

REVISIÓN DE LAS COMPLICACIONES VASCULARES CON IMPLANTES  
FACIALES DE ACIDO HIALURONICO

Dra. Maria del Rosario Rodríguez Azeredo

Master de Medicina Estética, Cosmética y del Envejecimiento

Directores de Master:

Prof. Jaume Alijotas

Dr. J. Víctor García

Barcelona Diciembre, 2017



**INDICE**

1. Resumen .....	2
2. Abstract and keywords.....	4
3. Introducción .....	5
4. Objetivo.....	9
5. Materiales y métodos.....	10
6. Resultados .....	13
6.1 Etiopatogenia de las complicaciones vasculares.....	14
6.2 Características patológicas según el órgano afectado	
6.2.1 Afectación ocular o cerebral.....	18
6.2.2 Afectación de la piel, necrosis inminente o establecida.....	27
6.3 Prevención y tratamiento.....	30
7. Discusión.....	38
8. Conclusiones.....	45
9. Referencias .....	46
10. Anexos: tablas y figuras.....	55

## 1. *Resumen*

**Introducción:** La utilización del ácido hialurónico (AH) en medicina estética se ha incrementado de manera considerable en la última década. A ello han contribuido la percepción de su perfil favorable, facilidad de aplicación y su seguridad en comparación con otros implantes de relleno. Este uso extensivo del AH podría ser la causa de la aparición de nuevas reacciones adversas no detectadas en los precedentes estudios pivotaes de desarrollo. Entre ellas se destacan las complicaciones vasculares que pueden alcanzar un carácter grave al provocar una isquemia en los tejidos involucrados y provocar alteraciones visuales, ictus o necrosis cutánea.

**Objetivos:** Analizar la evidencia disponible de las complicaciones vasculares con implantes de relleno con AH faciales, su potencial etiopatogenia, sintomatología, prevención y tratamiento.

**Materiales y métodos:** Revisión de las publicaciones relacionadas con dichas reacciones adversas en las bases de PubMed/MEDLINE hasta el año 2016, complementado con una búsqueda adicional de los datos de seguridad y utilización de rellenos dérmicos de AH en fuentes de dominio público.

**Resultados:** Se analizaron un total de 982 artículos dando un resultado de 81 casos publicados, 13 relacionados con afectación ocular o cerebral y 68 con afectación de la piel definida como una necrosis inminente o establecida.

**Conclusiones:** Las complicaciones vasculares con implantes faciales de AH son raras, pero pueden ser graves. La presentación de sus síntomas parece estar

relacionado con el sitio de punción y la detección y tratamiento precoz se consideran claves para su resolución sin secuelas.

## 2. **Abstract**

**Introduction:** The use of hyaluronic acid (HA) in aesthetic medicine has increased considerably in the last decade. This helped the perception of its favourable profile, ease of application and its safety compared with other implant filler. This extensive use of the AH could be the cause of the emergence of new adverse reactions not detected in previous development studies. These include vascular complications that can reach a serious character and can visual disturbances, stroke or skin necrosis as a consequence trough the ischemia in the involved tissues.

**Objectives:** Analyze the published evidence of vascular complications with facial implants of AH, its potential aetiology, symptoms, prevention and treatment.

**Materials and methods:** Review of publications related to these adverse reactions in PubMed/MEDLINE databases up to the year 2016, complemented by an additional search of data security and use of dermal fillers of AH in sources of public domain.

**Results:** We analyzed 982 articles giving a result of 81 published cases, related to eye or brain involvement 13 and 68 with involvement of the skin defined as imminent or established necrosis.

**Conclusions:** Vascular complications with implants facial AH are rare, but they can be serious. The presentation of symptoms seems to be related to the injection sites and the early detection and treatment are considered key to its resolution without sequelae.

*Keywords (6): Embolism, embolization, hyaluronic acid, necrosis, vascular complication y blindness*

### **3. *Introducción***

En los últimos años se han detectado un grupo de reacciones adversas, las complicaciones vasculares, atribuidas a implantes faciales de AH. Dichas reacciones no fueron detectadas en los precedentes estudios pivotaes de desarrollo. Si bien son aún raras en cuanto a su frecuencia, la agencia estadounidense que regula los medicamentos y productos sanitarios (Food and Drug Administración, FDA) las ha incluida en sus comunicados de farmacovigilancia, debido a su grado de severidad<sup>1</sup>. Se han relacionado a un mecanismo vascular de restricción del flujo sanguíneo, causando isquemia en los tejidos y dando como resultado alteraciones visuales, ictus, así como también necrosis de la piel y estructuras subyacentes<sup>1</sup>.

El AH fue descubierto en 1934 por Karl Meyer y John Palmer quienes lo describieron como un polisacárido inusual con un peso molecular extremadamente alto encontrado y aislado a partir del humor vítreo del ojo bovino. Entre 1948 y 1951 varios químicos iniciaron investigaciones para elucidar su estructura siendo descubierto con posterioridad en diferentes elementos celulares durante la segunda mitad del siglo veinte. En años sucesivos se fueron considerando sus potenciales usos clínicos en distintas áreas de la medicina como en oftalmología, uro-ginecología y medicina estética<sup>2</sup>. Es una molécula altamente hidrófila lo que le confiere un papel importante en la homeostasis de los líquidos. Pertenece a un grupo de biomacromoléculas conocidas como glicosaminoglicanos. La diferencia según su origen, está en la longitud y tamaño de las moléculas. Se encuentra en la matriz extracelular de todos los tejidos animales, siendo especialmente abundante en tejido conectivo, nervioso y en diversos epitelios. Al poseer la misma estructura en los diversos órganos y especies

ha sido considerado un polisacárido ideal para su uso en medicina por su perfil favorable de biocompatibilidad.<sup>2,3,4,5</sup>

Durante el proceso de envejecimiento, disminuye la cantidad de AH existente, al tiempo que se modifican sus propiedades y se produce una disminución de su peso molecular, ello induce a un deterioro tisular en la reparación y cicatrización. De esta forma ya no se retiene el agua de forma tan eficiente como en la juventud, se reduce el volumen de la piel y como consecuencia se favorece el desarrollo de las arrugas. El AH nativo, que se encuentra en la piel, se sintetiza principalmente en los fibroblastos del tejido conectivo y se degrada en unas 12-24 horas. La degradación enzimática se realiza a través de las hialuronidasas, una familia de enzimas intracelulares cuya actividad es favorecida por la producción de los radicales libres. El AH utilizado en implantes de relleno faciales en medicina estética pueden permanecer de forma variable en los tejidos dependiendo de múltiples factores como el tipo de producto, su peso molecular y elementos inherentes del propio paciente. Es de carácter reabsorbible y su obtención es sintética, característica que según algunos autores le confiere menor riesgo antigénico y menor capacidad de producir reacciones de hipersensibilidad<sup>6</sup>. Como consecuencia de dichas características, por su facilidad de aplicación en comparación con otras sustancias y su efectividad en los resultados, no es de extrañar que su uso se haya incrementado en los últimos años<sup>5</sup>. Este aumento ha sido comunicado por la Asociación Americana de Cirugía Estética (American Society for Aesthetic Plastic Surgery). En el año 2015 el uso del AH ocupaba el segundo lugar en los procedimientos estéticos no quirúrgicos después de la toxina botulínica con 2.148.326 tratamientos por año y solo en el comienzo del 2016 ya superaba los 2 millones de tratamientos. Es debido a este uso extensivo que el

conocimiento de su perfil de eficacia y seguridad reviste potencial interés por parte del médico estético<sup>7</sup>.

Las reacciones adversas con implantes faciales de AH pueden ser clasificados tanto por su frecuencia. Se consideran superiores al 10% los siguientes: edema (81-90%), enrojecimiento (81-90%), aumento de la sensibilidad cutánea (61-92%), endurecimiento de la piel (86-89%), hematomas (52-87%), pápulas/nódulos (56-83%), hipopigmentación (33-78%), prurito (25-36%), dolor (51-60%). Entre el 1-10% se encuentran: fatiga (1%) y náusea (<2%). Por último, en una frecuencia menor al 1% se citan: reacción alérgica, angioedema, reacción vasovagal, edema periférico, reactivación herpética, erupciones y abscesos. Con particular atención se describe dentro de este grupo y como una advertencia a la embolia. Se considera un fenómeno raro, pero grave que puede ocurrir por la inyección accidental de un vaso provocando una restricción del flujo sanguíneo en los tejidos y produciendo complicaciones como alteraciones visuales, ceguera, ictus y lesiones que incluyen la necrosis de la piel y estructuras subyacentes (Tabla 1)<sup>8</sup>.

Los efectos adversos con implantes faciales de AH se pueden clasificar de acuerdo al tiempo en su presentación, en tempranos o tardíos. A su vez dentro de ellos se pueden agrupar en subcategorías, relativos al paciente, a la técnica, a la punción o al producto. Dentro del grupo de presentación temprana, se cita relativa al paciente a la reactivación del herpes labial y relacionadas a la técnica; infracorrección, sobrecorrección, asimetrías, nódulos, necrosis, infección y embolia que puede llevar a ceguera. Asimismo, de forma temprana se encuentran asociadas a la punción los siguientes, dolor, hematoma y edema. Este último incluido además en la subcategoría en relación al producto. En el grupo de las reacciones tardías encontramos



relacionadas a la técnica a la migración del AH, relacionadas con la punción a la infección y finalmente al producto, edema, telangiectasia y granuloma. La aparición de una reacción alérgica se relaciona al paciente y se cita su aparición tanto de forma temprana como tardía. Según estos autores la embolia se presentaría de forma temprana, sin embargo. señalan a la migración del AH de forma tardía, estas últimas como veremos más adelante podrían estar relacionadas con una complicación vascular (Tabla 2)<sup>9</sup>.

A pesar de un perfil aparentemente favorable de eficacia/riesgo y biocompatibilidad de los implantes faciales de AH, se han observado casos de reacciones de hipersensibilidad tardía, con formación de nódulos inflamatorios, induración y edema facial, al igual que casos de encapsulación, una complicación inflamatoria que suele presentarse de forma tardía<sup>10,11,12,13,14,15,16</sup>.

Con la finalidad de ampliar la información del perfil de beneficio-riesgo el presente manuscrito se centra en el estudio de las complicaciones vasculares con implantes faciales de AH publicadas en la literatura.

#### **4. Objetivo:**

El presente trabajo tiene como propósito realizar una exhaustiva revisión bibliográfica de las complicaciones vasculares asociadas a los implantes faciales de AH. Para ello se ha procedido a investigar los potenciales mecanismos etiológicos, las consecuencias clínicas, así como también las medidas de prevención y manejo terapéutico disponible que sean de utilidad al médico estético.

Para cumplir con este propósito esta revisión se ha centrado en los siguientes puntos:

- ✓ Estudio de la etiopatogenia y de las potenciales causas desencadenantes que puedan esclarecer las medidas para su prevención.
- ✓ Clasificación y cuantificación de los casos existentes en las diversas fuentes bibliográficas de acuerdo a su forma de presentación clínica.
- ✓ Análisis de la evidencia presente en relación a la información sobre su posible manejo y resolución.

## **5. Materiales y métodos**

### Estrategia de búsqueda

Para cumplir con el objetivo planteado se ha utilizado como fuente de información la base de datos de PubMed/MEDLINE procediéndose a realizar una búsqueda con las palabras clave hasta fines del año 2016. Posteriormente se procedió a eliminar los artículos no relacionados con las complicaciones vasculares tras el uso del AH como implante a nivel facial.

En una siguiente etapa y tras la revisión de los primeros manuscritos, se procedió a ampliar la búsqueda incluyendo citas bibliográficas de los iniciales, al no estar relacionados con las palabras claves de los efectos en PubMed.

Por último, con el objetivo de ampliar los datos de seguridad y uso actual del producto, se procedió a extender la búsqueda en las páginas webs de Google y Google académico. Se incluyeron de esta forma datos adicionales de seguridad y otros elementos relacionados con estos sucesos como los datos de utilización del AH.

Los pasos se definen a continuación:

1. Búsqueda por palabras clave “vascular complications” AND “hyaluronic acid”
2. Búsqueda por palabras clave “embolization” AND “hyaluronic acid”
3. Búsqueda por palabras clave “embolism” AND “hyaluronic acid”
2. Búsqueda por palabras claves “necrosis” AND “hyaluronic acid” AND “visual loss”
3. Búsqueda por palabras clave “blindness” AND “hyaluronic”

4. Eliminación de artículos no relacionados con las complicaciones vasculares, así como los casos duplicados.
4. Búsqueda de citas adicionales en base a las primeras publicaciones analizadas no vinculados a las palabras claves del efecto.
5. Búsqueda adicional en Google y Google académico para incluir información adicional de seguridad, y datos de utilización del AH.

*Se establecieron los siguientes criterios de inclusión/ exclusión:*

*Criterios de inclusión:*

- Manuscritos con datos referentes a las complicaciones vasculares tras el uso de implantes faciales de AH con fines estéticos incluyendo publicaciones de casos aislados, estudios prospectivos y retrospectivos.
- Publicaciones en idioma inglés, a excepción de dos publicaciones en francés.
- Artículos en animales de experimentación cuyo objetivo era el de esclarecer los mecanismos subyacentes de estos hechos y/o proporcionar evidencia en su resolución.

*Criterios de exclusión:*

- Manuscritos duplicados
- Publicaciones de estudios in vitro o ex vivo en animales de experimentación que no aporten información adicional de la etiopatogenia o del potencial tratamiento del efecto adverso.
- Artículos cuyo efecto adverso no se considere relacionado a las complicaciones vasculares con AH en implantes faciales de AH.

## **6. Resultados:**

Se realizó un cribado de 982 publicaciones en PubMed sumándose una búsqueda posterior para ampliar la información disponible. Se identificaron un total de 75 citas de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión definidos. Para su análisis se identificaron los casos publicados en la literatura científica, se analizaron los mecanismos vinculados a la fisiopatología de los mismos y por último se analizaron las pautas planteadas para su prevención, detección precoz y tratamiento.

Para su descripción se procedió a agruparlos en las siguientes categorías:

a) Revisión de los artículos relacionados a la etiopatogenia de los potenciales mecanismos subyacentes.

b) Revisión de los artículos relacionados a complicaciones vasculares según el órgano afectado:

- Afectación ocular o cerebral.
- Afectación de la piel necrosis inminente o establecida.

c) Revisión de los artículos relacionados a su prevención y tratamiento.

### **6.1 - Etiopatogenia de las complicaciones vasculares:**

Múltiples mecanismos han sido propuestos como causa de la isquemia producida por las inyecciones de implantes faciales de AH<sup>17-21</sup>. No obstante, el mecanismo preciso por el que se produce la obstrucción del flujo sanguíneo tisular no ha sido aún dilucidado en todos los casos. Algunas teorías sugieren una potencial inyección intravascular con la consiguiente embolia iatrogénica del producto. Otros autores sostienen que su origen podría deberse a una posible compresión externa ya sea arterial o venosa por un exceso de producto en los tejidos circundantes. Como consecuencia de cualquiera de ellos, la isquemia resultante podría generar secuelas de carácter grave con una sintomatología diversa, dependiendo del órgano o tejido comprometido. Se han descrito, alteraciones visuales, necrosis cutánea e ictus que pueden ser incluso de carácter irreversible por lo que sería prioritario su detección temprana<sup>17</sup>.

La comprensión del territorio vascular involucrado en el área del implante sería clave para anticipar el órgano potencialmente afectado. En el caso de un compromiso ocular, es importante tener en cuenta la irrigación en las áreas de la glabella, pliegues nasolabiales (PNL) o la nariz. Algunos autores sostienen que los mecanismos fisiopatológicos causantes de la sintomatología ocular se deberían a una embolia iatrogénica de la arteria central de la retina<sup>18</sup>. Describen el desplazamiento del material embólico de AH alcanzando estos vasos de forma retrógrada a través de vasos periféricos. Esto puede ocurrir cuando la pared de una rama arterial es puncionada accidentalmente por la aguja. En este caso, la fuerza de la inyección utilizada para depositar el producto podría contribuir a la expansión de las arteriolas

aumentando su calibre y favoreciendo el flujo retrógrado. Si la presión aplicada en el émbolo de la jeringa fuera superior a la presión arterial sistólica, ello favorecería el desplazamiento del material inyectado y su propulsión, por ejemplo, hacia la arteria central de la retina. Del mismo modo se puede producir una embolia hacia la arteria oftálmica y sus ramas y con una presión mayor se podría causar una migración retrógrada hacia la arteria carótida provocando una embolia cerebrovascular (ictus)<sup>18</sup>.

Figura 1.

Cuando el sitio de punción es la glabella se ha sugerido que las arterias supratroclear y supraorbitaria podrían ser las vías de entrada en forma retrógrada. Si el sitio de inyección es en los PNL, las anastomosis de la arteria nasal dorsal (proveniente de la arteria oftálmica) con la arteria angular y la arteria nasal lateral (provenientes de la arteria facial) favorecerían la vía de entrada del émbolo. En la figura 2 se puede observar como las flechas indicarían la ruta del material en forma retrógrada <sup>19</sup>.

Para que pueda suceder una embolia iatrogénica de AH con sintomatología ocular se ha sugerido la coexistencia de al menos 3 circunstancias<sup>20</sup>.

- a) *El pasaje de material de forma retrógrada.*
- b) *Una importante presión durante la inyección, debería aplicarse una presión mayor que la presión sistólica para producir un fenómeno de retropulsión del émbolo.*
- c) *Una cantidad suficiente de AH para que pueda atravesar la luz del vaso.*

Algunos sitios anatómicos pueden presentar un mayor riesgo para las complicaciones vasculares oculares. En este sentido, la glabella parece ser el sitio que se encuentra más relacionado con estos efectos. Ello se explicaría por la abundancia de vasos



sanguíneos en este territorio. Por ello se ha sugerido que la técnica de inyección sea cuidadosa aplicando pequeñas cantidades del material de relleno de forma muy lenta durante la retirada de la aguja o cánula.<sup>21</sup>

Schanz y col.<sup>22</sup> registraron casos de embolia arterial causado por la inyección de ácido hialurónico sin pérdida de visión y sugirieron que en estos pacientes la arteria nasal dorsal podría ser la ruta posible de la embolia arterial luego de la inyección de AH en la glabella.

Otros autores han planteado una teoría vinculada al tamaño de las partículas de AH<sup>19</sup>. En su revisión de casos con el producto Restylane®, consideraron que el tamaño de las partículas del gel de 400µm podrían bloquear la arteria central de la retina de aproximadamente unos 160 µm de diámetro o pequeñas ramas retinianas con más facilidad que a la arteria oftálmica que es de aproximadamente 2 mm de diámetro. Esto podría explicar por qué la inyección de AH podría haber causado más casos de oclusión de ramas de la arteria de la retina, 3 en la revisión de estos autores y tan solo 1 caso de oclusión de la arteria oftálmica.

Se ha citado a la oclusión venosa como una de las causas de las complicaciones vasculares que podría deberse a una inyección accidental intravenosa o una importante cantidad depositada del relleno dérmico en un área pequeña dando lugar a la compresión de estos vasos. Se ha referido asociada a una forma de presentación más tardía, con dolor persistente, inflamación y eritema reticulado violáceo de la piel. Estas características podrían ser malinterpretadas con un hematoma producido por la punción con la aguja, pero la gravedad y la persistencia del dolor deberían alertar al médico a la posibilidad de una oclusión vascular<sup>18,19</sup>.

Otras localizaciones anatómicas además de la glabella, se han asociado a las complicaciones vasculares como es el caso de la nariz o los PNL (Figura 3) <sup>23</sup>.

## **6.2 Características patológicas según el órgano afectado:**

La isquemia producida en los tejidos como consecuencia de la inyección de AH por algunos de los mecanismos citados podría llevar a complicaciones graves dependiendo del territorio vascular comprometido.

### **6.2.1 Afectación ocular o cerebral**

Las complicaciones vasculares a nivel ocular o cerebral se presentan con muy baja frecuencia. Estos efectos son citados como raros en los informes periódicos de seguridad de productos con AH (menos de un caso cada 10.000 pacientes). En la mayoría de los casos conllevan a una disminución de la agudeza visual o en casos de más graves aún puede producir ceguera o inclusive ictus <sup>15, 24-32</sup>.

Han sido considerados relevantes por su alto grado de severidad y por su potencial carácter irreversible. Se han publicado en la literatura ejemplos provenientes de Asia, Europa y Estados Unidos. Si bien la mayoría de los efectos vinculados a complicaciones oculares se han vistos relacionados con el uso de implantes de grasa autóloga, se han observado también con el uso de AH<sup>22</sup>.

En nuestra revisión se observan 13 pacientes con sintomatología ocular relacionada a una complicación vascular tras el implante facial de AH (Tabla 3), 10 mujeres y 3 hombres<sup>24-32</sup>. De los cuales solo 11 pacientes recibieron inyecciones en un único territorio, 5 pacientes en la nariz, 3 en la glabella, 2 en los PNL y el último en el párpado. Los otros 2 pacientes recibieron inyecciones en un caso en glabella y mejillas y en el otro glabella y PNL. La distribución de los mismos correspondió a 11 provenientes de Asia, 1 de Europa y 1 de Estados Unidos. En relación al tiempo transcurrido hasta la consulta, 11 pacientes recibieron tratamiento de forma temprana, dentro de las 24

horas posteriores a la punción y solo 2 de forma tardía. Con respecto a quien realizó el procedimiento, se describe a cargo de un médico en 4 casos, en 8 no se dispone de la información y en uno se notifica que fue realizado en un salón de belleza. En cuanto a los datos del producto utilizado; 7 casos citan el uso de Restylane®, 2 no comunican el producto, 1 caso cita a Glytone® y uno a Juvederm Ultra Plus®.

El primero fue descrito en el año 2006<sup>24</sup>. Los autores describen el caso de un paciente de sexo masculino de 48 años de edad que un minuto después de la última inyección de AH en la glabella y mejillas refiere súbitamente pérdida de la visión del hemicampo inferior derecho. En este paciente se observó un émbolo claramente visible ocluyendo una rama de la arteria central de la retina (ORACR) Figura 4. Una potencial explicación de este suceso podría ser la ausencia de anastomosis de dicha arteria que favorecería la embolia inclusive con pequeñas cantidades, causando una isquemia en su destino final, la retina. Citan además el antecedente de tabaquismo como un factor de riesgo asociado, que podría haber favorecido la embolia en este paciente. A pesar de la resolución sin secuelas los autores alertan sobre la existencia de este efecto y animan a su pronta detección y manejo. Consideran que el médico que realice el procedimiento estético ha de estar atento frente a cualquier cambio producido en la agudeza visual con vistas a su pronta consulta con el especialista dado que lo consideran una clara urgencia oftalmológica.

El siguiente caso fue descrito en 2011 y se asoció con hipotonía a los movimientos del globo ocular en el ojo izquierdo<sup>25</sup>. Se describe en una paciente de 30 años tratada con una técnica de remodelación nasal con AH, inmediatamente después manifestó una pérdida de la visión. Su fondo de ojo mostró las características típicas de una oclusión de la arteria central de la retina. Sumado a ello presentó, múltiples úlceras y costras

cutáneas alrededor de la nariz y una oftalmoplejia en el ojo izquierdo. En este caso los autores sospecharon la embolia retrógrada de AH por ramas vasculares nasales desde la punta de la nariz hacia la arteria central de la retina y ciliar posterior. Tras 6 meses de seguimiento las lesiones cutáneas y el movimiento ocular se recuperaron persistiendo las alteraciones de la agudeza visual. En la evolución, la tracción y desprendimiento progresivo de la retina causó una subatrofia del globo ocular (ptisis bulbi).

Park y col.<sup>19</sup> y col. publican una revisión retrospectiva de pacientes que llegaron a su servicio oftalmológico en Seúl donde por una embolia oftálmica producida por implantes dérmicos entre el año 2003 y 2012<sup>19</sup>. Se describieron 12 casos de sexo femenino con una media de edad de  $30,8 \pm 12,8$  años que recibieron distintos implantes faciales. Se describen 7 pacientes que recibieron grasa autóloga, 1 con colágeno y 4 que correspondieron al uso de A.H. En el grupo que recibió AH a una de las pacientes se le diagnosticó una oclusión de la arteria oftálmica, presentándose de forma temprana y con un dolor lacerante tras la inyección en dos territorios anatómicos la glabella y los PNL. En las otras 3 pacientes se confirmó una oclusión de rama de la arteria central de la retina. En una de ellas la punción se realizó en la glabella y su sintomatología fue temprana y en las otras dos su sintomatología fue tardía siendo la punción en los PNL. La paciente con la oclusión de la arteria oftálmica sufrió un dolor ocular severo conjuntamente con la disminución de la agudeza visual y oftalmoplejia. Los autores consideraron que la obstrucción podría haber afectado al flujo sanguíneo a nivel muscular, de su inervación o ambos. Fue sometida a trombólisis intrarterial con uroquinasa (dosis no especificada) sin embargo a los 3 días del seguimiento persistió con un claro deterioro de la agudeza visual y ausencia de percepción a la luz. La

angiografía fluoresceínica (AGF) confirmó el diagnóstico mostrando obstrucción del flujo sanguíneo en el ojo afectado. Con respecto a los casos de obstrucción de rama de la arteria central de la retina en uno de ellos no se refiere ningún tratamiento y en el otro se realiza una paracentesis de cámara anterior. Los autores puntualizan que los pacientes no mejoran la agudeza visual a pesar de haber recibido tratamiento (trombólisis o paracentesis).

Un nuevo caso de afectación de la visión se publicó en 2013<sup>26</sup>. Se trataba de una paciente de 20 años que tras someterse a una remodelación nasal con AH presentó inmediatamente después; dolor ocular, alteraciones visuales en el ojo derecho, cefalea y náuseas. La paciente presentó además una parálisis oculomotora y necrosis cutánea. El médico a cargo del procedimiento comentó la realización de una técnica cuidadosa en la aplicación del AH. El examen físico demostró quemosis y edema de córnea con una disminución de la agudeza visual y limitación al movimiento ocular además de exotropía y blefaroptosis. A nivel cutáneo presentó equimosis y zonas de decoloración en la piel con un patrón reticulado en la frente y dorso de la nariz. El fondo de ojo mostró signos de isquemia de ramas de la arteria central de la retina. Las imágenes de resonancia magnética (IRM) y la AGF no mostraron alteraciones en las arterias carótida interna y oftálmica. Se administró ácido acetil salicílico (AAC), nicergolina, gotas oftálmicas (sin precisar sus componentes) y esteroides sistémicos en pulso por 3 días. Se inyectó hialuronidasa a nivel subcutáneo en los sitios de punción de la piel. Se aplicó un ungüento antibacteriano tópico en las lesiones cutáneas y se usaron antibióticos intravenosos de forma empírica para prevenir una infección posterior y celulitis de los tejidos. Dos semanas después mejoró parcialmente la agudeza visual y los movimientos del globo ocular persistiendo la

diplopía y cierta limitación al movimiento. A los 6 meses del suceso se recuperó la motilidad del globo ocular. Los autores consideraron la exotropía y blefaroptosis como síntomas sugerentes de una parálisis oculomotora y consideraron que fue la consecuencia de la isquemia en el territorio de la arteria oftálmica. Estimaron que la vía de entrada del émbolo fue la arteria nasal dorsal de la nariz y que se dirigió de forma retrógrada hasta alcanzar la arteria oftálmica y de allí hacia la arteria central de la retina. Las ramas terminales en la glabella serían la conexión con la arteria oftálmica. En el fondo de ojo y la AGF los hallazgos fueron sugestivos de isquemia de la arteria oftálmica. Los autores consideraron que este tipo de inyecciones, incluidas las superficiales pueden ser una fuente de émbolos hacia el lecho vascular de la órbita. Es posible que las inyecciones más profundas hubieran podido contribuir a la punción directa en los vasos. Concluyen que sería recomendable evitar la infiltración de relleno dérmico en el área de la glabella<sup>26</sup>.

En 2014 se publica un caso de un varón de 23 años con afectación ocular e infarto cerebral luego de una remodelación nasal con AH<sup>27</sup>. El paciente ingresó en el servicio de emergencias con parálisis facial derecha; dolor ocular, midriasis y pérdida de visión en el ojo derecho sumado a una hemiplejía en extremidad inferior izquierda. La resonancia magnética (RM) mostró una oclusión de la arteria oftálmica además de infartos cerebrales multifocales en la región fronto-parieto-temporal derecha. Se procedió a realizar una trombólisis con activador recombinante del plasminógeno tisular (producto y dosis no especificados). A las 24hs se repitió la RM y se observó que la arteria no se recanalizó además de agregar una hemorragia subaracnoidea por lo que se sometió al paciente a una craniectomía descompresiva. A los 3 meses de evolución la pérdida de visión se mantuvo sin cambios, persistiendo además una

paresia de la extremidad inferior izquierda por lo que el paciente podía caminar con la ayuda de un bastón.

En el mismo año un nuevo caso se publicó en Corea del Sur<sup>28</sup>. Se trataba de una mujer joven aparentemente sana (edad no determinada), que se sometió a una remodelación nasal con AH. Inmediatamente después presentó, pérdida de visión y panoftalmoplejia en el ojo derecho. Se realizaron evaluaciones varias entre las que se incluyeron ecocardiograma, radiografía de tórax y analítica general sin evidencia de patologías asociadas. En el fondo de ojo se observó una palidez del disco óptico. La RM mostró imágenes de múltiples lesiones en ambas áreas frontales sugiriendo una embolia iatrogénica a nivel de la circulación intracraneal. Se trató con dosis altas de corticoides intravenosos con una mejoría parcial de la pérdida de visión a los 5 días. A los 6 meses persistía la oftalmoplejia, sin cambios en la agudeza visual. Los autores atribuyeron la sintomatología a una posible obstrucción de las ramas de la arteria oftálmica, incluyendo la supratrocLEAR o la arteria nasal dorsal.

También en 2014, se publicaron 3 nuevos sucesos de pérdida de la visión como resultado del uso de implantes faciales en un servicio de oftalmología en los Estados Unidos<sup>29</sup>. Los materiales utilizados habían sido, grasa autóloga, un producto conteniendo esferas de polimetilmetacrilato (PMMA) y colágeno bovino y por último un caso con AH<sup>29</sup>. Este último se trataba de un varón sano de 30 años que tras la inyección de AH en la frente, presentó al día siguiente una pérdida de visión en el ojo izquierdo. Tres semanas después, el paciente es referido a oftalmología donde se constató, una disminución de la agudeza visual, edema y palidez en la región ínfero-temporal de la mácula junto con signos de hemorragia intra-retinal dispersa. Se consideró debida a una oclusión de una rama de arteria central de la retina



confirmándose por la AGF. Un año después el paciente continuó con la pérdida de visión en el sector superior del campo visual en el ojo izquierdo. La tomografía de coherencia óptica (OCT) mostró una disminución en el espesor de la retina<sup>29</sup>.

En el 2015 se publicó un nuevo acontecimiento en una mujer de 34 años con una retracción del párpado superior derecho postraumática<sup>30</sup>. Su médico tratante decidió realizar una incisión de blefaroplastia con el objetivo de corregir la retracción y para resolver la depleción de volumen inyectó AH. Luego de la inyección la paciente describió un dolor no lacerante y visión borrosa. El profesional a cargo del procedimiento estético comentó a la paciente que dichos síntomas eran de carácter transitorio. Sin embargo, al día siguiente a pesar de que el dolor había remitido, la pérdida de la visión persistía. A los 8 días fue referida a un servicio de oftalmología ante la persistencia de los síntomas, observándose material de relleno en la cámara anterior y procediéndose a una paracentesis con aspiración del material. La paciente recuperó la visión en la evolución. A diferencia de los casos anteriores, este sería el primer caso publicado de pérdida de visión asociado a la inyección accidental en la cámara anterior y no referido a una posible compresión vascular. Los autores consideraron en su análisis el diagnóstico diferencial con la oclusión de la arteria oftálmica situación que descartaron además en ausencia de dolor de mayor intensidad y perdida súbita de la visión.

Con posterioridad a estos artículos otro grupo de Corea del Sur realizó un estudio retrospectivo de las complicaciones relacionadas con implantes faciales en su centro de dermatología publicado en 2016<sup>31</sup>. Se incluyeron los pacientes que habían sido sometidos a implantes faciales entre marzo de 2011 y abril de 2014 y que hubieran sufrido complicaciones tras el procedimiento, pero no se cita el total de historias

REVISIÓN DE LAS COMPLICACIONES VASCULARES CON IMPLANTES FACIALES DE ACIDO HIALURONICO

clínicas analizadas. Uno de ellos sucedió la inyección de un implante de AH en la punta y el dorso de la nariz. Se trataba de una paciente de 28 años aparentemente sana que describió un dolor punzante durante el procedimiento. A los 30 minutos refirió zonas de palidez cutánea focalizada y zonas de equimosis en la nariz, glabella y ojo izquierdo. En el examen de la consulta hospitalaria se observaron áreas de necrosis en la nariz, edema de córnea, hipema en ojo izquierdo sin disminución de la agudeza visual. Se realizó la consulta oftalmológica inmediata siendo tratada con hialuronidasa, ácido acetilsalicílico (AAS), antibióticos, láser de helio-neón (He Ne) y cura local. A las 4 semanas se observó una recuperación casi completa y con cicatrices mínimas. En este caso los autores refirieron que a diferencia de otros casos de embolia con afectación ocular no se constató una pérdida de la visión. Consideraron que podría haberse debido a que el émbolo se podría haber movido de la arteria oftálmica hacia la lagrimal en vez de afectar a la arteria central de la retina. Propusieron que la presencia de haemolacria podría ser un signo sugerente de esta situación.

En 2016 se publicó otro caso de complicaciones oculares<sup>32</sup>. Se trató de una paciente de 41 años en aparente buen estado de salud que durante la inyección de AH realizada en un salón de belleza, relató dolor en el ojo izquierdo y pérdida de visión. La paciente consultó en un servicio de oftalmología 7 horas después observándose múltiples equimosis en la frente y nariz, así como áreas con hipopigmentación y observándose los múltiples puntos de inyección. La evaluación ocular externa mostró edema del párpado superior derecho y ptosis, así como un defecto pupilar aferente. Se realizó AGF y se observó una perfusión normal de la arteria central de la retina, pero múltiples alteraciones de relleno en la circulación coroidea, también se observó

edema de papila evaluado con tomografía de coherencia óptica (OCT). Se diagnosticó una oclusión de la arteria ciliar posterior y se procedió al tratamiento con hialuronidasa en la frente, glabella, nariz y región retrobulbar, a lo que se agregó un tratamiento de 2 horas diarias con terapia oxígeno hiperbárico, AAS y acetazolamida vía oral y dexametasona inyectable. A las 2 semana del seguimiento la paciente mejoró el aspecto de la piel en la frente y nariz. La agudeza visual mejoro parcialmente. El fondo de ojo mostró una disminución del edema de papila. Luego de un mes, la visión permaneció sin cambios en el ojo afectado.

### **6.2.2 Afectación de la piel, necrosis inminente o establecida**

A diferencia de las complicaciones oculares, las complicaciones vasculares que afectan a la piel como consecuencia del uso de implantes faciales de AH han sido referidas en un número mayor de casos en la literatura. La distribución de las complicaciones que provocan necrosis tomando en cuenta el tipo de relleno, muestra que los implantes faciales de AH presentan más reacciones adversas relacionadas con necrosis comparado a otros materiales utilizados<sup>23</sup>. Figura 5.

En el presente trabajo se encontraron un total de 68 casos publicados asociados al uso de AH relacionados con la necrosis tanto local como a distancia del sitio de punción (Tabla 4 <sup>22,25,33-61</sup>). Debido a su amplia casuística y a la menor gravedad en su conjunto en comparación con las complicaciones oculares, analizaremos estas reacciones adversas en su conjunto de acuerdo a sus características más relevantes.

La distribución geográfica de dichas reacciones adversas fue la siguiente: 37 de Asia, 16 de EEUU, 6 de Europa, 4 de Canadá, 3 de Brasil y 2 casos sin determinar el país de origen. La distribución por sexo fue la siguiente, 39 de sexo femenino, 7 de sexo masculino y en 21 casos no se dispone de la información. Al examinar los sitios de punción en nuestra serie con afectación de la piel observamos que tan solo en 47 de los 68 pacientes se realiza un implante de AH en una única zona, siendo la más prevalente la nariz con 21 casos, seguidos de los PNL en 14, glabella en 8, labios en 3 y mejilla en 1. Si en cambio analizamos la totalidad de las punciones realizadas en el total de los pacientes, encontramos un total de 37 punciones en la nariz, 26 en los

PNL (de los cuales 11 casos coinciden con la punción en la nariz), 15 en la glabella, 8 en los labios, y 3 en las mejillas.

Dentro de esta amplia bibliografía destacaremos en particular el primer artículo publicado en el que se detalla una estimación del uso del producto en relación a la presentación de estos efectos. En segundo lugar, merece especial interés una publicación proveniente de Asia en el que se observa una serie de pacientes que presentaron necrosis teniendo todos en común una misma área de aplicación del implante.

En el año 2002 Friedman <sup>33</sup> y col. publicaron revisión según datos proporcionados por el fabricante del producto Restylane®. Incluyeron pacientes entre los años 1999 al 2000. Según la compañía se estimó un uso del producto de 262.000 pacientes en el año 2000 de acuerdo a datos aportados por el volumen de jeringas vendidas. Durante el mismo se comunicaron 2 casos de necrosis cutánea ocurridos pocos días después de la inyección. De acuerdo a estas cifras la frecuencia de la necrosis tendría un porcentaje de 0,00076 %. Dichos efectos se encontraron relacionados con una causa vascular y sugirieron que su mecanismo subyacente era una compresión de los vasos debido a un uso excesivo del producto en la glabella. Los autores no describieron características de los pacientes ni tampoco datos adicionales de los efectos.

A diferencia de la publicación precedente Sun y col.<sup>59</sup> publican una revisión de historias clínicas entre enero de 2008 y diciembre de 2014 asociados al uso de implantes faciales de AH. Sin embargo, los autores no detallan el número total de historias analizadas para poder establecer una frecuencia estimada de la población analizada. Se señalan un total de 20 pacientes provenientes de China y se subraya

que la totalidad de los pacientes habían sido inyectados con AH en la nariz. En 12 de ellos se realizaron al mismo tiempo implantes en otras áreas, la glabella, los labios o los PNL. Se describieron 20 casos de necrosis inminente o completa en 19 mujeres y en 1 hombre con un promedio de edad de 29,3 años. En esta serie todos a excepción de 2 pacientes, recibieron un tratamiento protocolizado de rescate que incluía el uso de hialuronidasa en los tejidos afectados, profilaxis antibiótica, tanshinona (un extracto de la planta *Salvia Miltiorrhiza* a la que se le atribuyen propiedades antiinflamatorias), papaverina, sulfato de magnesio tópico, radiación infrarroja, oxígeno hiperbárico para incrementar la perfusión tisular y AAS. A pesar de estas medidas 7 de los casos desarrollaron una necrosis con secuelas en su evolución (Figura 6) y solo 13 tuvieron una recuperación completa. En el grupo en el que se observó una recuperación completa, 11 pacientes recibieron el tratamiento dentro de las 48 horas posteriores a la punción de AH, y los otros 2 casos fueron tratados a los 3 y 5 días respectivamente.

En nuestra serie de casos de necrosis en los que se dispone de la información del tiempo en que se tratan o presentan a la consulta al tiempo en la consulta tras el efecto, encontramos que en 29 casos se presentaron de forma tardía y 22 en forma temprana. Los síntomas más frecuentes según los distintos autores fueron el dolor, palidez cutánea tras la inyección, eritema y hematoma. En los casos de presentación más tardía se describen pápulas y escaras. El análisis evolutivo mostró que 31 pacientes presentaron secuelas a pesar de las medidas terapéuticas efectuadas.

### **6.3 Prevención y tratamiento**

Existe un acuerdo mayoritario en las distintas fuentes consultadas, de que la mejor medida de prevención es el conocimiento de la técnica de la punción, la anatomía vascular y los efectos adversos del producto para evitar las complicaciones vasculares con implantes faciales de AH<sup>19,23</sup>. Como se ha descrito en las secciones anteriores, el sitio de punción desempeña un papel importante, siendo la glabella y la nariz los de mayor riesgo<sup>23</sup>. Algunos autores describen algoritmos de tratamiento que pueden ser de utilidad para el manejo de las complicaciones vasculares moderadas a graves. Figura 7<sup>23</sup>. A continuación, se describen una serie de recomendaciones con el objetivo de contribuir a su prevención y tratamiento recogidas en las distintas fuentes bibliográficas. En primera instancia, se recogen algunas observaciones útiles de interés general, seguidas de las orientadas a la técnica de inyección del AH y finalmente a su tratamiento.

*Recomendaciones generales<sup>22,23</sup>:*

- *Disponer de un oftalmólogo de referencia en la consulta, que sea conocedor del manejo de las complicaciones oculares y jamás enviar al paciente de forma anónima a un servicio de urgencias generalizado.*
- *Evitar inyectar en un área que haya sufrido un traumatismo reciente (por ejemplo, tras una blefaroplastia).*
- *Contar con medidas de resucitación disponible para hacer frente a cualquier complicación posible, como una reacción anafiláctica como consecuencia del uso de hialuronidasa.*
- *Realizar un seguimiento cercano del paciente hasta que los síntomas estén resueltos y proporcionar un teléfono de emergencia (un buen soporte por parte del médico estético evitara un reclamo por mala praxis médica).*



*Recomendaciones específicas referidas a la técnica de inyección<sup>21, 22,23, 30-58</sup>:*

- *Utilizar cuando sea indicado material flexible y a ser posible con puntas romas.*
- *Aspirar antes de inyectar, realizar el procedimiento lentamente para reducir la presión y el riesgo de embolia iatrogénica.*
- *Mover la punta de la aguja para depositar el producto en diferentes puntos.*
- *Fraccionar el contenido a inyectar usando jeringas pequeñas para controlar mejor la cantidad de producto depositado.*
- *Utilizar vasoconstrictores con el producto para reducir la luz arterial (por ejemplo, utilizar anestésicos con epinefrina).*

*Recomendaciones de tratamiento de las complicaciones*<sup>21, 22,30-59, 62-66:</sup>

- *Frente a la sospecha de una complicación vascular vinculada al uso de implantes faciales de AH, detener inmediatamente el procedimiento.*
- *Masajear el área involucrada, con el objetivo de estimular el flujo sanguíneo durante algunos minutos.*
- *Aplicar calor para favorecer la vasodilatación y aumentar el flujo sanguíneo en el área involucrada.*
- *Realizar con cuidado pequeños golpes muy suaves para desalojar émbolos intraarteriales.*
- *Inyectar hialuronidasa en los sitios de punción (tomar en cuenta el riesgo de anafilaxia y realizar un test cutáneo previo).*
- *La utilización de pasta de nitroglicerina local bajo cura oclusiva puede ser de utilidad (durante 12 h) tomando en cuenta que puede producir irritación y eritema que ameriten la suspensión inmediata de su uso (Rectogesic® 4mg/g).*
- *Se ha citado el uso de AAC, con el objetivo de limitar la formación de coágulos. En algunos casos se recomienda su uso inmediato en dosis de 325 mg, otros autores utilizan 300 mg seguidos de 75 mg por día hasta que la necrosis haya sido resuelta y en pacientes que carezcan de contraindicaciones.*
- *Uso empírico de antibióticos tópicos y dependiendo del área involucrada sistémicos, en ocasiones también antivirales si se punciona en el área perioral.*

- *En caso de ser necesario desbridamiento quirúrgico superficial (remisión a un cirujano plástico).*
- *Terapia de oxígeno hiperbárico, se ha utilizado con éxito en áreas como la nariz. Su objetivo sería incrementar la revascularización, aunque aún no existe suficiente evidencia para recomendarlo en forma sistemática*
- *El uso de vasodilatadores, incluyendo inhibidores de la fosfodiesterasa-5 han sido citados por algunos autores fuera de indicación, pero no se dispone de datos concluyentes.*
- *La heparina de bajo peso molecular también se ha considerado en algunos pacientes para prevenir la trombosis, aunque no hay evidencia suficiente para recomendar esta medida como un tratamiento.*
- *Manejo del dolor con analgesia adecuada.*

Entre todas las medidas de tratamiento de rescate existe un acuerdo casi unánime en la utilización de la enzima hialuronidasa, independientemente del órgano afectado. Se sugiere su uso de forma temprana, en lo posible dentro de las 24 horas de ocurrido la reacción adversa<sup>47</sup>. Se recomienda realizar un test preliminar de hipersensibilidad<sup>23</sup> con 0,02 mililitros (3 unidades) de una solución de 150 unidades por mililitro (mL) intradérmico. La reacción positiva se observa con la presencia de un habón con pseudópodos que se mantiene por unos 20 a 30 minutos asociado con prurito localizado<sup>63</sup>. Las hialuronidasas son una familia de enzimas que catalizan la hidrólisis del AH y han sido usadas en medicina con múltiples propósitos, para mejorar la absorción de otros fármacos, como es el caso de la anestesia peribulbar (anestesia loco-regional, utilizada para procedimientos quirúrgicos oftalmológicos) o en la hipodermoclisis<sup>63</sup>. Frente a la posibilidad de un efecto adverso con un compromiso

ocular, se recomienda la consulta inmediata con un servicio de oftalmología, otras medidas coadyuvantes descritas comprenden, el masaje ocular, el uso de gotas oftálmicas con timolol, diuréticos, corticosteroides y agentes anticoagulantes<sup>62-63</sup>. El uso de hialuronidasa intraocular puede dar un carácter reversible al efecto relacionado con una pérdida de visión favoreciendo la recuperación en estos pacientes, pero se recomienda su uso por oftalmólogos experimentados<sup>62</sup>. Es importante que el profesional que realiza el procedimiento estético esté atento a cualquier síntoma sugerente de afectación ocular para poder restaurar el riego sanguíneo, en lo posible dentro de los 60 a 90 minutos tras la aparición de los síntomas<sup>62</sup>.

En el caso de producirse una necrosis como consecuencia de una complicación vascular, el uso de hialuronidasa de forma temprana está ampliamente recomendado. Algunos autores sugieren su empleo incluso con otros implantes de relleno diferentes del AH, con el propósito de reducir el edema y favorecer la presión sobre los vasos<sup>64</sup>. Aunque existe un consenso en sus beneficios su manejo es muy variable, se han descrito pautas de 15 a 30 unidades, a repetir durante 3 días hasta llegar a unas 600 unidades diluidas en 5 mL de suero fisiológico<sup>65</sup>. Otras fuentes han citado dosis aún mayores, utilizando 200 unidades diluidas en lidocaína con la intención de producir una vasodilatación y dispersión de las partículas de AH. En estos casos la inyección podría inclusive repetirse hasta un máximo de 4 ocasiones hasta la mejoría de los síntomas esperando unos 60 minutos entre cada tratamiento<sup>66</sup>.

Otra medida adicional descrita, ha sido la utilización de células madre de tejido adiposo para el tratamiento de pacientes que experimentaron complicaciones graves de necrosis después de recibir implantes faciales de AH<sup>52</sup>. Los autores basaron su hipótesis de tratamiento tras el descubrimiento de las células madre mesenquimales

en el tejido adiposo (CMTA). Dichas células, al ser células metabólicamente activas, tienen un papel muy importante en la revascularización de los tejidos dañados, la inhibición de la apoptosis y la inmunomodulación. Se ha descrito que las CMTA secretan gran cantidad de factores de la matriz extracelular y gran número de citocinas y factores de crecimiento, angiogénicos y antiapoptóticos que se han estudiado en modelos isquémicos como en el infarto de miocardio, isquemia de extremidades y pie diabético. Basados en estos beneficios se trataron 2 pacientes de sexo femenino con necrosis en la nariz luego del uso de AH. En el primer caso se trató de una paciente de 25 años que recibió inyecciones de AH en la glabella y nariz por personal no sanitario y sufrió una necrosis cutánea. Fue derivada al servicio de cirugía plástica al quinto día de la realización del implante de AH, donde se realizó un desbridamiento quirúrgico de los tejidos y tratamiento con antibióticos. Al octavo día de evolución recibió un tratamiento con células madre de tejido adiposo observándose a los diez días posteriores una curación casi completa con una cicatriz imperceptible y sin evidencia de asimetrías. La segunda paciente fue referida al quinto día de la inyección de AH (en la punta y dorso de la nariz) por presentar pústulas, escaras y necrosis en dichas zonas. Al día siguiente se realizó un tratamiento con 1000 unidades de hialuronidasa y corticosteroides. Al persistir la sintomatología al onceavo día se procedió a realizar un desbridamiento quirúrgico seguido de un tratamiento con células madre de tejido adiposo. A los ocho días de dicho procedimiento se observaron resultados satisfactorios con una cicatriz remanente perceptible. Los autores utilizaron un kit (Lipokit/Medikan Inc®) y extrajeron la grasa del abdomen del paciente generando una solución con células madre del tejido adiposo de la que inyectaron 2 mL en la lesión a nivel subcutáneo y en la dermis. Adicionalmente utilizaron 1 mL para dejar un apósito húmedo sobre la herida. A los cuatro días del procedimiento aplicaron

un apósito de espuma y lo repitieron cada dos días. Cabe mencionar, que, si bien los resultados se consideraron satisfactorios, quedan por determinar datos adicionales de seguridad al igual que confirmar su eficacia en un mayor número de pacientes con necrosis.

Varios estudios en experimentación animal han sido publicados con el objetivo de mejorar los resultados del tratamiento de las complicaciones vasculares con AH<sup>5,47, 67, 68</sup>. En este sentido algunos de ellos han sido diseñados con la intención de demostrar que la isquemia podía sobrevenir como consecuencia de una compresión vascular. Si bien esta hipótesis no pudo ser demostrada, la observación de la capacidad de la hialuronidasa de difundirse a través de los tejidos circundantes es un dato interesante que puede contribuir a la resolución del efecto sin necesidad de canalizar el vaso comprometido. Ello contribuiría a resolver el episodio en las áreas isquémicas contiguas si este fenómeno ocurre de la misma forma en los tejidos humanos.

Otras pruebas realizadas se enfocan al tratamiento coadyuvante de rescate con el uso conjunto de trombolíticos<sup>67</sup>. Utilizando un modelo en ratas y generando una embolia iatrogénica, los autores demostraron que la hialuronidasa asociada con uroquinasa presentó mejores resultados que su manejo aislado. A la luz de estos resultados los autores concluyen que han de establecerse futuros estudios clínicos prospectivos en humanos que confirmen su eficacia.

## **7. Discusión**

La frecuencia de las complicaciones vasculares ha sido considerada muy baja teniendo en cuenta el amplio uso del AH en implantes faciales. La percepción del mismo como un producto seguro y casi exento de reacciones adversas ha contribuido al aumento de su utilización en los últimos años. En un registro de consultas con fines estéticos en los Estados Unidos entre los años 2002 al 2010 se citan 140.000 visitas anuales cuyo motivo era la utilización de un relleno dérmico facial. De ellas el 50% estaban relacionadas con el uso del AH<sup>69</sup>. La popularidad del mismo según los autores ha contribuido a un crecimiento de 131% en su empleo entre los años 2013 y 2014 según datos provenientes de Norte América, Europa, Asia-Pacífico, Latinoamérica y Oriente Medio<sup>70</sup>. Sin embargo, algunos autores consideran que la verdadera incidencia de las complicaciones vasculares es aún desconocida debido a que no existe un registro suficiente de estos efectos<sup>71</sup>. Argumentan, que la mayoría de los profesionales suelen ser reacios a informar de los casos a las agencias regulatorias, a pesar de que las mismas animen a su notificación y establezcan claros protocolos de seguimiento de las reacciones adversas. La ausencia de bases de datos consolidadas al ser procedimientos de carácter ambulatorio y no hospitalario hace difícil obtener datos precisos de estos efectos. A ello habrían de sumarse los que se realizan fuera del ámbito médico. Si bien existe todavía un predominio en el uso de los implantes faciales en la población femenina, el interés de lucir joven y con un aspecto saludable es un elemento cada vez más creciente también en la población masculina. Confirmando los enunciados anteriores observamos que en el 2015 el gasto total de procedimientos estéticos no quirúrgicos de los estadounidenses fue

mayor de cinco mil millones de dólares de los cuales el segundo lugar era ocupado por el AH <sup>72</sup>. En este sentido se podría considerar que el incremento del uso del AH sumado a una comunicación subestimada de dichos efectos, podría llevar a un número mayor de casos reales en el futuro. Otro punto a considerar es la reciente incorporación de estos efectos adversos en las fichas de producto que contienen AH<sup>73</sup>. La Agencia Norteamericana de Medicamentos (FDA), los ha incorporado en un apartado específico que cita los efectos adversos comunicados de forma posterior a la comercialización, diferenciándolos de los ocurridos en el marco de los ensayos de registro en una población menor y con unas condiciones controladas. Se recogen alteraciones de la visión (incluyendo ceguera), necrosis o isquemia tisular en los ojos, nariz y gabela que pueden suceder de forma inmediata o en un plazo de pocas horas o días tras la inyección. Los motivos en los que se basa la agencia para la toma de estas decisiones pueden deberse a: la severidad de la reacción adversa, el número de casos notificados y/o la importante relación causal con el compuesto<sup>74</sup>. En nuestro análisis los síntomas descritos con mayor severidad en la literatura han sido alteraciones oculares, ictus, seguidos de la necrosis cutánea. Frente a estos hechos es estimable que la frecuencia y/o severidad de estos acontecimientos merezca una especial atención.

En cuanto a las bases fisiopatológicas inherentes a la presentación de estos efectos, parece claro que la isquemia es la base subyacente de los efectos descritos anteriormente tanto a nivel ocular como cutáneo y la embolia iatrogénica de AH su causa. Aunque se ha citado la posible compresión vascular externa como desencadenante de estos sucesos, múltiples evidencias provenientes de experimentación básica y de los casos clínicos publicados darían soporte a la hipótesis



de la embolia. En varios de los casos analizados con afectación ocular se ha observado una obstrucción del flujo sanguíneo en ramas de la arteria central de la retina. Dicha oclusión se presenta en el fondo de ojo con unas características diferentes al émbolo de colesterol y en la AGF suele observarse una amplia interrupción del flujo sanguíneo probablemente debida a la columna de gel de AH<sup>24,27,67</sup>. Las bases anatómicas parecen soportar esta teoría debido a las anastomosis arteriales de los territorios involucrados y a la posible progresión retrógrada del material. Para estudiar la reproducibilidad de este fenómeno se han utilizado modelos animales con el objetivo de reproducir la embolia en condiciones experimentales y dilucidar las medidas de rescate más eficaces con fines terapéuticos.

Una explicación propuesta para el mecanismo de embolia iatrogénica ha sido vinculada al tamaño de las partículas de AH de 400  $\mu\text{m}$  que podrían bloquear la arteria central de la retina de 160  $\mu\text{m}$  de diámetro<sup>19</sup>. Con dicha teoría los autores explican los 3 casos de oclusión de ramas de la arteria de la retina y tan solo 1 caso de oclusión de la arteria oftálmica. En su publicación relacionan este fenómeno con la utilización del producto Restylane®. En nuestra revisión dicha teoría tan solo se podría aplicar a 7 de los 13 casos en los que se informa del uso de este producto.

En cuanto a los factores inherentes al paciente que puedan contribuir a su génesis la evidencia es insuficiente. A excepción de un caso que cita al tabaquismo como un factor de riesgo potencialmente coadyuvante en la producción de trombos, no se comunican estos datos en el resto de los 80 casos descritos de complicaciones vasculares. Si consideramos el género, los episodios han ocurrido en mayor frecuencia en pacientes de sexo femenino y es posible que ello se deba al mayor número de procedimientos estéticos en esta población, más que a una potencial

causalidad en su desarrollo. Es de destacar que el dato del sexo del paciente está ausente en 21 de los casos de nuestra revisión. Por tanto, en ausencia de datos adicionales de los pacientes no es posible establecer otros factores de riesgo causales vinculados a los antecedentes personales del paciente.

Las áreas de mayor riesgo descritas por los diversos autores han sido la glabella (frente) y la nariz, pero también se han observado casos en los PNL, labios y mejillas. En nuestro análisis de los casos con afectación ocular, observamos que 11 pacientes fueron tratados en una única zona. De los cuales correspondieron 5 a la nariz, 3 a la glabella, 2 a los PNL y 1 al párpado. Este último caso podría considerarse no vinculado a una complicación vascular, debido a que se produjo tras una punción inesperada a nivel del globo ocular, con introducción del material de relleno directamente en la cámara anterior. Los otros 2 pacientes recibieron inyecciones combinadas en dos áreas, en un caso en glabella y mejillas y en el otro glabella y PNL. La problemática zona de la glabella fue abordada en 5 de los 13 pacientes, así como también la nariz. A pesar de que el total de complicaciones oculares se mantienen todavía en un escaso número para poder establecer conclusiones definitivas, es probable que los procedimientos de remodelación nasal con implantes faciales de AH utilizados en una zona altamente vascularizada hayan tenido un mayor impacto para igualar en riesgo de complicaciones vasculares con un compromiso ocular con respecto a la zona de la glabella en este grupo.

Si observamos la serie con afectación de la piel en 47 de los 68 pacientes se realiza un implante de AH en una única zona, siendo la más prevalente la nariz con 21 casos, seguidos de los PNL con 14, la glabella con 8, los labios con 3 y un caso tratado en la mejilla. Si analizamos la totalidad de las punciones realizadas encontramos 37

punciones en la nariz, 26 en los PNL (de los cuales 11 de ellos se trata conjuntamente la nariz), 15 en la glabella, 8 en los labios, y 3 en las mejillas. Es probable que, el alto número de punciones en la nariz en dichos pacientes haya sido un factor determinante en el desarrollo de necrosis.

Al observar los factores demográficos, un elemento a considerar en los 11 casos de complicaciones oculares, y en 32 de necrosis provenientes de Asia es que el sitio de la punción fue en la zona de la nariz, relacionada en muchos de ellos con una técnica de remodelación nasal no quirúrgica. Como se ha citado en capítulos anteriores se trata de una zona ampliamente vascularizada y ello puede favorecer a la aparición de dichos acontecimientos.

Otro punto interesante a señalar y que puede tener un impacto importante en la aparición de estas complicaciones, es el grado de conocimiento técnico del profesional a cargo del procedimiento. Sin embargo, en nuestra revisión no observamos datos concluyentes. Tan solo en un caso con afectación ocular se cita que fue realizado en un salón de belleza, 4 por profesionales médicos y en los 8 restantes no se dispone de datos acerca de quien realiza el procedimiento. Si observamos la casuística de las reacciones relacionadas con afectaciones de la piel o necrosis encontramos que en 48% de los casos se informa que el procedimiento ha sido realizado por profesionales médicos, pero en casi 49% no se informa acerca de quien lo ha realizado y solo en un 4% se especifica que fue a cargo de personal no médico.

Las consecuencias de las complicaciones vasculares descritas con mayor gravedad en la literatura han sido las alteraciones oculares (como ceguera) e ictus, seguidos de la necrosis inminente o establecida. Por consiguiente, queda claro que las medidas de rescate se establezcan en la mayor brevedad posible.

Con vistas a optimizar su tratamiento la mayoría de los autores consideran la utilización de la enzima hialuronidasa, pero las pautas son variables y en el producto no se encuentra comercializado en muchos países, como es el caso de España<sup>75</sup>. En los informes de las complicaciones vasculares de la FDA también se plantea su empleo junto a otros tratamientos mencionados en las publicaciones como, anticoagulantes, epinefrina, AAS, corticosteroides y oxígeno hiperbárico. No obstante, como se ha mencionado anteriormente no se dispone de datos concluyentes que demuestren un claro beneficio. Otros tratamientos como la terapia con células madre de tejido adiposo ha sido descrita en pacientes que experimentaron complicaciones graves de necrosis, pero aún son pocos los casos para establecer su riesgo-beneficio. Sería de interés conocer el impacto que puedan tener otros factores en su eficacia terapéutica como, el lugar anatómico del que procede, el sexo, la edad del donante o la presencia de comorbilidades.

Existe un claro consenso en la bibliografía que el mejor tratamiento es la prevención y que el reconocimiento de los primeros síntomas es clave para el pronóstico vital de las estructuras comprometidas. Sin embargo, en gran parte de las consultas de necrosis es tardía y es posible que ello se deba a la confusión de los síntomas con hematomas o reacciones propias de la punción y no de la potencial complicación vascular por el producto <sup>25,33,51</sup>. De igual forma es clave el conocimiento anatómico vascular de las áreas a abordar.

Con la finalidad de confirmar otros factores coadyuvantes sería interesante proponer medidas nacionales de seguimiento a los pacientes sometidos a procedimientos estéticos con implantes faciales en general y con AH en particular por el uso extensivo de este producto. Obtener un informe completo incluyendo un historial detallado del

paciente con vistas a poder identificar potenciales factores de riesgo en una población aparentemente sana. La realización de estudios prospectivos de seguimiento tras la inyección de implantes faciales en general, incluyendo al AH serían de gran valor para el conocimiento de la prevalencia de estas reacciones adversas. Aunque entendemos que la baja frecuencia de estas reacciones lo convertirían en una actuación difícil de implementar en la práctica. En ausencia de los anteriores el análisis retrospectivo de bases de datos con información detallada de las características de los pacientes y de la técnica de inyección empleada podrían colaborar a la identificación de potenciales factores de riesgo a identificar en la anamnesis previa al procedimiento.

En última instancia, se considera necesario el contar con protocolos de tratamiento consensuados y validados entre las diferentes especialidades involucradas, médicos estéticos, oftalmólogos y cirujanos plásticos aplicando medidas terapéuticas de rescate efectivas según el área involucrada. Dicha acción sería de gran utilidad para disponer de todas las opciones necesarias a nivel europeo.

## **8. Conclusiones**

Los pacientes sometidos a implantes faciales de AH son sujetos sanos cuyo objetivo es mejorar su imagen. Por tanto, es importante el conocimiento de las potenciales complicaciones que puedan ocurrir tras el procedimiento. En base a los datos obtenidos en la presente revisión podemos concluir:

*1. Las complicaciones vasculares con implantes faciales de AH son poco frecuentes, pero su grado de severidad puede ser de carácter moderado a grave. Su inclusión en los recientes informes periódicos de seguridad es una señal de que estas complicaciones pueden estar subestimadas debido al incremento de procedimientos estéticos con implantes faciales a nivel mundial.*

*2. La presentación de sus síntomas parece estar relacionada con el lugar anatómico tratado, observándose con mayor frecuencia en la frente (glabella) y nariz. A pesar de ello, también se observan tras la punción en los PNL y labios. En ausencia de datos adicionales de la historia clínica no se pueden relacionar otros factores desencadenantes.*

*3. El uso precoz de la enzima hialuronidasa como tratamiento de rescate ha sido confirmada por varias fuentes, pero se necesitan pautas protocolizadas y validadas junto a otras medidas adicionales de manejo.*

A la luz de estos resultados, futuros estudios prospectivos con seguimiento de los pacientes sometidos a implantes faciales de AH serían de interés para precisar su frecuencia, así como aportar información de los factores desencadenantes y de sus pautas efectivas de tratamiento.

## 9. Referencias

1. FDA. Summary of safety and effectiveness data – FDA 13 jun. 2014 - PMA P040024/s072. [Consultado 2016, diciembre] Disponible en [http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf4/P040024S072b.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf4/P040024S072b.pdf)
2. Selyanin, M. A., Boykov, P. Y., Khabarov, V. N., & Polyak, F. (2015). The History of Hyaluronic Acid Discovery, Foundational Research and Initial Use. *Hyaluronic Acid: Preparation, Properties, Application in Biology and Medicine*, 1-8.
3. Benfield, P., & Goa, K. L. (1994). 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*, 47(3), 536-66.
4. Matricardi, P., Alhaique, F., & Coviello, T. (Eds.). (2016). *Polysaccharide Hydrogels: Characterization and Biomedical Applications*. CRC Press, 83–88.
5. Wang, M., Li, W., Zhang, Y., Tian, W., & Wang, H. (2017). Comparison of Intra-arterial and Subcutaneous Testicular Hyaluronidase Injection Treatments and the Vascular Complications of Hyaluronic Acid Filler. *Dermatologic Surgery*.
6. Bui, P., Pons-Guiraud, A., Kuffer, R., Plantier, F., & Nicolau, P. (2004, October). Les produits injectables lentement et non résorbables. In *Annales de chirurgie plastique esthetique* 49 (5) 486-502. Elsevier Masson.
7. American Society for Aesthetic Plastic Surgery Reports; Cosmetic Surgery National Data Bank Statistics 2015 [Consultado 2017, febrero] Disponible en URL: <http://www.surgery.org/sites/default/files/ASAPS-Stats2015.pdf> Statistics, Surveys & Trends, American Society for Aesthetic Plastic Surgery March 2016.
8. Medscape.com: hyaluronic acid, non-animal stabilized (Rx), Adverse Effects [Consultado 2017, febrero] Disponible en URL: <http://reference.medscape.com/drug/re-stylane-juvederm-hyaluronic-acid-non-animal-stabilized-343549#4>.

9. Weinberg, M. J., & Solish, N. (2009). Complications of hyaluronic acid fillers. *Facial Plastic Surgery*, 25(05), 324-328.
10. Alijotas-Reig, J., Fernández-Figueras, M. T., & Puig, L. (2013). Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (43) 2, 241-258.
11. Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. (2013) Late-onset inflammatory adverse reactions related to soft tissue filler injections. *Clinical Review in Allergy and Immunology* , 45(1), 97-108.
12. Alijotas-Reig, J., & Garcia-Gimenez, V. (2011). Adverse reactions caused by different filler injections in the same region. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 25(6), 736-737.
13. Alijotas-Reig, J., Hindie, M., Kandhaya-Pillai, R., & Miro-Mur, F. (2010). Bioengineered hyaluronic acid elicited a nonantigenic T cell activation: implications from cosmetic medicine and surgery to nanomedicine. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 95(1), 180-190.
14. Alijotas-Reig, J. (2010). Vasculitis Related to Non-Animal Hyaluronic Acid Skin Filler Injection. *Dermatologic Surgery*, 36(2), 272-273.
15. Alijotas-Reig, J., & Garcia-Gimenez, V. (2008). Delayed immune-mediated adverse effects related to hyaluronic acid and acrylic hydrogel dermal fillers: clinical findings, long-term follow-up and review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 22(2), 150-161.
16. Alijotas-Reig, J., Fernández-Figueras, M. T., & Puig, L. (2013). Pseudocystic encapsulation: a late noninflammatory complication of hyaluronic acid filler injections. *Dermatologic Surgery*, 39(11), 1726-1728.
17. Chang, S. H., Yousefi, S., Qin, J., Tarbet, K., Dziennis, S., Wang, R., & Chappell, M. C. (2016). External compression versus intravascular injection: a mechanistic



- animal model of filler-induced tissue ischemia. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, 32(4), 261-266.
18. Lazzeri, D., Agostini, T., Figus, M., Nardi, M., Pantaloni, M., & Lazzeri, S. (2012). Blindness following cosmetic injections of the face. *Plastic and reconstructive surgery*, 129(4), 995-1012.
  19. Park, S. W., Woo, S. J., Park, K. H., Huh, J. W., Jung, C., & Kwon, O. K. (2012). Iatrogenic retinal artery occlusion caused by cosmetic facial filler injections. *American journal of ophthalmology*, 154(4), 653-662.
  20. Hu, X. Z., Hu, J. Y., Wu, P. S., Yu, S. B., Kikkawa, D. O., & Lu, W. (2016). Posterior ciliary artery occlusion caused by hyaluronic acid injections into the forehead: a case report. *Medicine*, 95(11).
  21. Abduljabbar, M. H., & Basendwh, M. A. (2016). Complications of hyaluronic acid fillers and their managements. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery*, 20(2), 100-106.
  22. Schanz, S., Schippert, W., Ulmer, A., Rassner, G., & Fierlbeck, G. (2002). Arterial embolization caused by injection of hyaluronic acid (Restylane®). *British Journal of Dermatology*, 146(5), 928-929.
  23. Ozturk, C. N., Li, Y., Tung, R., Parker, L., Piliang, M. P., & Zins, J. E. (2013). Complications following injection of soft-tissue fillers. *Aesthetic surgery journal*, 33(6), 862-877.
  24. Peter, S., & Mennel, S. (2006). Retinal branch artery occlusion following injection of hyaluronic acid (Restylane). *Clinical & experimental ophthalmology*, 34(4), 363-364.
  25. Kim, Y. J., Kim, S. S., Song, W. K., Lee, S. Y., & Yoon, J. S. (2011). Ocular ischemia with hypotony after injection of hyaluronic acid gel. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, 27(6), e152-e155.

26. Kwon, S. G., Hong, J. W., Roh, T. S., Kim, Y. S., Rah, D. K., & Kim, S. S. (2013). Ischemic oculomotor nerve palsy and skin necrosis caused by vascular embolization after hyaluronic acid filler injection: a case report. *Annals of plastic surgery*, 71(4), 333-334.
27. Kim, E. G., Eom, T. K., & Kang, S. J. (2014). Severe visual loss and cerebral infarction after injection of hyaluronic acid gel. *Journal of Craniofacial Surgery*, 25(2), 684-686.
28. Kim, S. N., Byun, D. S., Park, J. H., Han, S. W., Baik, J. S., Kim, J. Y., & Park, J. H. (2014). Panophthalmoplegia and vision loss after cosmetic nasal dorsum injection. *Journal of Clinical Neuroscience*, 21(4), 678-680.
29. Carle, M. V., Roe, R., Novack, R., & Boyer, D. S. (2014). Cosmetic facial fillers and severe vision loss. *JAMA ophthalmology*, 132(5), 637-639.
30. Kim, D. Y., Eom, J. S., & Kim, J. Y. (2015). Temporary blindness after an anterior chamber cosmetic filler injection. *Aesthetic plastic surgery*, 39(3), 428-430.
31. Lee, S. K., Kim, S. M., Cho, S. H., Lee, J. D., & Kim, H. S. (2015). Adverse reactions to injectable soft tissue fillers: memorable cases and their clinico-pathological overview. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 17(2), 102-108.
32. Hu, X. Z., Hu, J. Y., Wu, P. S., Yu, S. B., Kikkawa, D. O., & Lu, W. (2016). Posterior ciliary artery occlusion caused by hyaluronic acid injections into the forehead: a case report. *Medicine*, 95(11).
33. Friedman, P. M., Mafong, E. A., Kauvar, A. N., & Geronemus, R. G. (2002). Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatologic Surgery*, 28(6), 491-494.
34. Lowe, N. J. (2003). Arterial embolization caused by injection of hyaluronic acid (Restylane). *British Journal of Dermatology*, 148(2), 379-379.
35. Bellman, B. (2006). Complication following suspected intra-arterial injection of Restylane. *Aesthetic Surgery Journal*, 26(3), 304-305.

36. Narins, R. S., Jewell, M., Rubin, M., Cohen, J., & Strobos, J. (2006). Clinical conference: management of rare events following dermal fillers—focal necrosis and angry red bumps. *Dermatologic surgery*, 32(3), 426-434.
37. Steinsapir, K. D., & Steinsapir, S. M. (2006). Deep-fill hyaluronic acid for the temporary treatment of the naso-jugal groove: a report of 303 consecutive treatments. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, 22(5), 344-348.
38. Gladstone, H. B., & Cohen, J. L. (2007, March). Adverse effects when injecting facial fillers. In *Seminars in cutaneous medicine and surgery* (Vol. 26, No. 1, pp. 34-39). WB Saunders.
39. Hirsch, R. J., Lupo, M., Cohen, J. L., & Duffy, D. (2007). Delayed presentation of impending necrosis following soft tissue augmentation with hyaluronic acid and successful management with hyaluronidase. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 6(3), 325-328.
40. Hirsch, R. J., Cohen, J. L., & Carruthers, J. D. (2007). Successful management of an unusual presentation of impending necrosis following a hyaluronic acid injection embolus and a proposed algorithm for management with hyaluronidase. *Dermatologic surgery*, 33(3), 357-360.
41. Inoue, K., Sato, K., Matsumoto, D., Gonda, K., & Yoshimura, K. (2008). Arterial embolization and skin necrosis of the nasal ala following injection of dermal fillers. *Plastic and reconstructive surgery*, 121(3), 127e-128e.
42. Grunebaum, L. D., Allemann, I. B., Dayan, S., Mandy, S., & Baumann, L. (2009). The risk of alar necrosis associated with dermal filler injection. *Dermatologic Surgery*, 35(s2), 1635-1640.
43. Bachmann, F., Erdmann, R., Hartmann, V., Wiest, L., & Rzany, B. (2009). The spectrum of adverse reactions after treatment with injectable fillers in the glabellar region: results from the Injectable Filler Safety Study. *Dermatologic Surgery*, 35(s2), 1629-1634.

44. Humphrey, C. D., Arkins, J. P., & Dayan, S. H. (2009). Soft tissue fillers in the nose. *Aesthetic Surgery Journal*, 29(6), 477-484.
45. Burt, B., Nakra, T., Isaacs, D. K., & Goldberg, R. A. (2010). Alar necrosis after facial injection of hyaluronic acid. *Plastic and reconstructive surgery*, 125(5), 199e-200e.
46. Kassir, R., Kolluru, A., & Kassir, M. (2011). Extensive necrosis after injection of hyaluronic acid filler: case report and review of the literature. *Journal of cosmetic dermatology*, 10(3), 224-231.
47. Kim, D. W., Yoon, E. S., Ji, Y. H., Park, S. H., Lee, B. I., & Dhong, E. S. (2011). Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 64(12), 1590-1595.
48. Park, T. H., Seo, S. W., Kim, J. K., & Chang, C. H. (2011). Clinical experience with hyaluronic acid-filler complications. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 64(7), 892-896.
49. Kim, S. G., Lee, C. J., Kim, Y. J., & Lee, S. I. (2011). Salvage of nasal skin in a case of venous compromise after hyaluronic acid filler injection using prostaglandin E. *Dermatologic Surgery*, 37(12), 1817-1819
50. Park, K. Y., Son, I. P., Li, K., Seo, S. J., & Hong, C. K. (2011). Reticulated erythema after nasolabial fold injection with hyaluronic acid: the importance of immediate attention. *Dermatologic Surgery*, 37(11), 1697-1699.
51. Kang, M. S., Park, E. S., Shin, H. S., Jung, S. G., Kim, Y. B., & Kim, D. W. (2011). Skin necrosis of the nasal ala after injection of dermal fillers. *Dermatologic Surgery*, 37(3), 375-380.
52. Sung, H. M., Suh, I. S., Lee, H. B., Tak, K. S., Moon, K. M., & Jung, M. S. (2012). Case reports of adipose-derived stem cell therapy for nasal skin necrosis after filler injection. *Archives of plastic surgery*, 39(1), 51-54.

53. Nettare, K., & Maas, C. (2012). Facial filler and neurotoxin complications. *Facial Plastic Surgery*, 28(03), 288-293.
54. Banh, K. (2013). Facial ischemia after hyaluronic acid injection. *Journal of Emergency Medicine*, 44(1), 169-170.
55. Honart, J. F., Duron, J. B., Dorval, S. M., Rausky, J., & Revol, M. (2013, December). Nécrose de la pointe du nez secondaire à une injection d'acide hyaluronique. In *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, 58 (6), 676-679.
56. Darling, M. D., Peterson, J. D., & Fabi, S. G. (2014). Impending necrosis after injection of hyaluronic acid and calcium hydroxylapatite fillers: report of 2 cases treated with hyperbaric oxygen therapy. *Dermatologic Surgery*, 40(9), 1049-1052.
57. Beleznyay, K., Humphrey, S., Carruthers, J. D., & Carruthers, A. (2014). Vascular compromise from soft tissue augmentation: experience with 12 cases and recommendations for optimal outcomes. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 7(9), 37.
58. Bravo, B. S. F., Balassiano, L. K. D. A., Da Rocha, C. R. M., Padilha, C. B. D. S., Torrado, C. M., Da Silva, R. T., & Avelleira, J. C. R. (2015). Delayed-type necrosis after soft-tissue augmentation with hyaluronic acid. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 8(12), 42.
59. Sun, Z. S., Zhu, G. Z., Wang, H. B., Xu, X., Cai, B., Zeng, Luo, S. K. (2015). Clinical outcomes of impending nasal skin necrosis related to nose and nasolabial fold augmentation with hyaluronic acid fillers. *Plastic and reconstructive surgery*, 136(4), 434e-441e.
60. Kang, B. K., Kang, I. J., Jeong, K. H., & Shin, M. K. (2016). Treatment of glabella skin necrosis following injection of hyaluronic acid filler using platelet-rich plasma. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 18(2), 111-112.

61. Chen, Q., Liu, Y., & Fan, D. (2016). Serious vascular complications after nonsurgical rhinoplasty: a case report. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*, 4(4).
62. Carruthers, J., Fagien, S., & Dolman, P. (2015). Retro or peribulbar injection techniques to reverse visual loss after filler injections. *Dermatologic Surgery*, 41, S354-S357.
63. DeLorenzi, C. (2014). Transarterial degradation of hyaluronic acid filler by hyaluronidase. *Dermatologic Surgery*, 40(8), 832-841.
64. Dayan, S. H., Arkins, J. P., & Mathison, C. C. (2011). Management of impending necrosis associated with soft tissue filler injections. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 10(9), 1007.
65. Beer, K., Downie, J., & Beer, J. (2012). A treatment protocol for vascular occlusion from particulate soft tissue augmentation. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 5(5), 44.
66. Cohen, J. L., Biesman, B. S., Dayan, S. H., DeLorenzi, C., Lambros, V. S., Nestor, M. S. et al. (2015). Treatment of hyaluronic acid filler–induced impending necrosis with hyaluronidase: Consensus recommendations. *Aesthetic Surgery Journal*, 35(7), 844-849.
67. Chiang, C., Zhou, S., & Liu, K. (2016). Intravenous hyaluronidase with urokinase as treatment for arterial hyaluronic acid embolism. *Plastic and reconstructive surgery*, 137(1), 114-121.
68. Chang, S. H., Yousefi, S., Qin, J., Tarbet, K., Dziennis, S., Wang, R., & Chappell, M. C. (2016). External compression versus intravascular injection: a mechanistic animal model of filler-induced tissue ischemia. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, 32(4), 261-266.

69. Sandoval, L. F., Huang, K. E., Davis, S. A., Feldman, S. R., & Taylor, S. L. (2014). Trends in the use of neurotoxins and dermal fillers by US physicians. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 7(9), 14.
70. Dermal Filler Market: Clinics and Hospital Pharmacies Most Popular Distribution Segment: North America and Europe Industry Analysis and Opportunity Assessment, 2016-2026. November 2016. [Consultado 2017, abril] Disponible en <https://www.futuremarketinsights.com/reports/north-america-and-europe-dermal-filler-market>.
71. DeLorenzi, C. (2014). Complications of injectable fillers, part 2: vascular complications. *Aesthetic Surgery Journal*, 34(4), 584-600.
72. Grand View Research. Hyaluronic Acid Market Analysis by Product (Single Injection, Three Injection, Five Injection), by Application (Dermal Fillers, Osteoarthritis, Ophthalmic, Vesicoureteral Reflux), by Region (North America, Europe, Asia Pacific, Latin America, MEA) and Segment Forecasts to 2025. [Consultado 2017, marzo] Disponible en [www.grandviewresearch.com/industry-analysis/hyaluronic-acid-market](http://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/hyaluronic-acid-market).
73. FDA. About Restylane. 2016-12-14. [Consultado 2017, abril] Disponible en [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf14/p140029b.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf14/p140029b.pdf)
74. Guidance of Compliance and Regulatory Information. [Consultado 2017, abril] Disponible en <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM075057.pdf>
75. Vademecum internacional España. [Consultado 2017, mayo] Disponible en <https://www.vademecum.es/productos-vademecum-vademecum+internacional+2017+espana+%28ebook%29-51>

## 10. Anexos: tablas y figuras

**Tabla 1.** Frecuencia de efectos adversos con el uso de implantes faciales de AH<sup>8</sup>.

<b>Frecuencia</b>	<b>Efecto adverso</b>
>10%	Edema (81-90%), enrojecimiento (81-90%), aumento de la sensibilidad cutánea (61-92%), endurecimiento de la piel (86-89%), hematomas (52-87%), pápulas/nódulos (56-83%), hipopigmentación (33-78%), prurito (25-36%), dolor (51-60%).
1-10%	Fatiga (1%)Nausea (<2%).
<1%	Reacción alérgica, angioedema, reacción vasovagal, Edema periférico, reactivación herpética, erupciones, abscesos.
Advertencias	Embolia:  •Raro, pero grave las lesiones pueden ocurrir como resultado de una punción accidental de un vaso a nivel facial. •La restricción del flujo sanguíneo en los tejidos como consecuencia de la embolia puede ocurrir alteraciones visuales, ceguera, ictus, así como también lesión o necrosis de la piel y estructuras subyacentes.

**Tabla 2.** Clasificación de los efectos adversos de los implantes faciales de AH<sup>9</sup>.

<b>Tempranos</b>	Relativos al paciente: reacción alérgica, reactivación de herpes labial. Relativos a la técnica: infracorrección, sobrecorrección, asimetrías, nódulos, necrosis, infección, embolia (ceguera) Relativos a la punción: dolor, edema, hematoma Relativos al producto: edema
<b>Tardíos</b>	Relativos al paciente: reacción alérgica  Relativas a la técnica: migración del producto  Relativas a la punción: infección  Relativas al producto: edema, telangiectasia y granuloma



**Tabla 3.** Complicaciones vasculares con afectación de la visión e ictus<sup>19,24-32</sup>.

Ref/ Caso	Edad / Sexo	Síntomas/ AP	Tiempo al síntoma o consulta	Sitio punción /Producto	Diagnóstico /Tratamiento:	Resultados	País
Peter 2006 <sup>24</sup>	48/ M	PV hemicampo inferior OD/ Tabaquismo	Temprana	Glabela, Mejillas /Restylane®	ORACR Acetazolamida 500mg	Resolución	Alemania
Kim Y J 2011 <sup>25</sup>	30 /F	PV, dolor, PL-, restricción al movimiento del globo ocular en OI	Temprana	Nariz/NR	OACR /2º D metilprednisona 1g/día x 3 días y prednisona V/O, AAS 100 mg. apósito Comfeel®	En 6 meses recupera motilidad ocular\ Ptisis bulbi	Corea del Sur
Park 2012 <sup>19</sup>	32 F	PV súbita, Ptosis, Exotropia, oftalmoplejia, dolor lacerante y edema córnea OD	Temprano	PNL, Glabela /Restylane®	OAO/TIA	3 D sin cambios	Corea del Sur
	26 F	PV inferior sin dolor OI	Tardío 2 SEM	PNL /Restylane®	ORACR	95 D /sin cambios	
	26F	PV inferior y central sin dolor OI	Temprano 5 horas	Glabela /Restylane®	ORACR / masaje PCA	202 D/sin cambios	
	26F	PV ínfero-temporal sin dolor OD	Tardío 3 SEM	PNL /Restylane®	ORACR	14 D/sin cambios	
Kwon 2013 <sup>26</sup>	20F	PV, quemosis, oftalmoplejia, exotropia, blefaroptosis y dolor OD	Temprano	Nariz /Juvederm Ultra Plus®	OACR/ 3 D AAS, ni- cergolina, GO, CES, Hasa	12 SEM: recupera motilidad y PV parcial	Corea del Sur
2014 Kim EG <sup>27</sup>	23M	PV, dolor, midriasis, PL en OD, parálisis en extremidad inferior izquierda (ictus)	Temprano Horas	Nariz /Restylane®	OAO/API 2D/ Craniectomía descompresiva por HS	3er mes sin cambios PV Camina con bastón	Corea del Sur
Kim SN 2014 <sup>28</sup>	NR/F	Pérdida de visión, panoftalmoplejia OD	Temprano	Nariz/NR	OAO/Lesiones multifocales ambas regiones frontales (RM)/CES	6to mes no mejoría	Corea del Sur
Carle 2014 <sup>29</sup>	30 M	PV OI.	Temprano 1D	Frente/NR	ORACR/ 3 SEM	1 año sin cambios PV	EEUU
Kim DY 2015 <sup>30</sup>	34 F	PV, dolor no lacerante, OD	Temprano	Corrección párpado /Restylane®	AH en cámara anterior/ paracentesis	8 D mejora PV	Corea del Sur
Lee SK 2015 <sup>31</sup>	28 F	Dolor lacerante en punta y dorso nariz. Edema de córnea, hipema y sin pérdida de la visión OI.	Temprano	Nariz/Glytone ®	Embolia	HASA, AAS, ATB/ recupera PV	Corea del Sur
HU XZ 2016 <sup>32</sup>	41 F	Dolor OI, PV ojo izquierdo, pérdida de la visión y percepción luz, durante la inyección de AH realizado 7 horas antes en un salón de belleza.	Temprano	Frente/NR	OACP/Hasa/ OHB/CES/AAS/ acetazolamida v/o	Recupera parcial con PV	China

Ref.: Referencias, M: masculino, PV: pérdida de la visión, OD: ojo derecho, ORACR: oclusión rama arteria central de la retina, F: femenino, PL-: pérdida de percepción a la luz, OI: ojo izquierdo, NR: no comunicado, OACR: oclusión arteria central de la retina, D: día, V/O: vía oral, AAS: ácido acetilsalicílico, PNL: pliegues nasolabiales, OAO: oclusión arteria oftálmica, TIA: trombólisis intra-arterial con uroquinasa, PNL: pliegues nasolabiales, GO: gotas oftálmicas, CES: corticosteroides sistémicos, Hasa: hialuronidasa, SEM: semana, API: Activador plasminógeno intravenoso, HS: hemorragia subaracnoidea, RM: Resonancia magnética, AH: ácido hialurónico, OACP: oclusión arteria ciliar posterior, OHB: oxígeno hiperbárico.

**Tabla 4.** Complicaciones vasculares con afectación de la piel, necrosis y otros<sup>22,25,33-61</sup>.

Ref./Caso	Edad Sexo	Síntomas/ AP	Tiempo al síntoma o consulta	Sitio punción /Producto	Diagnóstico/ Tratamiento	Resultados	País
Friedman 2002 <sup>33</sup> 2 casos	NR	Necrosis	NR	Glabela/ Restylane®	NR	NR	NR
Schanz 2002 <sup>22</sup> 1 caso	35M	Minutos después inyección palidez cutánea Ulceración, glabela y nariz	Temprano	Glabela/ Restylane®	Necrosis/ Heparina bajo PM 5000U x 1 SEM	Recupera sin secuelas	Alemania
Lowe 2003 <sup>34</sup> 1 caso	NR	Necrosis	NR	Labios Restyla-ne®/	Necrosis, varices persiste luego de 6 años	Varices	Reino Unido
Bellman 2006 <sup>35</sup> 1 caso	42F	12 h post-inyección áreas con eritema y decoloración cutánea, flictenas y pápulas acompañado de dolor en la zona	Temprano	PNL/NR	Necrosis /ATB tópico, prednisona 20 mg/d. Mupirocina y compresas tibias	Recupera sin secuelas graves	Estados Unidos
Narins 2006 <sup>36</sup> 1 caso	NRF	Inmediato: hematoma y dolor	Temprano	Labios	Necrosis labio inferior/ 2 SEM corticosteroides VO y ATB.	Recupera sin secuela grave	Estados Unidos
Steinsapir, 2006 <sup>37</sup> 1 caso	NR	Necrosis	NR	Glabela/NR	Necrosis /NR	Recupera con cicatriz	Estados Unidos
Gladstone 200 <sup>38</sup> 1 caso	NRF	Necrosis en la frente	NR	Glabela/NR	Necrosis /NR	NR	Estados Unidos
Hirsch 2007 <sup>39</sup> 1 caso	43/F	48 h post inyección, eritema y patrón reticulado	Tardío	PNL/NR	Necrosis/ AAS, pasta de nitroglicerina tópica, 30 UI Hasa	Recupera sin secuelas en 2 SEM:	Estados Unidos
Hirsch 2007 <sup>40</sup> 1 caso	44F	6 h post-inyección coloración violácea en la nariz y patrón reticulado	Temprano	PNL/NR	Necrosis /30 UI Hasa	Recupera sin secuelas en 2 SEM:	Estados Unidos
Inoue 2008 <sup>41</sup> 1 caso	50F	Pocas horas palidez lado izquierdo de la nariz, glabela. Flictenas al 3 d.	Temprano	PNL y labios/ Restylane®	Necrosis/ Alprostadil 120 mg/d I/V, cirugía reconstructiva con implante de tejido postauricular	Defecto residual a los 43 d.	Japón
Grunebaum 2009 <sup>42</sup> 3 casos	38F (1) 25F (2)	Necrosis 1. eritema y necrosis a los 3 d. en nariz 2. dolor, eritema, y necrosis en la nariz a las 12 h. 3.eritema oscuro en la nariz inmediatamente posterior a la inyección	1. tardío 2. y 3. Temprano	1. y 2. PNL 3. Nariz/NR	1. Bacitracina x 3 d. 2.compresa hidrocoloide, Hasa 40 UI 3.Inmediato: pasta nitroglicerina, Hasa 3 veces en una semana	1.Recupera 2.Cicatriz remante 3.Recupera	EEUU
Bachmann 2009 <sup>43</sup> 2 casos		Necrosis 1. eritema, inflamación y absceso en el sitio de inyección el primer d. 2. dolor, eritema y edema inmediato después de la inyección. Edema y ulcera a las 3 SEM:	NR	Glabela/NR	NR	Recupera con cicatriz en ambos casos	Alemania

**Tabla 4.** Continuación

Ref./Caso	Edad Sexo	Síntomas/ AP	Tiempo al síntoma o consulta	Sitio punción /Producto	Diagnóstico/ Tratamiento	Resultados	País
Humphrey 2009 <sup>44</sup> 2 casos		Necrosis 1. palidez cutánea en el sitio de inyección 2. palidez, edema, disminución sensibilidad al frío	1.Temprano 2.Tardío	Nariz/NR	1.Pasta nitroglicerina x 1 semana, compresas tibias, Hasa 15 UI 3 veces 2. Hasa 15 UI 3 veces	Recupera con secuelas en ambos casos	EEUU
Burt 2010 <sup>45</sup> 1 caso	46M	Necrosis y dolor en ala derecha de la nariz 1 d. después de la inyección	Tardío	PNL/ Juvederm®	Necrosis/NR	Recupera sin secuelas	EEUU
Kassir 2011 <sup>46</sup> 1 caso	52 M	Dolor, palidez cutánea en las primeras horas. Escaras en la mejilla a los 5 d.	Temprano	Mejilla/ Perlane®	Necrosis/5 d. masaje; CE v/o/ATB tópico, gel silicona	Cicatriz	EEUU
Kim DW 2011 <sup>47</sup> 4 casos	NR	Dolor tras la inyección en los 4 casos y palidez cutánea seguida de necrosis en dorso y punta de la nariz	NR	1. nariz (punta) Casos 2, 3, 4: nariz (dorso)/NR	1. y 2. Hasa	Cicatriz en los 4	Corea del Sur
Park TH 2011 <sup>48</sup> 3 casos	NR	1. Nariz 2. necrosis mentón 3: necrosis nariz	NR	1. Ala de nariz 2. NR 3: PNL/NR	Necrosis 1. ATB v/o por 3 meses 2. escisión en 2 meses: 3.ATB v/o 1 semana	NR	Corea del Sur
Kim SG 2011 <sup>49</sup> 1 caso	30F	Palidez cutánea y coloración púrpura a los 4 d. post-inyección de 0,7 mL de AH en dorso y punta de la nariz	Tardío	Necrosis inminente Nariz/NR	Alprostadiil I/V 10 µg/d ATB tópico	Recupera con secuelas leves	Corea del Sur
Park KY 2011 <sup>50</sup> 1 caso	NR	1 hora eritema 2 d. necrosis punta de la nariz, dolor y tumefacción	Temprano	PNL/NR	1 d. HAsa 20U y compresas tibias 2 d. ATB tópico (bacitracina)	Recupera sin secuelas	Corea del Sur
Kang MS 2011 <sup>51</sup> 1 caso	37F	Dolor intenso inmediatamente después de la inyección y palidez facial izquierda, referida al hospital 4 d. después. Necrosis gangrenosa 1.5 x 1.3 cm, escara en el ala derecha de la nariz	Temprano	PNL/ Restylane®	5000 IU de Heparina de bajo peso molecular I/V, alprostadiil 10 mg/2mL [amp], 5 ng/kg x por días. Reconstrucción quirúrgica 20d. con injerto postauricular.	Recupera con secuelas	Corea del Sur
Kim YJ 2011 <sup>25</sup> 1 caso	30F	Necrosis cutánea en un paciente con pérdida de la visión	Temprano	Nariz/NR	Metilprednisolona IV 2 d., AAS: 100 v/o	Sin secuela cutánea	Corea del sur
Sung 2012 <sup>52</sup> 2 casos	25F (1) 30F (2)	1. eritema y edema al 1 d., al 5 d. herida supurativa (necrosis) 2. eritema, edema y dolor al 1er d. 5º d. herida con escaras, necrosis regional	Tardía ambos al 5 D	Frente, glabella, nariz no realizada por profesional (1) Restylane® Nariz (2)Juvederm®	1. ATB tópico 1er d. compresas hidrocoloides. desbridamiento quirúrgico 5º d., ATB i/v, células madre tejido adiposo en nariz 2. Hasa 1000U/CE 1er d, desbridamiento quirúrgico 5º d, ATB i/v 11 d: células madre tejido adiposo en nariz	Recupera con cicatriz leve (1) Recupera con cicatriz leve (2)	Corea del Sur

**Tabla 4.** Continuación

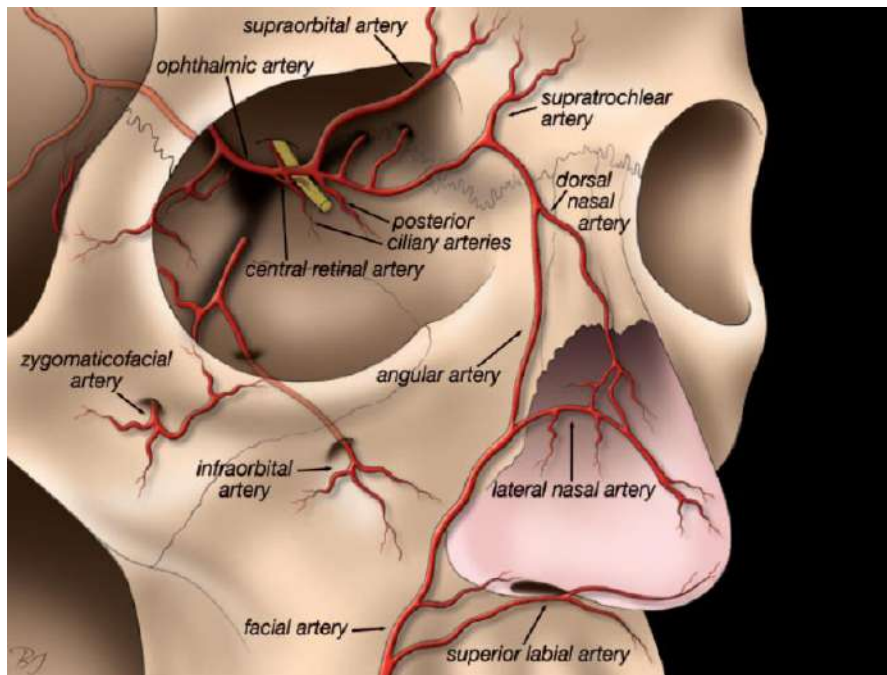
Ref./Caso	Edad Sexo	Síntomas/ AP	Tiempo al síntoma o consulta	Sitio punción /Producto	Diagnóstico/ Tratamiento	Resultados	País
Nettar & Mass 2012 <sup>53</sup> 1 caso	NR	1er d. palidez en sitio inyección 1 semana, necrosis frente	Temprano	Glabela/NR	1d. árnica y compresas frías 1 semana desbridamiento quirúrgico	NR	EEUU
Banh 2013 <sup>54</sup> 1 caso	48F	8 horas post-inyección palidez cutánea nariz, mejillas y labios	Temprano	PNL,labios/ Restylane®	Nitroglicerina tópica, OHB	Recupera sin secuelas	EEUU
Honart 2013 <sup>55</sup> 1 caso	22F	12 horas, dolor intenso, eritema y patrón reticulado	Tardío	Nariz/ vederm Ju- voluma® Vo-	Necrosis punta nariz/ Nitroglicerina tópica, corticoides 80mg/6h., HASa 40UI, cirugía	Recupera a los 6 meses con secuelas	France
Darling 2014 <sup>56</sup> 1 caso	40F	1 d post-inyección coloración violácea en hemirostro izquierdo con extensión a punta de la nariz y PNL, edema y erosión cutánea	Tardío	PNL/ vederm Ultra XC®	Necrosis/ ATB tó- pico/Hasa 200U/ O2 por cánula, AAS325mg/ ibuprofeno 400mg/OHB	Recupera con secuelas leves	EEUU
Beleznay 2014 <sup>57</sup> 4 casos	69(1) 65(2) 31(3) 50(4)	Eritema violáceo mejillas (1) Eritema violáceo PNL (2) Eritema violáceo labios (3) Eritema violáceo mejillas (4)	Temprano (2,3,4) Tardío (1)	Labios (1) PNL (2) Mejilla derecha (3) PNL (4) /Juve- derm®	Necrosis Hasa y prednisona (4)	Recupera- ción sin secuelas	Canadá
Lee SK 2015 <sup>31</sup> 2 casos	28F (1) 42F (2)	1. palidez cutánea en dorso de la nariz a los 30 min, seguido de parches necróticos en la nariz y glabela (coincide con compromiso ocular) 2. Eritema con patrón reticular en PNL derecho, dolor y depresión en la encía a los 3 d de la inyección	Temprano (1) Tardío (2)	Nariz (1) PNL/Glitone® (2) Nariz / Perfecta®	Hasa, Laser He- Ne, ATB v/o, AAS (1) ATB tópico, AAS (2)	Recupera con cicatriz leve (1) Recupera (2)	Corea del Sur
Bravo 2015 <sup>58</sup> 3 casos	61M (1) 61 M (2) 52M (3)	1. 36 h ulceración, costras y exudado, necrosis 2. 6h parches de palidez y coloración violácea Caso 3: 15h después coloración violácea y edema	Tardío (1) Temprano (2) Temprano (3)	Corrección cicatriz acné región cigomática (1) PNL (2) PNL (3) /NR	Hasa 160U, AAS (1) 500U (200 U 30 h después), 200U 48h, 100U 72 h después, ATB i/v, AAS, CES, OHB x 7 d. (2) Hasa 225U, ATB i/v, OHB x 11 d (3)	Recupera (1) Cicatriz discreta (2) Cicatriz discreta (3)	Brasil

**Tabla 4. Continuación**

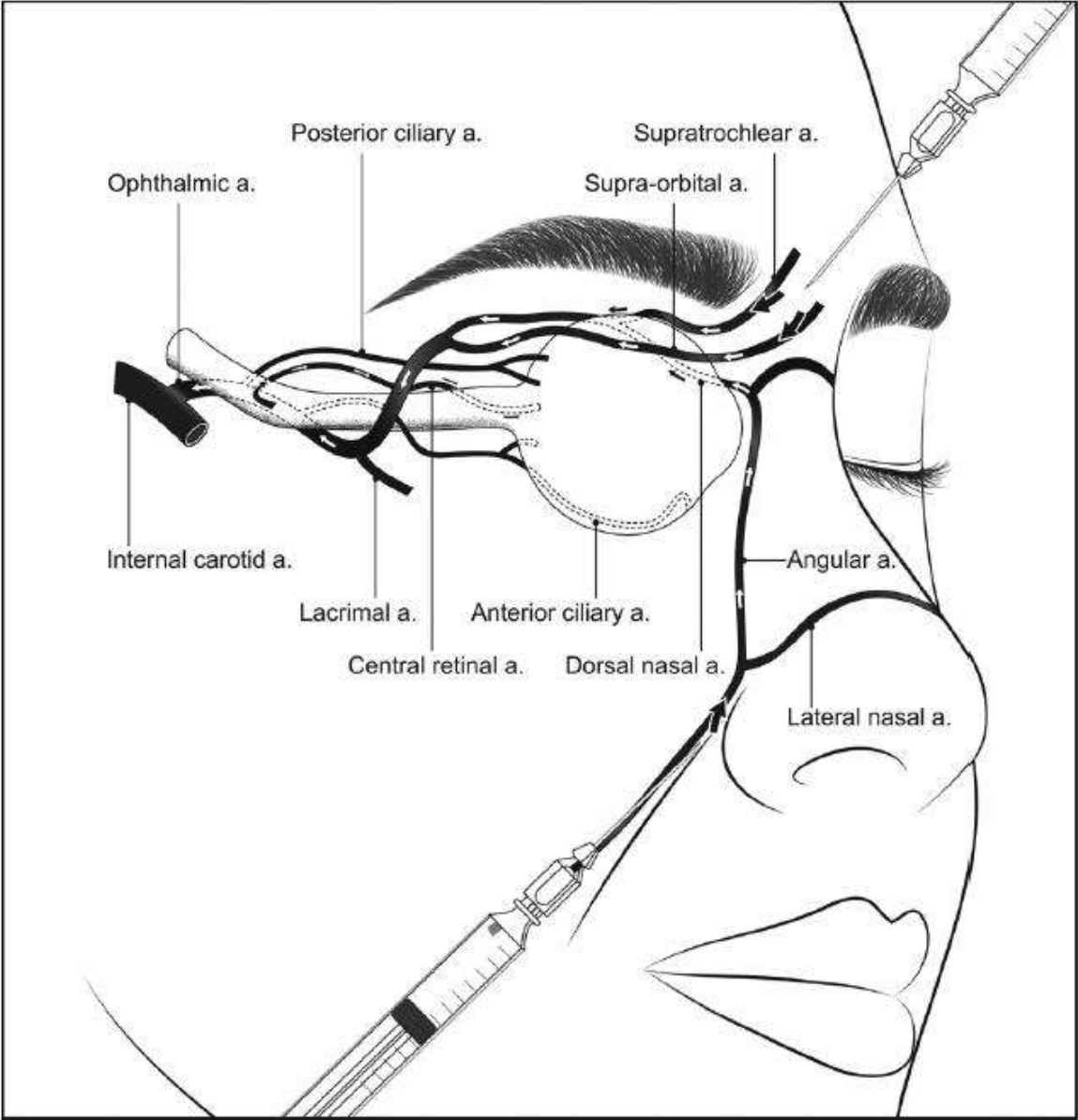
Ref./Caso	Edad Sexo	Síntomas/ AP	Tiempo al síntoma o consulta	Sitio punción /Producto	Diagnóstico/ Tratamiento	Resultados	País
Sun 2015 <sup>59</sup> 20 casos	F 24 F 28 F 25 F 25 F 38 F 24 F 25 F 52 M21 F 22 F 31 F 21 F 35 F 39 F 33 F 34 F 26 F 37 F 24 F 22	1.Nariz 2.Nariz, PNL 3.Nariz 4.Nariz, PNL, glabella, frente 5.Nariz, PNL, labio 6.Nariz 7.Nariz, glabella, frente 8.Nariz, PNL, glabella, frente 9.Nariz 10.Nariz, PNL 11.Nariz 12.Nariz, PNL, glabella, frente 13.Nariz 14.Nariz, glabella, frente 15.Nariz, PNL 16.Nariz, PNL, labio 17.Nariz, PNL, labio 18.Nariz 19.Nariz 20.Nariz, PNL	1.Tardío 2.Tardío 3.Tardío 4.Tardío 5.Tardío 6.Tardío 7.Tardío 8.Tardío 9.Tardío 10.Temprano 11.Tardío 12.Temprano 13.Tardío 14.Tardío 15.Tardío 16.Tardío 17.Tardío 18.Tardío 19.Tardío 20.Temprano	1.Nariz 2.Nariz, PNL 3.Nariz 4.Nariz, PNL, glabella, frente 5.Nariz, PNL, labio 6.Nariz 7.Nariz, glabella, frente 8.Nariz, PNL, glabella, frente 9.Nariz 10.Nariz, PNL 11.Nariz 12.Nariz, PNL, glabella, frente 13.Nariz 14.Nariz, glabella, frente 15.Nariz, PNL 16.Nariz, PNL, labio 17.Nariz, PNL, labio 18.Nariz 19.Nariz 20.Nariz, PNL/NR	Todos excepto 1 y 8 Hasa, ATB, Tanshinona, papaverina, sulfato de magnesio tópico, radiación infrarroja, OHB además de AAS en caso de no estar contraindicado	1.Secuelas 2.Secuelas 3.Secuelas 4.Secuelas 5.Recupera 6.Recupera 7.Recupera 8.Secuelas 9. Recupera 10.Recupera 11.Recupera 12.Recupera 13.Recupera 14.Recupera 15.Recupera 16.Recupera 17.Recupera 18.Secuelas 19.Secuelas 20.Recupera	China
Kang B K 2016 <sup>60</sup> 1 caso	46 F	2o d. coloración violácea, pústulas, edema en glabella, frente y dorso de la nariz	Tardío	Nariz, Glabella/NR	Necrosis/Hasa, ATB, CE v/o, PRP intradérmico y tópico con vendaje oclusivo. Mes 8: 3 series láser de CO2	Recupera con secuelas	Corea del Sur
Chen Q 2016 <sup>61</sup> 1 caso	32F	Dolor intenso durante el procedimiento y coloración violácea post inyección en frente. 2do d diagnóstico hospitalaria necrosis	Temprana	Nariz por personal no médico/NR	Necrosis/ desbridamiento quirúrgico/OHB, ATB tópico	Recupera con cicatriz	Reino Unido

Ref.: referencias, NR: No comunicado, M: sexo masculino, F: sexo femenino, U: unidades, PNL: pliegues nasolabiales, Hasa: Hialuronidasa, ATB: antibiótico, V/O: vía oral, I/V: vía intravenosa, AAS: ácido acetil salicílico; d.: día, OHB: oxígeno hiperbárico, CO2: dióxido de carbono. SEM: semana

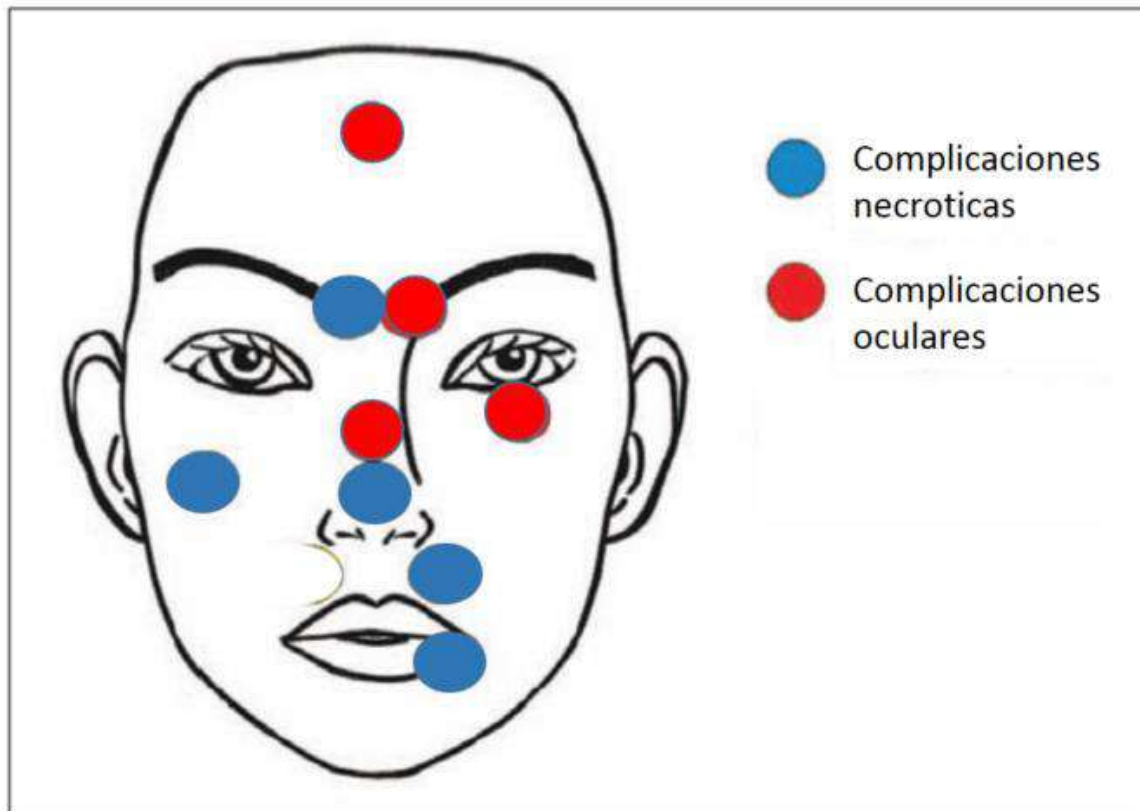
**Figura 1.** Esquema de distribución anatómica y conexiones del sistema de arterias faciales<sup>18</sup>.



**Figura 2.** Direccion del flujo sanguíneo en relación al sitio de inyección de los implantes<sup>19</sup>.



**Figura 3.** Distribución de las complicaciones de acuerdo al sitio de inyección y el tipo de sintomatología asociada (afectación ocular y necrosis) <sup>23</sup>.

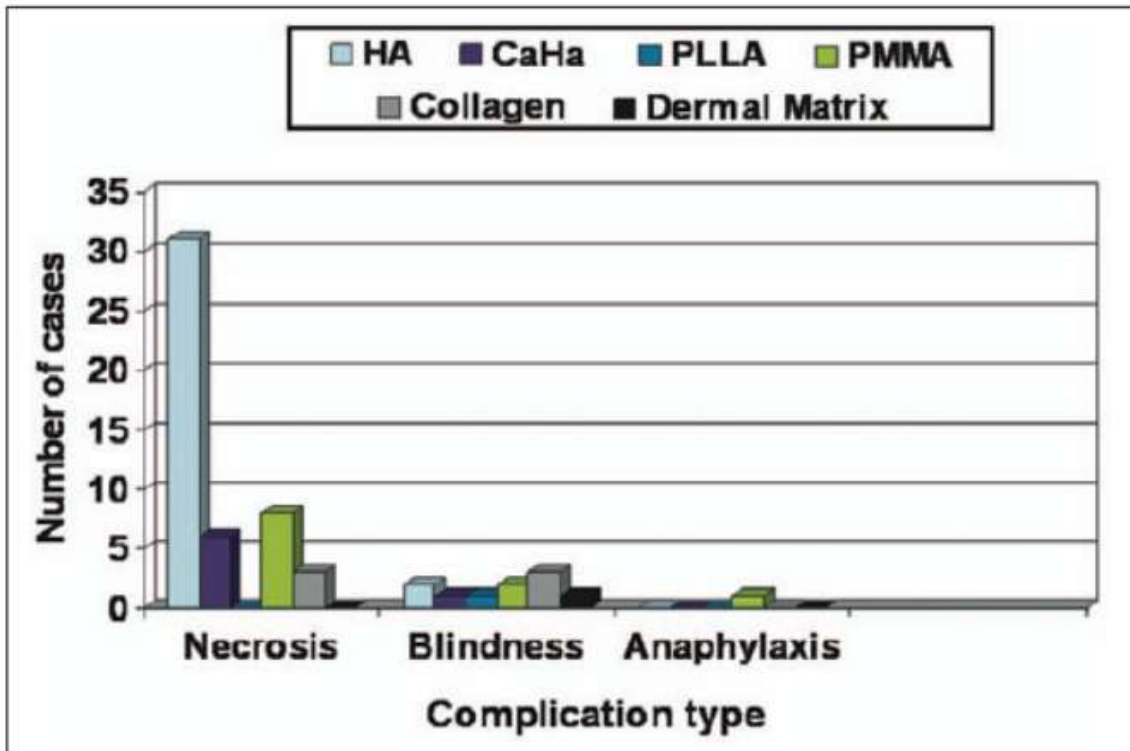




**Figura 4.** Obstrucción de una rama de la arteria central de la retina tras la inyección de implante de relleno con AH. *La flecha muestra el trayecto interrumpido en la bifurcación de un vaso con un extenso trayecto y sin calcificaciones compatible con una columna de gel de AH<sup>24</sup>.*



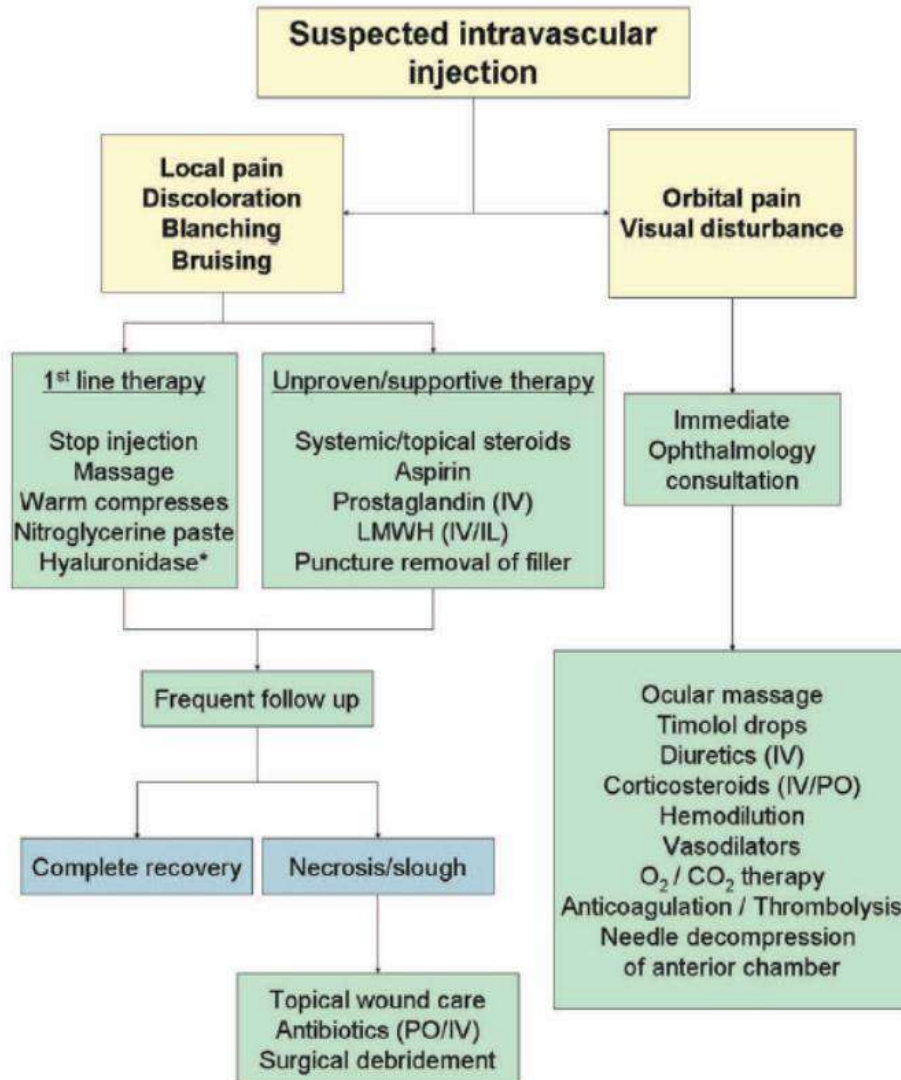
**Figura 5.** Distribución de las complicaciones graves por tipo de relleno dérmico: hidroxiapatita de calcio (CaHA), ácido hialurónico (HA), ácido poliláctico (PLLA), polimetilmetacrilato (PMMA)<sup>23</sup>. Se observa que el AH produce un mayor número de casos de necrosis que otros productos de implante de relleno.



**Figura 6.** Paciente con necrosis referido a los 7 días del procedimiento y tras el tratamiento de rescate con un protocolo con hialuronidasa<sup>59</sup>. *Se observa la necrosis en la punta de la nariz a la izquierda, en la evolucion desarrolla una cicatriz (imagen derecha) un mes después del tratamiento de rescate.*



**Figura 7.** Algoritmo de tratamiento propuesto para los casos de necrosis y complicaciones oculares<sup>23</sup>.



Datos del Autor:

Dra. Dr. Rodríguez Azeredo R.

Doctor en Medicina

Alumna del Máster en Medicina Cosmética, Estética y del Envejecimiento Fisiológico

Email: [mrra2016abril@gmail.com](mailto:mrra2016abril@gmail.com)