Boca, labios y/o mentón	2	2,8
Solo en implantes corporales	1	1,4
Con sustancias dudosas	1	1,4
En casos de cirugía	1	1,4
Patología reciente	1	1,4
Productos inyectados con cánula	1	1,4
Según antecedentes	3	4,2
Según haya ido la técnica	1	1,4
Solo si evidencia infección postécnica.	1	1,4

Tabla 5.72. Motivos para utilizar “a veces” antibióticos de forma profiláctica

Nota: la suma de los porcentajes es superior al 100% porque algunos encuestados refieren más de un motivo para utilizar antibióticos.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Tipo de Antibiótico utilizado		N	%
Cefalosporinas	Cefalosporinas	5	6,7
	Cefonizida	2	2,7
Penicilinas	Amoxicilina	9	12,0
	Amoxi-Clavulánico	16	21,3
	Cloxacilina	8	10,7
Beta-Lactámicos (no especificados)		2	2,7
Macrólidos	Azitromicina	10	13,3
	Claritromicina	2	2,7
	Eritromicina	1	1,3
	Macrólidos	1	1,3
Quinolonas	Ciprofloxacino	18	24,0
	Flornoxacino	1	1,3
	Levofloxacino	1	1,3
	Moxifloxacino	1	1,3
	Amplio Espectro	4	5,3

Tabla 5.73. Tipos de antibióticos utilizados (porcentajes calculados sobre los encuestados que los utilizan "siempre" o "a veces")

Nota: La suma de los porcentajes es superior al 100% porque algunos encuestados utilizan más de un tipo de antibiótico.

Recomendaciones a los pacientes		N	%
Masajear la zona	No	155	79,5%
	Sí	40	20,5%
	NC	8	
No tocar el implante	No	146	74,9%
	Sí	49	25,1%
	NC	8	
No exponerse a calor intenso (sauna,...)	No	94	48,2%
	Sí	101	51,8%
	NC	8	
No exponerse a cambios bruscos de temperatura	No	33	30,8%
	Sí	74	69,2%
	NC	96	
No utilizar cosméticos irritantes	No	19	17,8%
	Sí	88	82,2%
	NC	96	
Utilizar protección solar	No	7	6,5%
	Sí	100	93,5%
	NC	96	
No hacer ejercicio físico intenso en las siguientes 48 horas	No	126	64,6%
	Sí	69	35,4%
	NC	8	

Tabla 5.74. Recomendaciones que indica a sus pacientes en su domicilio

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### Exigencias para la puesta en el mercado

Exigencias para la puesta en el mercado		N	%
Estudios previos de seguridad de al menos 1 año de seguimiento	No	174	93,5%
	Sí	12	6,5%
	NC	17	
Estudios previos de seguridad de al menos 3 años de seguimiento	No	39	21,0%
	Sí	147	79,0%
	NC	17	
Estudios previos en humanos	No	44	23,7%
	Sí	142	76,3%
	NC	17	
Marcajes CE	No	37	19,9%
	Sí	149	80,1%
	NC	17	
Registros AGEMED	No	53	28,5%
	Sí	133	71,5%
	NC	17	

Tabla 5.75. Exigencias para la puesta en el mercado de un nuevo implante de relleno



**Anexo 6**

**Resultados del estudio sobre los efectos adversos graves o de larga duración**



## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### Características basales y antecedentes personales del paciente

Sexo	N	%
Masculino	13	8,7
Femenino	137	91,3
Total	150	100,0

Tabla 6.1. Distribución del sexo del paciente

	N	%
Ninguno	120	81,6
Alguno *	27	18,4
NS/NC	3	
Total	150	

Tabla 6.2. Presencia de antecedentes personales de interés

N	Perdidos	Media	D.T.	Mínimo	Máximo	P 25	P 50	P 75
148	2	43,6	9,5	23	67	37,0	44,0	50,0

Tabla 6.3. Estadística descriptiva de la edad del paciente

* Descripción de los antecedentes	N	%
Alergia al nlotil	1	0,7
Ansiedad	1	0,7
Bocio multinodular. Carcinoma tiroides	1	0,7
Epitelioma	2	1,3
Eritema polimorfo	1	0,7
Granuloma y Molding Mask	1	0,7
Hipotiroidismo	7	4,7
Implante permanente en zona próxima	1	0,7
Litiasis renal. Síndrome depresivo	1	0,7
Malformación paladar ojival	1	0,7
Mastectomía	1	0,7
Rh-. Tratada con inmunoglobulinas	1	0,7
VIH+	5	3,3
Vitiligo reciente	1	0,7
No especificado	2	1,3
TOTAL	27	18,4

Tabla 6.4. Descripción de los antecedentes personales de interés

	N	%
No	144	99,3
Sí	1	0,7
NS/NC	5	
Total	150	

Tabla 6.5. Presencia de anticuerpos antitiroideos

	N	%
No	135	95,7
Sí	6	4,3
VIH+	5	3,5
Rh-	1	0,7
NS/NC	9	
Total	150	100

Tabla 6.6. Presencia de otros anticuerpos

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### Efectos Adversos observados, tratamiento y evolución, material utilizado y zona de aplicación.

Descripción del EA observado	Frecuencia	Porcentaje
Abultamiento	2	1,3
Alergia	2	1,3
Alergia al implante	1	0,7
Alergia, eritema	1	0,7
Alergia, eritema, prurito	1	0,7
Cambio de color. Dolor granuloma	1	0,7
Cambio de color. Granuloma. Edema perilesional	1	0,7
Desplazamiento	6	4,0
Desplazamiento protusión superficial	2	1,3
Desplazamiento. Infección	1	0,7
Dolor e induración en el pómulo	1	0,7
Dolor, inflamación	1	0,7
Edema	2	1,3
Edema intermitente; induración	1	0,7
Edema, inflamación	1	0,7
Edema; nódulo	1	0,7
Encapsulación de ah	3	2,0
Eritema, dolor y erosión de la zona tratada	1	0,7
Eritema, inflamación , que evoluciona a infección vesiculo-pustulosa en región frontal	1	0,7
Extrusión e infección de mucosa labial	1	0,7
Fragmentación y migración de endoprótesis	2	1,3
Granuloma	40	26,7
Granuloma en zona peribucal	1	0,7
Granuloma generalizado labio superior	1	0,7
Granuloma inflamatorio	1	0,7
Granuloma no inflamación	1	0,7
Granuloma siliconoma	1	0,7
Granuloma, cambio de color	1	0,7
Granuloma, inflamación, infección	1	0,7
Granuloma, migración	1	0,7
Granuloma, cambio de color de la piel	1	0,7
Hematoma; reacción edema (no seguro relacionado con el producto)	1	,7
Hematomas	1	,7
Hipertrofia fibrosa	1	,7
Induración	6	4,0
Induración e inflamación	1	,7

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Descripción del EA observado	Frecuencia	Porcentaje
Induración en surco órbito-malar	1	0,7
Induración generalizada cara	1	0,7
Induración visible sólo con la aplicación de otros productos de relleno	1	0,7
Induración; deformidad	1	0,7
Infección	5	3,3
Infección facial hemicara derecha	1	0,7
Infección facial hemicara izquierda	1	0,7
Inflamación	4	2,7
Inflamación crónica	1	0,7
Inflamación crónica en párpados inferiores matinal y cada 3 o 4 días	1	0,7
Inflamación crónica recidivante	1	0,7
Inflamación excesiva de aspecto violáceo	1	0,7
Inflamación recidivante	1	0,7
Inflamación tejido celular subcutáneo	3	2,0
Inflamación, exudado, granuloma	1	0,7
Inflamación, induración	1	0,7
Inflamación; granuloma	1	0,7
Migración	3	2,0
Migración del producto a los 18 meses	1	0,7
Migración del producto a los 8 meses	1	0,7
Nódulos	7	4,7
Nódulos granulomatosos	1	0,7
Nódulos sólo palpables	1	0,7
Pápula infrapalpebral	2	1,3
Pigmentación	1	0,7
Protusión del producto	1	0,7
Quiste de inclusión en seno maxilar izquierdo	1	0,7
Reacción alérgica local en zona peri-implante	1	0,7
Reacción antiinflamatoria	1	0,7
Reacción hipertrófica	1	0,7
Reacción inflamatoria	3	2,0
Sensibilidad	1	0,7
Seroma vs absceso a implante en pómulos	1	0,7
Sobrecorrección	1	0,7
Urticaria	1	0,7
Zonas induradas; neoformación vascular	1	0,7

Tabla 6.7. Descripción del efecto adverso reportado

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

N	Perdidos	Media	D.T.	Mínimo	Máximo	P 25	P 50	P 75
140	10	24,3	42,4	0	180	1,0	5,3	24,8

Tabla 6.8. Estadística descriptiva del tiempo de latencia del efecto adverso

Tratamiento frente al EA	N	%
Corticoides	63	42,0
Cirugía / Exéresis / Extracción	39	26,0
Antibioterapia	23	15,3
Drenaje	16	10,7
AINES	9	6,0
Láser	7	4,7
Masaje	7	4,7
Lavados con agua oxigenada	4	2,7
5-Fluorouracilo	3	2,0
Frío	3	2,0
Legrado	3	2,0
RF	3	2,0
Antihistamínico	2	1,3
CO2	2	1,3
Ultrasonidos	2	1,3
Hialuronidasa	1	0,7
Homeopatía	1	0,7
IPL	1	0,7
Luz polarizada	1	0,7
Observación	1	0,7
Ninguno	10	6,7
NS/NC	12	8,0

Tabla 6.9. Tratamiento realizado frente al acontecimiento adverso

Nota: La suma de los porcentajes es superior al 100% porque algunos pacientes han recibido más de un tratamiento.

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

	N	%
Resuelto	88	60,7
No Resuelto	33	22,8
En resolución	17	11,7
Cursa en brotes	7	4,8
NS/NC	5	
Total	150	

Tabla 6.10.  
Evolución del efecto adverso

	N	%
Reabsorbible	73	49,0
No reabsorbible	76	51,0
NS/NC	1	
Total	150	

Tabla 6.11.  
Tipo de material de relleno empleado

Genérico	Marca Comercial	Frecuencia	Porcentaje
<b>Ácido Hialurónico: 29.3%</b>	RESTYLANE SUBQ	19	12,7
	JUVEDERM	4	2,7
	RESTYLANE	4	2,7
	RESTYLANE PERLANE	4	2,7
	RESTYLANE LIPP	3	2,0
	Restylane Touch	2	1,3
	Restylane Vital	2	1,3
	Hydrafill Softline	1	0,7
	Juvederm Ultra 2	1	0,7
	Restylane Subq Y Restylane Lipp	1	0,7
	Revitacare	1	0,7
	Teosyal	1	0,7
	Voluma	1	0,7
<b>Poliaquilamida: 18.7%</b>	Bioalcamid	20	13,3
	Bioalcamid Face	6	4,0
	Bioalcamid Lipp	1	0,7
	Poliaquilamida	1	0,7
<b>Metacrilato: 14.7%</b>	Dermalive	13	8,7
	Artecoll	8	5,3
	Metacrilato	1	0,7
<b>Ác. Poliláctico: 10.0%</b>	Sculptra	15	10,0
<b>Silicona: 8.7%</b>	Silicona	13	8,7
<b>Poliacrilamida: 6.7%</b>	Aquamid	5	3,3
	Kosmogel	3	2,0
	Evolution	1	0,7
	Outline	1	0,7
<b>Hidroxiapatita cálcica: 5.3%</b>	Beautyfill	4	2,7
	Radiesse	4	2,7
<b>Colágeno: 3.3%</b>	Evulence Breeze	4	2,7
	Evulence	1	0,7
<b>Alginato: 2.7%</b>	Novabel	4	2,7
	No Especificado	1	0,7
	TOTAL	150	100

Tabla 6.12. Tipo y marca comercial del material de relleno

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Zona de aplicación	N	%
Labios	44	29,3
Pómulos	41	27,3
SNG	24	16,0
Surco órbito-malar	11	7,3
Comisuras	7	4,7
Panfacial	7	4,7
Mentón	5	3,3
Mejillas	4	2,7
Surco mento-labial	4	2,7
Glabela	3	2,0
Arrugas labio superior	2	1,3
Frente	2	1,3
Nariz	2	1,3
Bnde. Mandibular	1	0,7
Manos	1	0,7

Tabla 6.13. Zona de aplicación del material de relleno

Nota: La suma de los porcentajes es superior al 100% porque algunos pacientes han sido tratados en más de una zona.

	N	%
No	80	55,2
Sí	65	44,8
NS/NC	5	
Total	150	

Tabla 6.14.  
Tratamiento previo con ácido hialurónico

	N	%
En la misma zona	32	49,2
En distinta zona	26	40,0
En la misma y en distinta zona	7	10,8
Total	65	

Tabla 6.15. Zona de tratamiento previo con ácido hialurónico

	N	%
No	99	67,3
Sí	33	22,4
NS/NC	18	
Total	150	

Tabla 6.16.  
Tratamiento previo con otros productos

	N	%
En la misma zona	9	28,2
En distinta zona	21	65,6
En la misma y en distinta zona	2	6,3
NS/NC	1	
Total	33	

Tabla 6.17.  
Zona de tratamiento previo con otros productos

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Producto (Genérico)	N	%
Metacrilato	12	36,4
Silicona	5	15,2
Colágeno	4	12,1
Ác. Poliláctico	3	9,1
Hidroxiapatita cálcica	4	12,1
Toxina Botulínica	2	6,1
Grasa	2	6,1
Poliacrilamida	1	3,0
Vitaminas	1	3,0
Varios	1	3,0

**Tabla 6.18.**  
*Tipo de material empleado en tratamiento previo con otros productos*

Nota: La suma de los porcentajes es superior al 100% porque algunos pacientes han sido tratados con más de un producto

Especificaciones de los productos	N	%
Dermalive	5	15,2
Silicona	3	9,1
Artecoll	2	6,1
Metacrilato	2	6,1
Toxina Botulínica	2	6,1
Ácido Poliláctico	1	3,0
Colágeno	1	3,0
Colágeno Zyplast	1	3,0
Colágeno, Radiesse	1	3,0
Dermalive, Beautyfill	1	3,0
Dermalive, Sculptra	1	3,0
Grasa	1	3,0
Hidroxiapatita	1	3,0
New-Fill	1	3,0
Poliacrilamida	1	3,0
Sculptra	1	3,0
Silicona Grasa	1	3,0
Silicona, Dermalive	1	3,0
Varios	1	3,0
Vitaminas	1	3,0
Zyderm	1	3,0
Ns/Nc	3	9,1
Total	33	100

**Tabla 6.19.**  
*Comercial del material empleado en tratamiento previo con otros productos*

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### Resolución del efecto adverso en función de características basales, tiempo de latencia, material utilizado y zona de aplicación

	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75
Resuelto	87	42,5	9,6	43,0	36,0	48,0
No Resuelto	33	44,3	9,6	43,0	37,0	50,0
En resolución	16	44,8	10,2	45,5	38,0	50,0
Cursa en brotes	7	51,3	6,3	52,0	48,0	55,0

Tabla 6.20.  
Edad del paciente en función de la evolución del efecto adverso  
Prueba de contraste: Anova de un factor;  $p= 0.110$

		No Resuelto		Resuelto		En resolución		Cursa en brotes		P
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Sexo	Masculino	1	7,7	10	76,9	2	15,4	0	0,0	0,408
	Femenino	32	24,2	78	59,1	15	11,4	7	5,3	
Antecedentes	No	25	21,6	69	59,5	15	12,9	7	6,0	0,484
	Sí	7	26,9	17	65,4	2	7,7	0	0,0	
Presencia AC antitiroideos	No	32	23,0	84	60,4	16	11,5	7	5,0	0,352
	Sí	1	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Otros anticuerpos	No	30	23,1	77	59,2	16	12,3	7	5,4	0,633
	Sí	1	16,7	5	83,3	0	0,0	0	0,0	
Algún tratamiento en la misma zona	No	14	15,9	55	62,5	14	15,9	5	5,7	0,271
	Sólo con AH	12	37,5	16	50,0	3	9,4	1	3,1	
	Sólo con otro producto	3	50,0	3	50,0	0	0,0	0	0,0	
	Con AH y con otro producto	1	20,0	4	80,0	0	0,0	0	0,0	

Tabla 6.21.  
Características basales cualitativas y antecedentes del paciente en función de la evolución del efecto adverso.  
Prueba de contraste:  $\chi^2$

	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75
Resuelto	85	17,5	35,1	3,0	1,0	12,0
No Resuelto	27	21,3	28,3	6,0	1,0	36,0
En resolución	17	45,6	65,9	12,0	4,0	48,0
Cursa en brotes	7	67,1	71,3	24,0	8,0	120,0

Tabla 6.22.  
Tiempo de latencia del efecto adverso en función de su evolución  
Prueba de contraste: Anova de un factor;  $p= 0.004$

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

	No Resuelto		Resuelto		En resolución		Cursa en brotes		P
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Material Reabsorbible	16	22,9	42	60,0	9	12,9	16	22,9	0.971
Material No reabsorbible	17	22,7	46	61,3	8	10,7	17	22,7	

**Tabla 6.23.**  
*Tipo de material utilizado en función de la evolución del efecto adverso.*  
*Prueba de contraste:  $\chi^2$*

	Resuelto		No Resuelto		En resolución		Cursa en brotes		P
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Labios	29	69,0	9	21,4	4	9,5	0	,0	0.269
Pómulos	20	50,0	13	32,5	4	10,0	3	7,5	0.245
SNG	19	79,2	1	4,2	2	8,3	2	8,3	0.069

**Tabla 6.24.**  
*Principales zonas de aplicación del material de relleno en función de la evolución del efecto adverso.*  
*Prueba de contraste:  $\chi^2$*

	Resuelto		No Resuelto, en resolución o en brotes		p
	N	%	N	%	
Labios	29	69,0	13	30,9	0.194
Pómulos	20	50,0	20	50,0	0.130
SNG	19	79,2	5	20,8	0.043

**Tabla 6.25.**  
*Principales zonas de aplicación del material de relleno en función de la evolución favorable o no del efecto adverso.*  
*Prueba de contraste:  $\chi^2$*

**Gravedad (moderada/severa) del efecto adverso en función de características basales, tiempo de latencia, material utilizado y zona de aplicación.**

	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75
Moderada	75	42,7	9,3	43,0	36,0	48,0
Severa	73	44,6	9,6	45,0	39,5	50,0

**Tabla 6.26.**  
*Edad del paciente en función de la gravedad del efecto adverso*  
*Prueba de contraste: t-Student; p= 0.243*

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

		Moderada		Severa		P
		N	%	N	%	
Sexo	Masculino	6	7,9	7	9,5	0.480
	Femenino	70	92,1	67	90,5	
Antecedentes	No	58	77,3	62	86,1	0.123
	Sí	17	22,7	10	13,9	
Presencia AC antitiroideos	No	74	100,0	70	98,6	0.490
	Sí	0	,0	1	1,4	
Otros anticuerpos	No	68	95,8	67	95,7	0.653
	Sí	3	4,2	3	4,3	
Algún tratamiento en la misma zona	No	40	58,8	50	74,6	0.236
	Sólo con AH	22	32,4	12	17,9	
	Sólo con otro producto	3	4,4	3	4,5	
	Con AH y con otro producto	3	4,4	2	3,0	
Algún tratamiento en la misma zona	No	40	58,8	50	74,6	0.068
	Sí (cualquier producto)	28	41,2	17	25,4	

**Tabla 6.27.**  
Características basales cualitativas y antecedentes del paciente en función de la gravedad del efecto adverso.  
Prueba de contraste:  $\chi^2$  o estadístico exacto de Fisher, según corresponda

	N	Media	D. T.	Mediana	P. 25	P. 75
Moderada	72	10,5	19,0	2,0	0,3	8,8
Severa	68	39,0	54,0	12,0	2,3	48,0

**Tabla 6.28.**  
Tiempo de latencia del efecto adverso en función de su gravedad  
Prueba de contraste: T-Student;  $p < 0.001$

	Moderada		Severa		p
	N	%	N	%	
Material Reabsorbible	4 9	65,3	24	32,4	< 0.001
Material No reabsorbible	2 6	34,7	50	67,6	

**Tabla 6.29.**  
Tipo de material utilizado en función de la gravedad del efecto adverso.  
Prueba de contraste: estadístico exacto de Fisher

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

	Moderada		Severa		p
	N	%	N	%	
Labios	26	59,1	18	40,9	0.208
Pómulos	12	29,3	29	70,7	<b>0.003</b>
SNG	10	41,7	14	58,3	0.504

**Tabla 6.30.**  
Principales zonas de aplicación del material de relleno en función de la gravedad del efecto adverso.  
Prueba de contraste: estadístico exacto de Fisher

	Moderada		Severa		p
	N	%	N	%	
No tto previo en misma zona	36	40,0	54	60,0	<b>&lt; 0.001</b>
Sí tto previo en misma zona	33	73,3	12	26,7	

**Tabla 6.31.**  
Gravedad del efecto adverso en función del tratamiento previo con cualquier material en la misma zona  
Prueba de contraste: estadístico exacto de Fisher

Gravedad del Efecto Adverso	No tto previo				Sí tto previo			
	Reabsorbible		No reabsorbible		Reabsorbible		No reabsorbible	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Moderada	22	61,1	18	33,3	24	72,7	4	33,3
Severa	14	38,9	36	66,7	9	27,3	8	66,7
	<b>p= 0,017</b>				<b>p= 0,034</b>			

**Tabla 6.32.**  
Gravedad del efecto adverso en función del tipo de material. Segmentación por tratamiento previo con cualquier material en la misma zona  
Prueba de contraste: estadístico exacto de Fisher

Gravedad del Efecto Adverso	Reabsorbible				No reabsorbible			
	No tto previo		Sí tto previo		No tto previo		Sí tto previo	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Moderada	22	61,1	24	72,7	18	33,3	4	33,3
Severa	14	38,9	9	27,3	36	66,7	8	66,7
	<b>p= 0,444</b>				<b>p= 1,000</b>			

**Tabla 6.33.**  
Gravedad del efecto adverso en función del tratamiento previo con cualquier material en la misma zona. Segmentación por tipo de material  
Prueba de contraste: estadístico exacto de Fisher

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

	Reabsorbible		No reabsorbible	
	N	%	N	%
Labios	15	36,6	26	63,4
Pómulos	25	64,1	14	35,9
SNG	6	28,6	15	71,4
Otras zonas	27	57,4	20	42,6

Tabla 6.34. Tipo de material y zona de aplicación del implante  
Prueba de contraste:  $\chi^2$  -  $p=0.012$

	Reabsorbible				No reabsorbible			
	Moderado		Severo		Moderado		Severo	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Otras zonas	21	77,8	6	22,2	7	35	13	65
Labios	14	93,3	1	6,7	11	42,3	15	57,7
Pómulos	8	32	17	68	3	21,4	11	78,6
SNG	6	100	0	0	4	26,7	11	73,3
	$p < 0.001$				$p = 0.540$			

Tabla 6.35.  
Gravedad del efecto adverso y zona de aplicación por tipo de implante  
Prueba de contraste:  $\chi^2$

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### REGRESIÓN LOGÍSTICA

#### Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo

		$\chi^2$	gl	Sig.
Paso 3	Paso	8,646	3	0,034
	Bloque	43,045	7	0,000
	Modelo	43,045	7	0,000

#### Resumen del modelo

Paso 3	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
	142,719	0,275	0,366

#### Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso 3	$\chi^2$	gl	Sig.
	8,489	6	0,204

#### Variables en la ecuación (en el último paso)

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Tipo de material de relleno	1,66	0,70	5,59	1	0,018	5,25	1,33	20,76
Zonas más frecuentes			8,86	3	0,031			
(1) Labios	-2,77	2,36	1,38	1	0,241	0,06	0,00	6,43
(2) Pómulos	3,47	1,55	5,00	1	0,025	32,00	1,54	666,87
(3) SNG	-41,20	40192,96	0,00	1	0,999	0,00	0,00	.
Tipo de material de relleno * zonas mas frecuentes			4,28	3	0,233			
Tipo de material de relleno * labios	1,39	1,32	1,11	1	0,292	4,00	0,30	52,69
Tipo de material de relleno * pómulos	-1,39	1,07	1,68	1	0,195	0,25	0,03	2,03
Tipo de material de relleno * SNG	21,25	20096,48	0,00	1	0,999	1,69E+09	0,00	.
Constante	-2,91	1,07	7,47	1	0,006	0,05		

#### Variables que no están en la ecuación

		Puntuación	gl	Sig.
Paso 3	Tto misma zona	0,498	1	0,481
	Tipo de material de relleno * Tto misma zona	0,287	1	0,592
	Estadísticos globales	0,662	2	0,718

**Cuadro 6.1**

Variables pronóstico de la gravedad del efecto adverso. Modelo I de Regresión logística

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

### REGRESIÓN LOGÍSTICA

Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo				
		$\chi^2$	gl	Sig.
Paso 2	Paso	20,288	3	0,000
	Bloque	37,520	4	0,000
	Modelo	37,520	4	0,000

Resumen del modelo			
Paso 2	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
	167,651	0,224	0,299

Prueba de Hosmer y Lemeshow			
Paso 2	$\chi^2$	gl	Sig.
	0,000	0	.

Variables en la ecuación (en el último paso)								
	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Tipo de material de relleno	2,02	0,44	21,30	1,0	0,000	7,52	3,19	17,73
Zonas más frecuentes			16,84	3,0	0,001			
(1) Labios	-0,54	0,50	1,17	1,0	0,280	0,58	0,22	1,55
(2) Pómulos	1,75	0,53	11,01	1,0	,001	5,76	2,05	16,20
(3) SNG	-0,06	0,60	0,01	1,0	0,921	0,94	0,29	3,04
Constante	-3,34	0,74	20,65	1,0	0,000	0,04		

Variables que no están en la ecuación				
		Puntuación	gl	Sig.
Paso 2	Tipo de material de relleno * zonas mas frecuentes	6,750	3	0,080
	Tipo de material de relleno * labios	1,010	1	0,315
	Tipo de material de relleno * pómulos	4,842	1	0,028
	Tipo de material de relleno * SNG	2,249	1	0,134
	Estadísticos globales	6,750	3	0,080

**Cuadro 6.2.**

*Variables pronóstico de la gravedad del efecto adverso. Modelo II de Regresión logística*

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

Anexo 7  
Propuesta de prevención de efectos adversos modificado  
de Ortiz Minuesa<sup>271</sup>



## Efectos secundarios de los implantes tisulares

EFEECTO ADVERSO	FALLO	ACCIONES PREVENTIVAS
<b>Infección</b>	<p>Asepsia inadecuada                      Manipulación incorrecta de las cánulas                      No profilaxis antibiotica                      No desecho de restos de material restante                      Tratamientos en pacientes con herpes activos o de repetición.</p>	<p>Desinfección de la zona a tratar (no Ácido Hialurónico con desinfectantes que tengan sales de amonio cuaternario)                      Profilaxis con retrovirales en casos de herpes                      Uso de guantes estériles para trabajos de relleno                      Protocolo de manejo de cánulas                      Profilaxis antibiótica (PA) en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Relleno de polialquilamida</li> <li>▪ PA si uso de grandes volúmenes de relleno (subQ, Volume o Macrolane)</li> <li>▪ PA en pacientes inquietos que se toquen la cara</li> <li>▪ Relleno en bocas sépticas</li> <li>▪ Uso de material en jeringa cerrada y usado sólo una vez.</li> </ul>

EFEECTO ADVERSO	FALLO	ACCIONES PREVENTIVAS
<b>Hematomas</b>	<p>Técnica incorrecta                      Uso de agujas</p>	<p>Colocar parches fríos sobre el área a tratar                      Uso de cánulas                      Comprimir después de pinchar un vaso sanguíneo                      Retirar tratamientos previos con ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios con actividad antiagregante (entre los que se incluyen los antiinflamatorios no esteroideos), vit E, ginseng, ginko</p>
<b>Dolor</b>	No uso de anestésicos	Anestesia tópica, local o regional
<b>Eritemas</b>	No comprobación de alergias previas	<p>Inyección lenta                      Frío local</p>

## Efectos secundarios de los implantes tisulares

EFEECTO ADVERSO	FALLO	ACCIONES PREVENTIVAS
Cambios de color	Colocación en plano inadecuado	Inyección de hidroxiapatita en las indicaciones del fabricante Evitar aplicación superficial de determinados producto
Elevaciones inestéticas	Elevación demasiado superficial Exceso de material Reacción granulomatosa	Colocación del producto en el plano indicado Técnica correcta de aplicación
Asimetrías	No valoración de asimetrías previas Desplazamiento del producto	Iconografía de los pacientes
Granulomas	Anamnesis inadecuada	Realizar una buena historia clínica, haciendo énfasis en antecedentes de enfermedades autoinmunes o de atopia. Conocer los productos, indicaciones, nivel de depósito. Realizar test cutáneos si procede Evitar el uso de ácido poliláctico, que lo provoca con mayor frecuencia

EFEECTO ADVERSO	FALLO	ACCIONES PREVENTIVAS
Reacción alérgica	Inyección intravascular Anamnesis inadecuada	Aspirar antes de depositar el material Preguntar antecedentes atópicos
Necrosis	Inyección en el área glabellar	Depósito del material en el sitio correcto
Migración del producto	Uso de relleno permanentes	Cumplimiento de protocolo estricto de rellenos permanentes
Ptosis Palpebral	Difusión de la toxina botulínica entre los músculos elevadores de los párpados	Técnica cuidadosa de inyección en los músculos orbicular de los ojos, corrugador y prócer
Edema	Anamnesis incompleta sobre alergias	Preguntar sobre alergias previas

*Propuesta de prevención de efectos adversos en el campo de aplicación de materiales de relleno en la consulta de ME.*

### IX. INDICE DE TABLAS

**Tabla I.1.** Clasificación de Glogau grado de envejecimiento

**Tabla I.2.** Principales indicaciones de los materiales de relleno

**Tabla IV.1.** Distribución por países de los miembros afiliados a FILACP

**Tabla V.1.** Distribución de la muestra por lugar de procedencia

**Tabla V.2.** Otras acciones realizadas en el tratamiento de eritemas

**Tabla V.3.** Otros efectos adversos evidenciados en la práctica clínica

**Tabla V.4.** Motivos para utilizar “a veces” antibióticos de forma profiláctica

**Tabla V.5.** Antecedentes personales de interés en pacientes con efectos adversos graves

**Tabla V.6.** Tipo de efecto adverso observado

**Tabla V.7.** Materiales utilizados en los efectos adversos reportados

**Tabla V.8.** Evolución del efecto adverso en función de las características basales y antecedentes personales del paciente

**Tabla V.9.** Gravedad del efecto adverso en función de las características basales y antecedentes personales del paciente

**Tabla V.10.** Gravedad del efecto adverso en función del tipo y material. Segmentación por tratamiento previo con cualquier material en la misma zona

**Tabla V.11.** Gravedad del efecto adverso en función del tratamiento previo con cualquier material en la misma zona. Segmentación por tipo de material

**Tabla V.12.** Variables pronóstico de la gravedad del efecto adverso. Modelo I de regresión logística

**Tabla V.13.** Variables pronóstico de la gravedad del efecto adverso. Modelo II de regresión logística

**Tabla V.14.** Distribución del implante por nombre comercial

**Tabla VI.1.** Porcentaje de granulomas en relación a diferentes materiales de relleno y autores

**Tabla VI.2.** Ponderación de efectos adversos

### X.INDICE DE FIGURAS

- Figura I.1.** Zona peligrosa 2 de Seckel . Modificado de Prometheus " Texto y Atlas de Anatomía" Tomo 3, Pág. 94
- Figura I.2.** Corrección del pliegue infraoral con material de relleno (estudio en cadáver) (marcado y realizado sobre cadáver para disección en la cátedra de anatomía de la UCO bajo la dirección del profesor José Luis Lancho)
- Figura I.3.** Zona neutra Triangulo de Friteau
- Figura I.4.** Trapecio y triángulo de Ginestet
- Figura I.5.** Cuadrilátero de Poggiolini
- Figura I.6.** Zona de alto riesgo de Finochietto, modificada por Ziarah
- Figura I.7.** Evaluación frontal de la cara modificada de Nacul
- Figura I.8.** Ángulos faciales
- Figura I.9.** Implante de ácido hialurónico a nivel de grasa profunda en cadáver (marcado y realizado sobre cadáver para disección en la cátedra de anatomía de la UCO bajo la dirección del profesor José Luis Lancho)
- Figura I.10.** PRPGF e Hidroxiapatita cálcica
- Figura I.11.** Implante de grasa con PRPGF
- Figura I.12.** Escalas Merz. E. graduada validada de líneas de marioneta
- Figura I.13.** Posicionamiento de los materiales de relleno en el abordaje facial. Modificada de Guiraud
- Figura I.14.** Jeringa de Pravaz
- Figura I.15.** Gel de ácido Hialurónico NASHA (Cedida por Q- Med)
- Figura I.16.** Remodelación facial con implante de Restylane sub Q en mentón, pómulos y nariz
- Figura I.17.** Venta de Silicona para uso inyectable en México
- Figura I.18.** Comunicación en prensa de los efectos adversos del Bioalcamid
- Figura I.19.** Información en prensa Finlandesa de los efectos adversos de Dermalive
- Figura I.20.** Necrosis en glabella post inyección de Novabel
- Figura I.21.** Efecto Tyndall
- Figura I.22.** Granuloma por Metacrilato intradérmico (Dermalive. Cedida por el Dr. R. Gálvez)
- Figura I.23.** Absceso tres años después de implantar Bioalcamid Cedida por el Dr. R. Gálvez
- Figura I.24.** Granuloma en labio post-inyección de Dermalive
- Figura I.25.** Granuloma abcesiforme tras implante de Bioalcamid
- Figura I.26.** Siliconoma en labio. Cedida por el Dr. R. Gálvez
- Figura I.27.** Evolución absceso en pómulo tras implante de Restylane
- Figura V.1.** Evolución absceso en pómulo tras implante Restylane
- Figura V.2.** Paciente 14. Edemas post sub-Q. Corrección cicatriz temporo-parietal
- Figura V.3.** Paciente 15. Edema post implante Restylane. Imagen post resolución
- Figura VI. 1.** Reacción adversa tras inyección de Novabel en paciente tratada con Interferón
- Figura VI.2.** Paciente 8. Imagen ecográfica
- Figura VI.3.** Tratamiento con láser CO<sub>2</sub> de granuloma en labio post Dermalive

### XI. ÍNDICE DE GRÁFICOS

- Gráfico V.1.** Frecuencia de aparición de hematomas y relación causal con el producto aplicado
- Gráfico V.2.** Frecuencia de aparición de eritemas y relación causal con el producto aplicado
- Gráfico V.3.** Frecuencia de aparición de edemas y relación causal con el producto aplicado
- Gráfico V.4.** Frecuencia de aparición de granulomas y relación causal con el producto aplicado
- Gráfico V.5.** Frecuencia de aparición de infecciones y relación causal con el producto aplicado
- Gráfico V.6.** Frecuencia de aparición de EA relacionados con poliaquilamida
- Gráfico V.7.** Métodos de diagnóstico para seleccionar pacientes en los que estuvieran contraindicados los implantes de relleno
- Gráfico V.8.** Tipo de analítica previa solicitada
- Gráfico V.9.** Tratamiento frente al SAE
- Gráfico V.10.** Principales zonas de aplicación
- Gráfico V.11.** Materiales de relleno utilizados
- Gráfico V.12.** Edad: (Media (DT) en función de la evolución del efecto adverso
- Gráfico V.13.** Evolución del efecto adverso en función del tipo de material
- Gráfico V.14.** Evolución del Efecto Adverso en función de la zona de aplicación
- Gráfico V.15.** Gravedad del Efecto Adverso en función del tipo de material
- Gráfico V.16.** Tratamiento previo en la misma zona y tipo de material del implante
- Gráfico V.17.** Tipo de material y zona de aplicación del implante
- Gráfico V.18.** Gravedad del efecto adverso y zona de aplicación por tipo de implante
- Gráfico V.19.** Distribución de implantes por zona de aplicación
- Gráfico V. 20.** Distribución del nº de implantes previos con ácido hialurónico
- Gráfico V.21.** Distribución del nº de implantes previos distintos al ácido hialurónico
- Gráfico V.22.** Tipo de efecto adverso descrito tras el implante con ácido hialurónico
- Gráfico V.23.** Tiempos de latencia. Porcentaje acumulado
- Gráfico V.24.** Distribución del nº de implantes realizados por los especialistas consultados
- Gráfico VI.1.** Opciones terapéuticas para granulomas y nódulos

### XII. INDICE DE ABREVIATURAS

- AH Ácido hialurónico
- HAC Hidroxiapatita cálcica
- PMMA Polimetilmetacrilato
- SMAS Sistema Muscular Aponeurótico Superficial
- FC o GF Factores de Crecimiento
- PRP Plasma rico en plaquetas
- PRPGF Plasma rico en plaquetas en con Factores de Crecimiento
- ADN Ácido desoxirribonucleico
- EGF Factor de crecimiento epidérmico
- FGF Factor de crecimiento del fibroblasto
- HEMA Hidroximetilmetacrilato
- FILACP Federación Ibero-latinoamericana de Cirugía Plástica y Reconstructiva
- SMCC Sociedad de Medicina y Cirugía Cosmética
- SEME Sociedad Española de Medicina Estética
- ISAPS International Society of Aesthetic Plastic Surgery
- HLA Antígenos leucocitarios humanos
- FISH Hibridación in situ con fluorescencia
- SECPRE Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética
- AP Antecedentes personales
- AGEMED Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios
- EMLA *Eutetic Mixture of Local Anesthetic*
- IPR índice de Prioridad de Riesgo
- AMFE Análisis Modal de Fallos y Efectos
- EA Efectos Adversos

### XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. Ercilla González G. Informe de bioseguridad inmunológica de implantes: ácido hialurónico. SEME. 2010;24:7-13.
2. Nahai F. Worldwide plastic surgery statistics ISAPS Biennial Global Survey. ISAPS 2010; August 14-18; 4 (3). available en: <http://www.isaps.org>.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Actualización de la información sobre implantes de relleno utilizados con finalidad plástica, reconstructiva y estética. Nota informativa 1 de septiembre de 2010. Ministerio de sanidad, política social e igualdad. [Consultado 2011 octubre 3. Disponible en URL: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/productosSanitarios/2010/NI-implantes-relleno\\_01-septiembre-2010.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/productosSanitarios/2010/NI-implantes-relleno_01-septiembre-2010.htm).
4. Tejero P, López Pitalúa JA, Tuffet J, Anido J. Propuesta de protocolos de práctica clínica en la utilización de materiales de relleno. SEME. 2009; 21:40-47.
5. Bonet J, .El misterio de lo bello. La belleza a través de la historia. Muy Historia. 2007; 13:8-13.
6. Galiano D, Porta J, Tejedó A. Forma, cuerpo y función. Málaga: Instituto Andaluz del Deporte; 2003.
7. Chahine N, Lannelongue MP, Mohrt F. Las décadas. En: Chahine N, Lannelongue MP, Mohrt F Jazdzwowski C. Rousso F. Vormese F. La belleza del siglo. Barcelona: Gustavo Gili; 2006. p. 80-220.
8. Zaragoza JR. Apuntes del Master en Medicina Estética de la SEME. Modulo 1, Cap. 1. Barcelona: Sociedad Española de Medicina Estética; 1990.
9. Donofrio LM. Techniques in facial fat grafting. Aesthetic Surg J. 2008;28:681-687.
10. Rouviere H, Delmas A. Anatomía humana: descriptiva, topográfica y funcional. T.1. Cabeza y cuello. 11ª ed. Barcelona: Masson; 2010.
11. Orts Llorca, F. Anatomía Humana. Tomo 1. 6ª ed. Barcelona: Científico-Médica; 1985.
12. Azzizzadeh B, Hadkock T, Cheney M. Ritidectomía con colgajo corto de SMAS. En: Azzizzadeh B, Murphy M, Johanson C. Técnicas avanzadas en rejuvenecimiento facial. Barcelona: Elsevier; 2008.. p. 152-157.

13. Wayne F, Larrabee KH, Makielski JL. Surgical anatomy of the face. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
14. Lumley JSP. Anatomía de superficie: las bases anatómicas del examen físico. Madrid: Churchill Livingstone; 1992
15. Vazquez Doval F J. Monografías de dermatología quirúrgica. Principios generales II. Barcelona: Esmonpharma; 2009.
16. Amselem M. Imagen en Sol Radiante: nueva óptica de rejuvenecimiento facial con micro-cánulas Pix´L en el tercio superior. Simposio q-med spain: últimos avances en tecnología nasha. XVIII Congreso de Confrontaciones Terapéuticas. Sitges 22 Mayo 2010 Disponible en <http://www.confitera.com/imagenes/Abstracts2010.pdf>
17. Passy S. PMMA implants: A new way to correct body defects without surgery. Int J Cosmet Surg Aesthet Dermatol. 2003;5(2):193-199.
18. Seckel BR. Zonas faciales peligrosas: como evitar lesiones nerviosas durante la cirugía plástica facial. Madrid: Amolca; 2004.
19. Pérez JL, Torres Lagares D, García Calderón M, Gallego Romero D, Conde Fernández L, Asiaín González, E. Inervación y vascularización cervicofacial. Cirugía Bucal. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2007.
20. Boos RM. Estudo da influencia de ângulos do perfil facial feminino na preferencia de avaliadores on -line (Dissertação de Mestrado). Porto Alegre: Universidad Pontificia Católica de Rio Grande do Sul ; 2001.
21. Czarnecki ST, Nanda RS, Currier FG. Perceptions of a balanced facial profile. Am J Orthodont. 1993;104(2):108-7.
22. Nacul AM. Bioplastia a plastic interactiva. En: Moreno C. Conceitos de harmonia da face. Madrid: Díaz de Santos; 2007. p. 23-37.
23. Suazo GI, López CX, Márquez MV. Software Antropometer, una nueva herramienta para análisis facial. Int J Morphol. 2008;26(4):973-974.
24. Donofrio L, Weinkle S The third dimension in facial rejuvenation: a review. J Cosmet Dermatol. 2006 Dec;5(4):277-83.
25. Tejero P, Serra M, García Monforte F, Munt E. Protocolo de abordaje del envejecimiento cutáneo facial. Protocolos de práctica clínica en Medicina Estética. Medicina Estética. 2003;23:31-35.

26. Little JW. Structural aging: the facial recurve concept. *Aesth Plast Surg.* 2007;31:754-756.
27. Rohrich RJ, Pessa JE. Aging of the facial skeleton: aesthetic implications and rejuvenation strategies. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2011 Jan;127(1):384-5.
28. Dumont T, Simon ME, Stricker JL, Khanb J, Chassagnea F. Analyse des implications du tissu graisseux dans la morphologie faciale, à partir d'une revue de la littérature et de dissections de dix hémifaces. *Ann Chir Plast Eshét.* 2007; 52:196-200.
29. Rohrich RJ, Pessa JE. The fat compartments of the face: anatomy and clinical implications for cosmetic surgery. *Plast Reconst Surg.* 2007 Jun;119(7):2219-27; discussion 2228-31.
30. Yaar M, Eller MS, Gilchrest BA. Fifty years of skin aging. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2002 Dec;7(1):51-58.
31. Reuther T, Bayrhammer J, Kerscher M. Effects of a three-session skin rejuvenation treatment using stabilized hyaluronic acid-based gel of non-animal origin on skin elasticity: a pilot study. *Arch Dermatol Res.* 2010 Jan;302(1):37-45.
32. Wang F, Garza LA, Kang S, Varani J, Orringer JS, Fisher GJ, et al. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin. *Arch Dermatol.* 2007 Feb;143(2):155-63.
33. Man D, Harvey P, Winland-Brown JE, Ed D. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Sur.* 2011;107(1):229-237.
34. Redaelli A, Romano D, Marcianó A. Face and neck revitalization with platelet-rich plasma (PRP): clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(5):466-72.
35. Tejero P, Fernández E, Saludas LM.F.C.E. y revitalización. *SEME.* 1996;41:26-30.
36. Anitua E. Un nuevo enfoque en la regeneración ósea. Plasma rico en factores de crecimiento (P.R.G.F). Vitoria: Puesta al día publicaciones; 2000.

37. García V. Tratamiento del envejecimiento cutáneo mediante bioestimulación con factores de crecimiento autógenos. Part I. *Int J Cosmet Med Surg*. 2005;7(2):8-14.
38. Carruthers A, Carruthers J. Advances in aesthetic scales. *Dermatol Surg*. 2008; 34:5149-5160.
39. Kontis TC, Rivkin A. The history of injectable facial fillers. *Facial Plast Surg*. 2009; 25(2):067-072.
40. Gutiérrez L, Montes A. Siliconomas. *Rev Méd Chile*. 2002;130(7):793-797.
41. Curcio NM, Parish LC. Injectable fillers: an American perspective. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009 Jun;144(3):271-9.
42. Dhaliwal J, Friedman O. Injectables and fillers in male patients. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2008 Aug;16(3):345-55.
43. Alijotas Reig J, García Jiménez V. Delayed-immune mediated adverse effect related to hyaluronic acid and acrylic hidrogel dermal fillers: clinical findings and long term follow up and review of the literature. *JEADV*. 2008;22:150-161.
44. Alijotas Reig J, García Jiménez V, Vilardell Tarrés F, Miró F. Delayed immune-mediated adverse effects of polyalkylimide dermal fillers. *Arch Dermatol*. 2008;144 (5):637-642
45. Downs BW, Wang TD Current concepts in mid facial rejuvenation *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Aug;16(4):335-8.
46. Goldberg DJ. Breakthroughs in US dermal fillers for facial soft-tissue augmentation. *J Cosmet Laser Ther*. 2009 Dec; 11(4):240-7.
47. Wesley NO, Dover JS. The filler revolution: a six-year retrospective. *J Drugs Dermatol*. 2009 Oct; 8(10):903-7.
48. Rivkin A. New fillers under consideration: what is the future of injectable aesthetics? *Facial Plast Surg*. 2009 May;25(2):120-3.
49. Smith K. Reversible vs. Non reversible fillers in facial aesthetics: Concerns and considerations. *Dermatology Online Journal* .2008.14(8):3.
50. Gladstone H, Wu P, Carruthers J. Generalidades sobre la aplicación de rellenos estéticos. En: Carruthers J, Carruthers A, editores. *Aumento de tejidos blandos*. Madrid: Elsevier; 2006. p.1-9

51. Pons Guiraud A. Produits lentement dégradables. En Pons Guiraud A, Bui P. L'Art du comblement et de la volumétrie en esthétique. Rueil-Malmaison Arnette; 2009. p.115-120
52. Carruthers J, Cohen SR, Joseph JH, Narins RS, Rubin M. The science and art of dermal fillers for soft-tissue augmentation. *J Drugs Dermatol*. 2009 Apr; 8(4):335-50.
53. Bowler PJ. Impact on facial rejuvenation with dermatological preparations. *Clin Interv Aging*. 2009; 4:81-9.
54. Dayan SH, Bassichis BA. Facial dermal fillers: Selection of appropriate products and techniques. *Aesthetic Surg J*. 2008; 28:335-347.
55. Piquet M, Brignol L. Injections d'acide polylactique: intérêt dans la correction des lipoatrophies faciales chez les patients VIH+ sous trithérapie. *Revue Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale*. 2007; 108(6):495-504.
56. Herranz Pinto P. Tratamientos faciales en pacientes con SIDA y otras situaciones especiales. En: Cabo R, Vega P, Tejero P, Fábregas A, coordinadores. Curso de Habilidades en Medicina Estética Facial. Madrid: Q-Med; 2004. p. 309-415.
57. Fischer J, Metzler G, Schaller M. Cosmetic permanent fillers for soft tissue augmentation. A new contraindication for Interferon therapies. *Arch Dermatol*. 2007;143:507-510
58. Cirillo P, Benci M, Bartoletti E, Bertana C. Proposed guidelines for use of dermal and subdermal fillers. *Gital Dermatol Venereol*. 2008;143:187-193.
59. Descamps V, Landry J, Francès C, Marinho E, Ratziv, Chosidow O. Facial cosmetic filler injections as possible target for systemic sarcoidosis in patients treated with Interferon for chronic hepatitis C: two cases. *Dermatology*. 2008;217:81-84.
60. Tan S, Glogau R. Rellenos estéticos. En: Carruthers J, Carruthers A, editores. Aumento de tejidos blandos. Madrid: Elsevier; 2006. p.12-18
61. Stegman S. El colágeno Zyderm para inyección. *SEME*. 1985;1:26-34.
62. Bauman L. CosmoDerm/CosmoPlast (human bioengineered collagen) for the aging face. *Facial Plast Surg*. 2004 May;20(2):125-8.

63. An Efficacy and Safety Study of TheraFill® Versus KOKEN for 3 Months on Nasolabial Folds. Clinical trials [Internet]. New York: US National institutes of health; 2010 [Cited 2011 apr 13] Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01060943>
64. Scarano A, Carinci F, Piattelli A. Lip augmentation with a new filler (agarose gel): a 3-year follow-up study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 Aug;108(2):e11-e5.
65. Fernández-Cossío S, León-Mateos A, Sampedro FG, Oreja MT. Biocompatibility of agarose gel as a dermal filler: histologic evaluation of subcutaneous implants. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Oct;120(5):1161-9.
66. Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, Laglenne E, Pauchard M, Schoen H, et al. Polylactic acid implants (New-Fill) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients: results of the open-label study VEGA. *AIDS.* 2003;17(17):2471-7.
67. Vleggaar D. Facial volumetric correction with injectable poly-L-lactic acid. *Dermatol Surg.* 2005;31(11 Pt 2):1511-7, discussion 1517-8.
68. Moyle GJ, Lysakova L, Brown S, Sibtain N, Healy J, Priest C, et al. A randomized open-label study of immediate versus delayed polylactic acid injections for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection. *HIV Med.* 2004;5(2):82-7.
69. Nicolau PJ. Long-lasting and permanent fillers: biomaterial influence over host tissue response. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(7):2271-86.
70. Woerle B, Hanke CW, Sattler G. Poly-L lactic acid: a temporary filler for soft tissue augmentation. *J Drugs Dermatol.* 2004;3(4):385-9.
71. Flaharty P. Radiance. *Facial Plast Surg.* 2004;20(2):165-9.
72. Hamilton TK. Assessing nonsurgical options for facial restoration. *Dermatol Ther.* 2007;20(Suppl 1): S1-S9.
73. Beer KR. Radiesse nodule of the lips from a distant injection site: report of a case and consideration of etiology and management. *J Drugs Dermatol.* 2007;6(8):846-7.
74. Asius J. Asius B. inventores; ABR invent. Implantes inyectables basados en cerámica para rellenar tejidos blandos. Patente francesa A61F2/00 Concesion 05/05/2009 [Internet]. Disponible en URL: <http://patentados.com/invento/implantes-inyectables-basados-en-ceramica-para-rellenar-tejidos-blando.html>

75. Van der Meulen J, Koerten HK. Inflammatory response and degradation of three types of calcium phosphate ceramic in a non-osseous environment. *J Biomed Mater Res.* 1994; 28:1455-63.
76. Halsternberg S, Panitch A, Rizzi S, Hall H, Hubbell JA. Biologically engineered protein-graft-poly (Ethyleneglycol) hydrogels: a cell adhesive and plasmin-degradable biosynthetic material for tissue repair. *Biomacromolecules.* 2002;3:710-23
77. Shina VR, Bansal K, Kaushik R, Kumria R, Trehan A. Poly-E-caprolactone microspheres and nanospheres: an overview, *intern.J. Pharmaceutics,* 2004, 278,1-23
78. Sociedad Española de Medicina Estética. Comunicación del laboratorio Merz respecto a Novabel [Internet] Madrid: la Sociedad; 2010. Accedido 29/09/2011. Disponible en URL: [http://www.seme.org/area\\_seme/comunicados\\_articulo.php?id=214](http://www.seme.org/area_seme/comunicados_articulo.php?id=214)
79. Beasley KL, Weiss MA, Weiss RA. Hyaluronic acid fillers: a comprehensive review. *Facial Plast Surg.* 2009 May;25(2):86-94.
80. Alijotas Reig J. Los implantes estéticos producen unos efectos adversos intolerables. *XL Semanal [Internet]* 2010 [Consultado 2011 sept 29] 1185 julio. Disponible en URL: [http://xlsemanal.finanzas.com/web/articulo.php?id=57658&id\\_edicion=5367](http://xlsemanal.finanzas.com/web/articulo.php?id=57658&id_edicion=5367)
81. Goa KL, Benfield P. Hyaluronic acid. A review of its pharmacology and use as a surgical aid in ophthalmology, and its therapeutic potential in joint disease and wound healing. *Drugs.* 1994; 47:536-566
82. Gall Y. Hyaluronic acid: structure, metabolism and implication in cicatrization. *Annales de Dermatologie.* 2010; 137(supl 1):S30-S39.
83. Kablik J, Monheit G, Yu L, Chang G, Gershkovitch G. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg.* 2009;35(Suppl 1):302-312.
84. Lowe NJ, Maxwell CA, Lowe P, Duik MG, Shah K. *Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing.* *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:930-3.
85. Lowe NJ, Maxwell CA, Lowe P, Shah A, Patnaik R. Injectable Poly-L-Lactic Acid: 3 years of aesthetic experience. *Dermatol Surg.* 2009;35(Suppl1):344-349.

86. Shafir R, Amir A, Gur E. Long-term complications of facial injections with Restylane. *Plast Reconstr Surg.* 2000;106:1215-1216.
87. Cantisano-Zilkha M, Bosniak S. Hyaluronic acid gel injections for facial rejuvenation: a 3 year clinical experience. *Oper Tech Oculoplastic Orbital Reconstr Surg.* 1999;2:177-1811.
88. Lupton JR, Alster TS. Cutaneous hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid gel. *Dermatol Surg.* 2000; 26:135-137.1
89. Schanz S, Schippert W, Ulmer A, Rassner C, Fierlbeck G. *Arterial embolization caused by injection of hyaluronic acid (Restylane).* *Br J Dermatol.* 2002;146:928-929.
90. Van Dyke S, Hays J, Caglia C, Caglia M. Severe acute local reactions to a Hyaluronic acid-derived dermal filler. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2010;3(5):32-35.
91. Matarasso SL, Carruthers JKD, Jewell ML. Consensus recommendations for soft-tissue augmentation with nonanimal stabilized Hyaluronic Acid (Restylane) and the Restylane Consensus Group. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 117(Suppl):3s-33s.
92. Morley A. Malhotra R. Use of Hyaluronic acid filler for tear-trough rejuvenation as an lternative to lower Eyelid Surgery. *Ophtal Plast Reconstr Surg,* 2010; 69-73
93. Ghislanzoni M, Bianchi F, Barbareschi M, Alessi E. Cutaneous granulomatous reaction to injectable hyaluronic acid gel. *Br J Dermatol.* 2006 Apr; 154(4):755-8.
94. André P. 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. *JEADV.* 2004; 18:422-425.
95. Grossman KL. Hyaluronic acid gel fillers: hypersensitivity reactions. *Aesthet Surg J.* 2005 Jul-Aug; 25(4):403-5.
96. 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.
97. Glogau RG, Kane MA. Effect of injection techniques on the rate of local adverse events in patients implanted with nonanimal hyaluronic acid gel dermal fillers. *Dermatol Surg.* 2008 Jun; 34(Suppl 1):S105-9.

98. Tezel A, Fredrickson GH. The science of hyaluronic acid dermal fillers. *J Cosmet Laser Ther.* 2008 Mar;10(1):35-42
99. Beer K, Solish N. Hyaluronics for soft-tissue augmentation: practical considerations and technical recommendations. *J Drugs Dermatol.* 2009 Dec;8(12):1086-91.
100. Carruthers A, Carruthers J. Non-animal-based hyaluronic acid fillers: scientific and technical considerations. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Nov; 120(6 Suppl):33S-40S.
101. Verpaele A, Strand A. Restylane SubQ, a non-animal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation of the mid- and lower face. *Aesthet Surg J.* 2006 Jan-Feb;26(1S):S10-7.
102. Lowe NJ, Grover R. Injectable hyaluronic acid implant for malar and mental enhancement. *Dermatol Surg.* 2006 Jul; 32(7):881-5.
103. Narins RS, Brandt F, Leyden J, Lorenc ZP, Rubin M, Smith S. A randomized, double-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Restylane versus Zyplast for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg.* 2003; 29(6):588-95.
104. Bogdan Allemann I, Baumann L. Hyaluronic acid gel (Juvéderm) preparations in the treatment of facial wrinkles and folds. *Clin Interv Aging.* 2008;3(4):629-34.
105. Waha G. European evaluation of a new hyaluronic acid filler incorporating lidocaine. *J Cosmet Dermatol.* 2008; 7(4):298-303.
106. Morley AM, Taban M, Malhotra R, Goldberg RA. Use of hyaluronic Acid gel for upper eyelid filling and contouring. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2009 Nov-Dec; 25(6):440-4.
107. Jones DH. Semipermanent and permanent injectable fillers. *Dermatol Clin.* 2009 Oct; 27(4):433-44.
108. Wolters M, Lampe H. Prospective multicenter study for evaluation of safety, efficacy, and esthetic results of cross-linked polyacrylamide hydrogel in 81 patients. *Dermatol Surg.* 2009 Feb; 35( Suppl 1):338-43.
109. Christensen L, Breiting V, Janssen M, Vuust J, Hogdall E. Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers. *Aesthetic Plast Surg.* 2005 Jan-Feb; 29(1):34-48.

110. Bui P. Produits non dégradables. En: Pons Girau A; Bui P...L`Art du comblement et de la volumétrie en esthétique. Rueil-Malmaison France: Arnette; 2009. p.123-129.
111. Manafi A, Emami AH, Pooli AH, Habibi M, Saidian L. Unacceptable results with an accepted soft tissue filler: Polyacrylamide Hydrogel. *Aesthetic Plast Surg.* 2009; 34: 413-422.
112. Alijotas-Reig J, Garcia-Gimenez V, Miró-Mur F, Vilardell-Tarrés M. Delayed immune-mediated adverse effects related to polyacrylamide dermal fillers: Clinical findings, management, and follow-up. *Dermatol Surg.* 2009;35(Suppl 1):360-366.
113. Ellis D, Sardesai MG. Bio-Alcamid: an alternative to fat transfer *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2008 Nov; 16(4):429-33, vi.
114. Khan I, Shokrollahi K, Bisarya K, Murison MS. A liposuction technique for extraction of bio-alcamid and other permanent fillers. *Aesthet Surg J.* 2011 Mar 1; 31(3):344-6.
115. Kalantar-Hormozi A, Mozafari N, Rasti M. Adverse effects after use of polyacrylamide gel as a facial soft tissue filler. *Aesthet Surg J.* 2008 Mar-Apr; 28(2):139-42.
116. Môle B. Procédes de comblement á durée prolongée. *Ann Dermatol Venereol.* 2008; 135:1539-1547.
117. Vargas-Machuca I, González-Guerra E, Angulo J, Fariña MC del, Martín L, Requena L. Facial granulomas secondary to Dermalive microimplants: Report of a case with histopathologic differential diagnosis among the granulomas secondary to different injectable permanent filler materials. *Am J Dermatopathol.* 2006 Apr; 28(2):173-7.
118. Lemperle G, de Fazio S, Nicolau P. ArteFill: a third-generation permanent dermal filler and tissue stimulator. *Clin Plast Surg.* 2006 Oct; 33(4):551-65.
119. Passy S. Implantes de polimetilmetacrilato. Un nuevo método para corregir defectos corporales sin cirugía. *Int J Cosmet Med Surg.* 2002;4(1):23-27.
120. Carvalho Costa IM, Salaro CP, Costa MC. Polymethylmethacrylate facial implant: a successful personal experience in Brazil for more than 9 years. *Dermatol Surg.* 2009 Aug; 35(8):1221-7.

121. Lemperle G, Pietz R, Lemperle M. First clinical experiences with arteplast (PMMA Microspheres) injected beneath wrinkles and dermal defects. *Plastic Surgery*. 1992; 2:539.
122. Silva MT, Curi AL. Blindness and total ophthalmoplegia after aesthetic polymethylmethacrylate injection: case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004 Sep; 62(3B):873-4.
123. Salles AG, Lotierzo PH, Gemperli R, Besteiro JM, Ishida LC, Gimenez RP, et al. Complications after polymethylmethacrylate injections: report of 32 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2008 May; 121(5):1811-20.
124. Da Costa M, Nonaka CF, dos Santos JN, Germano AR, de Souza LB. Oral foreign body granuloma: unusual presentation of a rare adverse reaction to permanent injectable cosmetic filler. *Int.J. Oral Maxillofac Surg*. 2009 Apr 38(4):385-7.
125. Piacquadio D, Smith S, Anderson R. A comparison of commercially available polymethylmethacrylate-based soft tissue fillers. *Dermatol Surg*. 2008 Jun;34( Suppl 1):S48-52.P
126. Rossner M, Rossner F, Bachmann F, Wiest L, Rzany B. Risk of severe adverse reactions to an injectable filler based on a fixed combination of hydroxyethylmethacrylate and ethylmethacrylate with hyaluronic acid. *Dermatol Surg*. 2009 Feb;35(Suppl 1):367-74.
127. Sommer M, Passy S. Rellenos cutáneos y corrección de las deformidades del rostro con el uso de microesferas de PMMA, un nuevo enfoque. *Int J Cosmet Med Surg*. 1999;1(1):8-11.
128. Gladstone HB, Wu P, Carruthers J. Generalidades sobre la aplicación de rellenos estéticos. En: Carruthers J, Carruthers A, editores. *Aumento de tejidos blandos*. Madrid: Elsevier; 2006. p. 1-9.
129. Coiffman F. Alogenosis iatrogénica. Una nueva enfermedad. *Cir Plast Latinoam*. 2008;34(1):1-10.
130. Duffy DM. Complications of fillers: overview. *Dermatol Surg*. 2005 Nov;31(11 Pt 2):1626-33.
131. Hirsch RJ, Stier M. Complications of soft tissue augmentation *J Drugs Dermatol*. 2008 Sep;7(9):841-5.
132. Zielke H, Wölber L, Wiest L, Rzany B. Risk profiles of different injectable fillers: results from the Injectable Filler Safety Study (IFS Study). *Dermatol Surg*. 2008 Mar;34(3):326-35.

133. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M, Eisemann-Klein M, Zimmermann U, Duffy DM. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 1. Possible causes. *Plast Reconstr Surg.* 2009 Jun;123(6):1842-63.
134. Sclafani AP, Fagien S. Treatment of injectable soft tissue filler complications. *Dermatol Surg.* 2009 Oct;35 Suppl 2:1672-80.
135. Rzany, B. Zielke H. Complicaciones. Rellenos inyectables en Medicina Estética. Barcelona: Amolca ; 2009.
136. Kanchwala SK, Holloway L, Bucky LP. Reliable soft tissue augmentation: a clinical comparison of injectable soft-tissue fillers for facial-volume augmentation. *Ann Plast Surg.* 2005 Jul;55(1):30-5
137. Schanz S., Schippert W., Ulmer A., Rassner G., Fierlbeck G.. Arterial embolization caused by injection of hyaluronic acid (Restylane) *Br J Dermatol.* 2002; 146:928-929.
138. Bachmann F, Erdmann R, Hartmann V, Wiest L, Rzany B. The spectrum of adverse reactions after treatment with injectable fillers in the glabellar region: results from the Injectable Filler Safety Study. *Dermatol Surg.* 2009 Oct;35 Suppl 2:1629-34.
139. Shehnaz Z Arsiwala Safety and Persistence of Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid Fillers for Nasolabial Folds Correction in 30 Indian Patients *J Cutan Aesthet Surg.* 2010 Sep-Dec; 3(3): 156-161.
140. Calvo M, Tornero P, Barrio M de, Mínguez G, Infante S, Herrero T, et al. Erythema multiform due to Hyaluronic acid (Go-On). *J Investig Allergol Clin Inmunol.* 2007; 17(2): 126-128.
141. Patel VJ, Bruck MC, Katz BE. Hypersensitivity reaction to hyaluronic acid with negative skin testing. *Plast Reconstr Surg.* 2006 May;117(6):92e-94e.
142. Lupton JR, Alster TS Cutaneous hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid gel. *Dermatol Surg.* 2000 Feb;26(2):135-7
143. Van Dyke S, Hays GP, Caglia AE, Caglia M. Severe acute local reactions to a Hyaluronic Acid-derived dermal filler. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010 May;3(5):32-5
144. Glaich AS, Cohen JL, Goldberg LH. Injection necrosis of the glabella: protocol for prevention and treatment after use of dermal fillers. *Dermatol Surg.* 2006 Feb;32(2):276-81.

145. Kovach BT, Sengelmann RD. Soft tissue augmentation. *Advances in dermatology*. 2007;23:1-31.
146. Braun M, Braun S Nodule formation following lip augmentation using porcine collagen-derived filler. *J Drugs Dermatol*. 2008 Jun;7(6):579-81.
147. De Boule K, Swinberghe S, Engman M, Shoshani D. Lip augmentation and contour correction with a ribose cross-linked collagen dermal filler. *J Drugs Dermatol*. 2009 Mar;8(3 Suppl):1-8.
148. Al-Shraim M. Mohammad J. Geddie W Granulomatous reaction to injectable hyaluronic acid (Restylane) diagnosed by fine needle biopsy. *J Clin Pathol*. 2007 September; 60(9): 1060-061.
149. Cooperman L, Mackinnon V, Bechler G, Pharriss B. Injectable collagen: a six year clinical investigation. *Aesthetic plast surg* 1985; 9(2):145-151.
150. Cockerham K, Hsu VJ. Collagen-based dermal fillers: past, present, future. *Facial Plast Surg*. 2009 May;25(2):106-13
151. Braun M, Braun S. Nodule formation following lip augmentation using porcine collagen-derived filler. *J Drugs Dermatol*. 2008 Jun;7(6):579-81.
152. Pons-Guiraud A. Matériaux de comblement des rides et effets secondaires. *J Méd Estheti Chir Dermatol*. 2010;XXXVII(147):133-141.
153. Dereure O. Acide hyaluronique et immunité. *Ann Dermatol*. 2010;137(Suppl 1): S26-S29.
154. Narins RS, Coleman WP, Glogau RG. Recommendations and treatment options for nodules and other filler complications. *Dermatol Surg*. 2009;35:1667-1671.
155. Rossner F, Rossner M, Hartmann V, Erdmann R, Wiest LG, Rzany B. Decrease of reported adverse events to injectable polylactic acid after recommending an increased dilution: 8-year results from the Injectable Filler Safety study. *J Cosmet Dermatol*. 2009 Mar;8(1):14-8.
156. Beljaards RC, de Roos KP, Bruins FG. New fill for skin augmentation: a new filler or failure?. *Dermatol Surg*. 2005 Jul;31(7 Pt 1):772-6.

157. Berlin AL, Hussain M, Goldberg DJ. Calcium hydroxylapatite filler for facial rejuvenation: a histologic and immunohistochemical analysis. *Dermatol Surg.* 2008 Jun;34 Suppl 1:S64-7.
158. Tzikas TL. Evaluation of the radiance FN soft tissue filler for facial soft tissue augmentation. *Arch Facial Plast Surg.* 2004 6 (4): 234-239.
159. Lee MJ, Sung MS, Kim NJ, Choung HK, Khwarg SI.. Eyelid mass secondary to injection of calcium hydroxylapatite facial filler. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2008 Sep-Oct;24(5):421-3.
160. Nicolau PJ. Long-lasting and permanent fillers: biomaterial influence over host tissue response. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Jun;119(7):2271-86.
161. Rohrich R. Nguyen A. Kenkel J. Lexicon for soft tissue implants. *Dermatol Surg.* 2009; 35 Suppl 2: 1605-1611.
162. Lemperle G, Rullan,P. Gauthier-Hazan N. Avoiding and treating dermal filler complications. *Plastic Reconstr Surg.* 2006; 118(Suppl3):92-107.
163. Lemperle G . PMMA\_Microspheres (Artecoll) for long lasting correction of wrinkles: refinements and statistical . results. *Aesthetic Plast Surg* 1998.22 (5):356-365.
164. Lemperle G, *Romano JJ, Busso M.* Soft tissue augmentation with artecoll: 10- year history, indications, techniques, and complications. *Dermatol Surg* 2003;29: 573-587.
165. Haneke E. Polymethyl methacrylate microspheres in collagen. *Semin Cutan Med Surg.* 2004 Dec;23(4):227-32.
166. Lombardi T. Orofacial granuloma after injection of cosmetic fillers. Histopathologic and clinical study of 11 cases. *J Oral Pathol Med.* 2004. 33(2):115-120.
167. Gamo R, Pinedo F, Vicente J, Naz E, Calzado L, Ruiz-G. Keratoacanthoma-like reaction after a hyaluronic acid and acrylic hydrogel cosmetic filler. *Dermatol Surg.* 2008 34:7 (954-959).
168. Alijotas-Reig J, García-Giménez V, Miró-Mur F, Vilardell-Tarrés M, Segarra JM de. Delayed immune-mediated adverse effects of polyalkylimide dermal fillers: clinical findings and long-term follow-up. *Arch Dermatol.* 2008 May;144(5):637-42.44.

169. Pacini S, Ruggiero M, Cammarota N, Protopapa C, Gulisano M. Bio-Alcamid, a novel prosthetic polymer, does not interfere with morphological and functional characteristics of human skin fibroblasts. *Plast Reconstr Surg.* 2003; 111(1):489-491.
170. Casavantes L, Izábal J. Estabilidad, tolerancia y seguridad de polialquilimida gel (*Biocalmid*), endoprótesis inyectables para la corrección de defectos mayores en tejidos blandos. *Dermatología Cosmética Médica y Quirúrgica.* 2004;2(2):98-103
171. Treacy PJ, Goldberg DJ. Use of a biopolymer polyalkylimide filler for facial lipodystrophy in HIV-positive patients undergoing treatment with antiretroviral drugs. *Dermatol Surg.* 2006 Jun;32(6):804-8.
172. Schelke LW, van den Elzen HJ, Canninga M, Neumann MH. Complications after treatment with polyalkylimide. *Dermatol Surg.* 2009 Oct;35 Suppl 2:1625-8.
173. Nelson L, Stewart KJ. Early and late complications of polyalkylimide gel (Bio-Alcamid)®. *Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011 Mar;64(3):401-4.
174. Ross AH, Malhotra R. Long-term orbitofacial complications of polyalkylimide 4% (bio-alcamid). *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2009 Sep-Oct; 25(5):394-7.
175. Hevia O Six-year experience using 1,000-centistoke silicone oil in 916 patients for soft-tissue augmentation in a private practice setting. *Dermatol Surg.* 2009 Oct;35 Suppl 2:1646-52.
176. Anastassov GE, Schulhof S, Lumerman H. Complications after facial contour augmentation with injectable silicone. Diagnosis and treatment. Report of a severe case. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Oct;37(10):955-60. Epub 2008 Jun 12.
177. Homicz MR, Watson D. Review of injectable materials for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg.* 28 (6): 491-494.
178. Bjarnsholt T, Tolker-Nielsen T, Givskov M, Janssen M, Christensen LH. Detection of bacteria by fluorescence in situ hybridization in culture-negative soft tissue filler lesions. *Dermatol Surg.* 2009;35(suppl 2):1620-1624.
179. Requena L, Requena C, Christensen L, Zimmerman U. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *JAAD.* 2011;64(1):1-34.

180. Marcoval J, Mañá J, Moreno A, Gallego I, Fortuño Y, Peyrí J. Foreign bodies in granulomatous cutaneous lesions of patients with systemic sarcoidosis. *Arch Dermatol*. 2001;137(4):427-430.
181. Lemperle G, Gauthier-Hazan N. Foreign body granulomas after all injectable Dermal Filler . Part.2. treatment options. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123(6):1864-1873.
182. Glaich AS, Cohen JL, Goldberg LH. Injection necrosis of the glabella: protocol for prevention and treatment after use of dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2006 Feb;32(2):276-81.
183. Grunebaum LD, Bogdan Allemann I, Dayan S, Mandy S, Baumann L. The risk of alar necrosis associated with dermal filler injection. *Dermatol Surg*. 2009 Oct;35 Suppl 2:1635-40
184. Coleman S. Avoidance of arterial occlusion from injection of soft tissue fillers. *Aesthetic Surg J*. 2002;22:555-557.
185. Cassuto D, Marangoni O, De Santis G, Christensen L. Advanced laser techniques for filler-induced complications. *Dermatol. Surg*. 2009;35(2):1689-1695.
186. Narins RS, Jewell M, Rubin M, Cohen J, Strobos J. Clinical Conference: Management of Rare Events Following Dermal Fillers Focal Necrosis and Angry Red Bump. *Dermatol Surg*. 2006;32:426-434.
187. Narins RS, Coleman WP 3rd, Glogau RG Recommendations and treatment options for nodules and other filler complications. *Dermatol Surg*. 2009 Oct; 35 Suppl 2:1667-71.
188. Tejero García P, Ríos de los Ríos L, Sanchez Hidalgo A. Efectos adversos tardíos del ácido hialurónico: revisión de la evidencia y la experiencia clínica. *Medicina Estética*. 2011; 27:31-36.
189. Tejero P, Sarky C. Revision de los efectos adversos acaecidos tras tratamientos cutáneos de ácido hialurónico (estudio proespectivo 2004-2011). *Est-Etica*. 2011: (2):2, 50-56.
190. Tejero P. Materiales de relleno en medicina estética. En: Cabo R, Vega P, Tejero P, Fábregas A, coordinadores. *Curso de habilidades en medicina estética facial*. Madrid: Q-med; 2004. p. 93-124.

191. Zielke H, Wölber L, Wiest L, Rzany, B. Risk profiles of different injectable fillers: Results from the injectable filler safety study (IFS Study). *Dermatol Surg.* 2008;34:326-335.
192. Alam M. Dover J.S. Management of complications and sequelae with temporary injectables fillers. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 120:98S.
193. Sociedad Española de Medicina y Cirugía Cosmética. Conclusiones del curso Controversias en relación con los materiales de relleno tisular. Barcelona [Internet] 2010 [Consultado 2011 febr 2]. Disponible en
194. Ojeda Lasprilla G, Navarro Navarro C. Injectables facial fillers: literature review *Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello.* 2008; 73-94
195. News medical 9 de Agosto 2010. Accedido 29/09/2011. Disponible en URL: <http://www.news-medical.net/news/20100809/ISAPS-Biennial-Global-Survey-of-plastic-surgeons-and-procedures.aspx>
196. Smith KC. New fillers for the new man. *Dermatol Ther* 2007;20(6):388-93. PubMed
197. Ferrão Vargas A. Gontijo de Amorim N, Pintaguy Y. Complicações tardias dos preenchimentos permanentes *Rev Brasileira Cirurgia Plastica.* 2009;24(1):71-81.
198. Hospital Vall d'Hebrón, Instiuto de Recerça (VHIR), Unidad de investigación básica en envejecimiento, biomateriales y nanotecnología. Informes [Internet]. Barcelona: El Hospital; 2011. [Consultado 2011 julio 18]. Disponible en: [http://www.ir.vhebron.net/easyweb\\_irvh/Fundacio\\_i\\_Societat/Implantesdermicos/tabid/777/Default.aspx](http://www.ir.vhebron.net/easyweb_irvh/Fundacio_i_Societat/Implantesdermicos/tabid/777/Default.aspx)
199. Sociedad Española de Medicina y Cirugía Cosmética. Una investigación del VHIR ayuda a identificar, tratar y evitar los problemas derivados de los implantes. *Noticias médicas* [Internet], 2010. [Consultado 2011 oct 3]. Disponible en : <http://www.noticias-medicas.com/tag/cirugia-cosmetica>.
200. Christensen L. Host tissue interaction, fate and risks of degradable and nondegradable gel fillers. *Dermatol Surg.* 2009;35:1612-1619
201. Bentkover SH. The biology of facial fillers . *Facial Plast Surg.* 2009 May;25(2):73-85 cojen

202. *Bjarnsholt T, Tolker-Nielsen T, Givskov M, Janssen M, Christensen LH.* Derection of bacteria by fluorecence in situ hybridization in culture-negative soft tissue filler lesions. *Dermatol Surg.* 2009;35:1620-1624
203. La innovación en prótesis mamarias está relacionada con evitar la biopelícula - *Diario Médico [Internet]* 2011 junio 6. [Consultado 2011 oct 3]. Disponible en: <http://ginecologia-y-obstetricia.diariomedico.com>
204. Redbord KP, Busso M, Hanke CW. Soft-tissue augmentation with hyaluronic acid and calcium hydroxyl apatite fillers. *Dermatol The.r* 2011 Jan;24(1):71-81.
205. Griffiths M., Langone J. Lightfoote M. Biomaterials and granulomas **NOMBRE DE LA REVISTA.** 1996; 9(2):295-304
206. Carruthers J, Cohen SR, Joseph JH, Narins RS, Rubin M. The science and art of dermal fillers for soft-tissue augmentation. *J Drugs Dermatol.* 2009 Apr;8(4):335-50.
207. Vidal Martins E, Gaburri A, Gaburri D, Sementilli A. Cutaneous sarcoidosis: an uncommon side effect of Pegylated Interferon and Ribavirin use for chronic Hepatitis C. *Case Rep. Gastroenterol.* 2009 Sep-Dec;3(3):366-371.
208. Vedamurthy M, Vedamurthy A., Nischal KC. Dermal Fillers: Do's and Dont's *J Cutan Aesthet Surg.* 2010 Jan-Apr;3(1):11-15
209. Faaber P, Capel PJ, Rijke GP, Vierwinden G, van de Putte LB, Koene RA. Cross-reactivity of anti-DNA antibodies with proteoglycans. *Clin Exp Inmunol.* 1984;55:502-508.
210. Young SR, Bolton PA, Downie J. Use of high-frequency ultrasound in the assessment of injectable dermal fillers. *Skin Res Technol.* 2008 Aug;14(3):320-3.
211. Indrizzi E, Moricca LM, Pellacchia V, Leonardi A, Buonaccorsi S, Fini G. Biomaterial implantation in facial esthetic diseases: Ultrasonography Monitor Follow-Up. *J Craniofacial Surg.* 2008; 19(4):1098-1103.
212. Worst X, Worstman J, Orlandi C, Cardenas G, Sazunic J, Jemec G. Ultrasound detection and identification of cosmetic fillers in the skin. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2011; volumen 25 issue 10 (Pubmed)

213. Rossner M, Rossner F, Bachmann F, Wiest L, Rzany B. Risk of severe adverse reactions to an injectable filler based on a fixed combination of Hydroxyethylmethacrylate and Ethylmethacrylate with Hyaluronic Acid. *Dermatol Surg* 2009;35:367-374.
214. Hayes B, Gladstone C, Cohen J. Adverse effects when injecting facial fillers. *Semin Cutan Med Surg*. 2007;26:34-39.
215. Johl S, Burgett R. Dermal filler agents: a practical review. *Current Opinion Ophthalmology*. 2006;17:471-479.
216. De Lorenzi C, Weinberg M, Solish N, Swift A. Multicenter study of the efficacy and safety of subcutaneous non-animal stabilized hyaluronic acidin aesthetic facial contouring: InterimReport. *Derm Surg*. 2006;32(1):208-21.
217. Narins,R, Jewell M, Rubin M, Cohen J, Strobos J. Management of rare events following dermal fillers focal necrosis and angry red bumps *Dermatol Surg*. 2006;32:426-434
218. Ross J. Malhotra M. Orbital rejuvenation of temple hollowing with perlane injectable fillers. *Aesthetic Surg J*. 2010;30(3): 428-433.
219. Ellis D, Sardesai MG. Bio-Alcamid: an alternative to fat transfer. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2008 Nov;16(4):429-33
220. De Bree R, Middelweerd MJ, van der Waal I. Severe granulomatous inflammatory response induced by injection of polyacrylamide gel into facial tissue. *Arch Facial Plast Surg*. 2004;6:204-206
221. Serrano, C; Serrano, S Infección demorada tras el uso de Bioalcamid *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:460-2. - vol.97 núm 07
222. Hosein SR. Complications reported in some recipients of Bio Alcamid Canadian AIDS treatment information exchange. The body [Internet] 2011 [Consultado 2011 oct 3] Disponible en URL:<http://www.thebody.com/index.html?ic=3002>
223. Ryssel H, Germann G, Koellensperger E. An overview of current biomaterials in aesthetic soft tissue augmentation. *Eur J Plast Surg Dermatol*. 2010; 20(5):644-646
224. Carruthers JD, Glogau RG, Blitzer A. Advances in facial rejuvenation: botulinum toxin type a, hyaluronic acid dermal fillers, and combination therapies--consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg*. 2008 May;121(5 Suppl):5S-30S; quiz 31S-36S.

225. Friedman PM, Mafong EA, Kauvar AN, Geronemus RG. Safety data of injectable non animal stabilized Hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg.* 2002;28(6):491
226. Mysore V, Savant S, Khunger N, Patwardhan N, Prasad D, Buddhadev R, et al. Standard guidelines for the use of dermal fillers. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008 Jan;74 Suppl:S23-7.
227. Alijotas-Reig J. Miró-Mur F. Planells-Romeu I. Garcia-Aranda N, Garcia-Gimenez V, Vilardell-Tarrés M. Are bacterial growth and/or chemotaxis increased by filler injections? Implications for the pathogenesis and treatment of filler-related granulomas. *Dermatology.* 2010;221:356-364.l
228. Bonne V, Fábregas A. Dossier NASHA . Biotecnología con elevado perfil de seguridad. *Salud estética.* 2008; junio:62-64
229. Lupo MP. Hyaluronic acid fillers in facial rejuvenation. *Med Surg.* 2006;25:122-126
230. Dal Sacco D, Cozzani E, Parodi A, Rebora A. Scar sarcoidosis after hyaluronic acid injection. *Int J. Dermatol,* 2005;44:411-12.
231. Dover JS, Rubin MG, Bhatia AC. Review of the efficacy, durability, and safety data of two nonanimal stabilized hyaluronic acid fillers from a prospective, randomized, comparative, multicenter study. *Dermatol Surg.* 2009 Feb;35Suppl 1:322-30..
232. O'Reill y P. Malhotra R. Delayed Hypersensitivity Reaction to Restylane® SubQ. *Informa Healthcare USA, Inc Orbit,* 30(1), 54-57, 2011
233. Durán Y, Sánchez M, Súnico N, Misticone S. Chópite M, Oliver M. Patrones histopatológicos de efectos adversos producidos por el uso de materiales de relleno en piel. *Dermatol Venez,* 2009;47(3-4):19-29
234. Madrid Soto P. Diagnóstico diferencial histológico de los granulomas cutáneos. *Dermatopatología. Revista Chilena de Dermatología* [Internet]. 2010 [citado 2010 mayo 26];26(1). Disponible en: <http://www.sochiderm.org/index.php/es/revista/74-volumen-26-nd-1/226-dermatopatologia-diagnostico-diferencial-histologico-de-los-granulomas-cutaneos>

235. Ertam I, Ünal İ, Dereli T, Kazandı A, Alper S. A foreign body granuloma due to a dermal filler: limited response to intralesional and systemic steroid treatment. *Turk Acad Dermatol*. 2008;2(4):82401c. Accedido 8 abril 2011. available in <http://www.jtad.org/2008/4/jtad82401c.pdf>
236. Bailey SH, Cohen JL, Kenkel JM. Etiology, prevention, and treatment of dermal filler complications. *Aesthet Surg J*. 2011 Jan 1;31(1):110-21.
237. Tejero García P, Rios de los Ríos L, Sánchez Hidalgo A. Efectos adversos tardíos del ácido hialurónico: Revisión de la evidencia y la experiencia clínica. *Medicina Estética*. 2011;27:31-35.
238. Poveda R, Bagán J, Murillo J, Jiménez Y. Reacción granulomatosa facial por rellenos cosméticos inyectados: presentación de cinco casos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11:E1-5
239. Edwards P, Fantasia J. Review of long-term adverse effects associated with the use of chemically-modified animal and non-animal source hyaluronic acid dermal fillers. *Clin Interv Aging*. 2007;2(4):509-519.
240. Bellew SG, Carroll KC, Weiss MA, Weiss RA. Sterility of stored nonanimal, stabilized hyaluronic acid gel syringes after patient injection. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:988-90.
241. Sito G. Transoral injection of Restylane SubQ for aesthetic contouring of the cheeks. *Aesthetic Surg J*. 2006;26(suppl):S22-S27.
242. Khanna B. Cheeks: sculpting and volumising with Restylane SubQ. *Aesthetic Dentistry Today*. 2009;3(5):115-118.
243. Berros P. Periorbital contour abnormalities: hollow eye ring management with hyalurostructure. *Orbit*. 2010;29(2):119-125.
244. Berbis P. Acide hyaluronique et pathologie inflammatoire, auto-immune et cardio-vasculaire. *Ann Dermatolog*. 2010;137(Suppl 1):S40-S43.
245. Rongioletti F, Cattarini G, Sottofattori E, Rebora A. Granulomatous reaction after intradermal injections of hyaluronic acid gel. *Arch Dermatol*. 2003;139:815-16.

246. Hirsch R, Brody H, Carruthers J. Hyaluronidase in the office: A necessity for every dermasurgeon that injects hyaluroic acid. *Cosmet Laser Ther.* 2007;9(3):182-185.
247. Alijotas-Reig J, Garcia-Gimenez V. Adverse reactions caused by different filler injections in the same region. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2011; 25(6):736-737.
248. Bachmann F, Erdmann R, Hartmann V, Becker-Wegerich P, Wiest L, Rzyany B. Adverse reactions caused by consecutive injections of different fillers in the same facial region: risk assessment based on the results from the Injectable Filler Safety study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Aug;25(8):902-12.
249. Alijotas-Reig J, García-Gimenez V. Adverse reactions caused by different filler injections in the same region. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; Jun;25(6): 737-8
250. Diaz Negrín ML, Vasquez L, Sardi J, De Cameio O. Reacciones adversas a materiales de relleno Presentación de una serie de casos y revisión de la literatura *Dermatol Venez.* 2009; 47(3-4):14-19.
251. Lemperle G, Morhenn V, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesth Plast Surg.* 2003;27: 354-366.
252. Hodari KT, Nanton JR, Carroll CL, Feldman SR, Balkrishnan R. Adherence in dermatology: A review of the last 20 years. *J Dermatol Treat.* 2006;17(3):136-142.
253. Johl SS, Burgett RA. Dermal filler agents: A practical review. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17(5):471-479.
254. Nataloni R. Hyalurostructure technique aims to reduce filler risks in periorbital region. *Cosmetic Surgery Times.* 2011, jul,1. Accedido 2 agosto 2011. available from <http://www.modernmedicine.com/modernmedicine/Modern+Medicine+Now/Hyalurostructure-technique-aims-to-reduce-filler-r/ArticleStandard/Article/detail/729320>
255. Narins RS. Minimizing adverse events associated with poly-L-lactic acid injection. *Dermatol Surg.* 2008;34(Suppl 1):S100-S104.
256. Day D. Counseling patients on facial volume replacement and adherence with posttreatment instructions *Patient Prefer Adherence.* 2010; 4: 273-281.

257. Mandy S. Satisfying patient expectations with soft-tissue augmentation *Dermatology Online Journal* [Internet] 2009. [cited año mes día];15(7). Available from: [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)
258. American Society of Plastic Surgeons. Perception of the injection - American women's perception of cosmetic facial injectables. A Harris Interactive Survey [Internet]. 2006 [Cited 2011 aug 2]. Available from: <http://business.highbeam.com/1208/article-1G1-155511775/perception-injection-asps-survey-reveals-women-perception>.
259. Davis K, Bottone EJ, Lucas D, Lebwohl M. Sterility of refrigerated injectable collagen syringes after injection of patient. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:959-61.
260. Culligan PJ, Koduri S, Heit MH, Rackley R, Thomson RB, Schwabe L, et al. The safety of reusing injectable collagen: A multicenter microbiological study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2002;13:232-4.
261. Lloret P, España A, Leache A, Bauza A, Fernández-Galar M, Idoate MA, et al.. Successful treatment of granulomatous reactions secondary to injection of esthetic implants. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121(5):1811-1820.
262. Dayan S, Arkins JP, Brindise R. Soft tissue fillers and biofilms. *Facial Plast Surg* 2011;27(1):023-028.
263. Protopapa C.. Posibles complicaciones y su manejo. I Reunion de usuarios de Bioalcamid. *Surgenews* [Internet]. 2006 [consultado 2011 aug 2];1:4-8. Disponible en: [http://www.mediform.com/principal2/surginews/surginews\\_es\\_pt\\_01\\_2006.pdf](http://www.mediform.com/principal2/surginews/surginews_es_pt_01_2006.pdf).
264. Christensen L. Normal and pathologic tissue reactions to soft tissue gel fillers. *Dermatol Surg.* 2007;33:S168-S175
265. Umaña S. Alogenosis iatrogénica. Extracción de sustancias de relleno sin cicatrices deformantes. *Rev Med Estética* [Internet] 2008; 62. Disponible en: <http://www.medestetica.com/Cientifica/Revista/n62/alogenesis.html>. Consultada el 23-8-11
266. De Boulle K. Management of complications after implantation of fillers. *J Cosmet Dermatol.* 2004;3(2-15).

267. Duffy D. Complications of fillera: overview. *Dermatol Surg.* 2005.31:1622-1633
268. Cohen J. Understating, avoiding and managing dermal fillers complications. *Dermatol. Surg* 2008; 34: 92-99
269. Sherman R. Avoiding dermal filler complications. *Clinic in dermatology.* 2009; 27: 23-32
270. Rzany B, Becker-Wegerich P, Bachmann F, Erdmann R, Wollina U. Hyaluronidase in the correction of hyaluronic acid-based fillers: a review and a recommendation for use. *J Cosmet Dermatol.* 2009 Dec;8(4):317-23.
271. Valente D. Bioplastia y cirugía plastic. 2º Consenso Mundial de Bioplastia Guadalajara México [Internet] 2010 [consultado 2011 oct 4]. Disponible en: <http://www.bioplastia.org.mx/es/programa.php>. accedido
272. National Patient Safety Agency (NPSA). Seven steps to patient safety An overview guide for NHS staff [Internet] 2004. [Cited 2011 sep 2]. Available in [www.npsa.nhs.uk/sevensteps](http://www.npsa.nhs.uk/sevensteps).
273. Diputación Foral de Bizkaia, Departamento de Promoción Económica. AMFE. Análisis modal de fallos y efectos. Disponible en: <http://blog.pucp.edu.pe/media/avatar/665.pdf> 25-9-11.
274. Ortiz Minuesa A. Elaborar un plan de seguridad en Medicina Estética la consulta de Medicina Estética. Una necesidad inaplazable en la consulta de Medicina Estética nov.2011 Oct-Dic; 29: 32-38.
275. Carruthers J. Review of long-lasting dermal fillers [Internet]. 2006 [Cited 2011 oct 3]; 2(1). Available from: [http://miinews.com/pdf/Dermal\\_Fillers\\_CME.pdf](http://miinews.com/pdf/Dermal_Fillers_CME.pdf)
276. Arroyave Estrada G. Cazadores de mitos: Alogenosis iatrogénica. *Est-Ética.* Nov. 2011. 2 (2), 42-48.

### XIV. RESUMEN

Esta tesis tiene como objetivo, hacer una revisión de la incidencia de efectos adversos tras la utilización de los materiales de relleno de uso facial (fillers) en los tratamientos que se realizan en el campo de la Medicina Estética, detectando las posibles causas de aparición, y la forma de prevenirlos y tratarlos.

Partiendo de la hipótesis de que los efectos adversos no se deben sólo a las características del producto utilizado, sino también a la propia reacción del tejido receptor y a la praxis médica, se realizaron tres encuestas: La primera dirigida a recoger los hábitos de utilización de materiales de relleno entre médicos estéticos, y los efectos adversos moderados-graves que han tenido tras la implantación de estos materiales. La segunda, destinada a recoger los efectos adversos producidos entre los pacientes de de relleno más utilizado, el ácido hialurónico, y la tercera, dirigida a un grupo de clínicas de Medicina Estética que habían sido tratados con el material corroborar los resultados respecto al tiempo de latencia de los efectos adversos acaecidos tras la implantación de ácido hialurónico.

Interaccionando los resultados obtenidos, se confrontaron con los aportados por diferentes autores, para contestar a los objetivos planteados. Como conclusión podemos afirmar que no hay ningún material de relleno ideal, y que es necesario establecer un plan de seguridad en el que se contemplen las acciones destinadas a prevenir la aparición de efectos adversos y tratar los efectos adversos que puedan producirse.

**PALABRAS CLAVE:** Efectos adversos, granulomas, material de relleno facial, prevención de complicaciones

### XIV ABSTRACT

The aim of this thesis is to review the incidence of adverse events following the use of facial fillers in cosmetic surgery. We will also detect the possible causes of these adverse events and how to prevent and treat them.

We hypothesized that these adverse events don't appear only because of the characteristics of the product that is being used. They could also be caused by reactions of the receiving tissue and medical practice.

We made three surveys: the first one aimed at collecting the patterns of fillers use among cosmetic surgeons, and the moderate to severe adverse events that have appeared after injection of these materials.

The second one designed to collect the adverse events in patients from a group of cosmetic surgery clinics that have been treated with the most used filler, hyaluronic acid gel.

And the third one aimed to corroborate about the results regarding latency time of the adverse events that happened after injection of hyaluronic acid gel.

The clinical findings were contrasted with the outcomes of different authors to answer the proposed aims.

In conclusion we can assert that there is no an ideal filler and that a safety plan is required to establish what actions must be undertaken to prevent the appearance of adverse events and to treat adverse events that may happen.

#### KEYWORDS:

Adverse events, granulomas, facial fillers, preventing complications.



