

Trimplant^{MR}. Nuevo relleno facial. Resultados a corto plazo

Arline Paola Arroyo Fonseca,* María de Lourdes Ortega Caudillo**

RESUMEN

Los rellenos faciales son usados generalmente para disminuir los surcos faciales, las arrugas y dar a la piel una apariencia más juvenil. También son efectivos en el contorno de los labios y la región perioral, y pueden corregir cicatrices y depresiones de igual manera. **Objetivo:** Utilizar una nueva opción de relleno facial Trimplant^{MR} (Colágeno-polivinilpirrolodona/escualano), proporcionando un cambio en el volumen de las líneas de expresión a fin de lograr un rejuvenecimiento facial. **Material y métodos:** Estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo (propio-control), abierto, no aleatorizado, que incluyó a 25 pacientes con los siguientes datos: edad (30-60 años), género indistinto (femenino y masculino) y la solicitud en la mejoría del aspecto facial. Tipo de defecto cutáneo: surco nasogeniano, ritides faciales, línea interciliar. **Resultados:** Un total de 25 pacientes, la media de la edad fue de 46 años, 88% fueron pacientes femeninos. El defecto más frecuente fue el surco nasogeniano. Se realizó cálculo de la media para notar el cambio en la profundidad de la lesión antes (2.4 mm) y después (1.17 mm), observando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). **Conclusiones:** La restauración del volumen es un aspecto de gran importancia en el rejuvenecimiento facial, los resultados obtenidos en esta investigación son prometedores y fueron estadísticamente significativos en la mejoría que presentaron en las ritides y surcos profundos.

Palabras clave: Relleno facial, colágeno, Trimplant^{MR}.

Nivel de evidencia: II.

* Investigador responsable.

** Investigador Asociado.

Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva. Miembro del Staff ABC Medical Center IAP

Recibido para publicación: 25/11/11. Aceptado: 06/04/12.

Correspondencia: Dra. Arline Paola Arroyo Fonseca
Sur 136 Núm. 116, Edificio Sur Consultorio 46, Col. Las Américas,
01120 México, D.F. Tel: 55 15 70 17
E-mail: arlinearroyo@yahoo.com.mx

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

Trimplant^{MR}. New facial filler: Early results

ABSTRACT

Soft-tissue fillers are generally used to plump furrows and hollows in the face, reduce wrinkles and give the skin a smoother and more youthful-looking appearance. They also are very effective at contouring specific areas on the face, such as around the lips and mouth, and can correct depressions and scars. Filler substances include collagen, self-donated fat, hyaluronic acid, hydroxyapatite, polymethylmethacrylate (PMMA), poly-lactic acid, and polymer implants. **Objective:** To use a new choice TRIMPLANT^{MR} to reverse aging changes and attempt to achieve an acceptable facial rejuvenation. **Materials and methods:** An experimental study, which included 25 patients, considering age 30-60 years, gender (female o male), type of defect, and overall looking for improvement of the facial aspect. **Results:** A total of 25 patients were included, the average age was 46 years old, 88% female. The most frequent defect was at the nasolabial fold. We found a significant statistical difference for the change at the nasolabial fold and interciliar defect ($p < 0.001$). The difference in the lesion depth was: (2.4 mm) and after (1.17 mm). There was no substantial difference in periorbital defect or corners. **Conclusions:** The volume restauration is a very important aspect in facial rejuvenation, the obtained results of this research shows a promising and statistically significant improvement in the ritides and deep furrows.

Key words: Facial filler, collagen, Trimplant^{MR}.

Level of evidence: II.

INTRODUCCIÓN

Los signos más comunes de envejecimiento facial incluyen la demarcación del esqueleto óseo, arrugas en la piel, la prominencia de los surcos nasogenianos, ritides, verticales periorales, ptosis de las comisuras orales y el adelgazamiento de los labios. Estos cambios provienen de la pérdida de tejido subcutáneo con el concomitante adelgazamiento de la dermis.¹

Los tratamientos de rejuvenecimiento facial —quirúrgico y no quirúrgico—, intentan mejorar las necesidades de los pacientes de acuerdo con sus propios estándares estéticos, por lo cual, el uso de inyectables

como rellenos han ido en incremento como una opción muy aceptable de rejuvenecimiento en aquellos pacientes en los que no se requieren cambios faciales extensos o más dramáticos.²

Por más de cien años los investigadores y médicos han buscado el material de relleno «ideal». Dentro de los ejemplos fallidos encontramos el uso de parafina (resultando parafinomas secundarios) y de materiales sintéticos como el silicon, que también tuvieron severas complicaciones, por lo que deja de ser un método de elección.³

A principios de la década de los setenta se hicieron los estudios preliminares con el uso del colágeno, pero no fue sino hasta 1984 que fue aprobado por la *Federal Drugs Administration* (FDA) para uso médico, marcando así una nueva era en la investigación continua sobre los materiales de relleno facial.^{3,4}

Existen numerosos materiales de relleno utilizados en la práctica clínica diaria con fines cosméticos y médicos. Cabe destacar que no todos los materiales de relleno están aprobados para su uso cosmético, debido a que la normativa europea y la americana no coinciden en muchos casos.³

Su aplicación tiene como principal indicación el tratamiento del rejuvenecimiento facial, desde el punto de vista cosmético. La indicación desde el punto de vista médico es la lipoatrofia facial.⁴⁻⁶

CLASIFICACIÓN

Los rellenos faciales se clasifican en dos grandes categorías basadas en la habilidad de las enzimas humanas para metabolizar estos productos: (i) agentes biodegradables y (ii) agentes no biodegradables.³⁻¹⁰

También se clasifican en función a su duración en el tejido en:

- a) **Temporales y biodegradables** (grasa autóloga, ácido hialurónico, colágeno)
- b) **Semipermanentes** (cuando la permanencia en el tejido es de al menos 18 meses)
 - (i) Biodegradables (hidroxiapatita de calcio, ácido poliláctico)
 - (ii) No biodegradables (polimetilmacrilatos)
- c) **Permanentes y no biodegradables** (gel de poliacrilamida, silicon).

Finalmente, se clasifican con base en su composición:

- a) Colágeno (bovino, porcino y humano)
- b) Ácido hialurónico (AH) (animal y sintético)
- c) Ácido poliláctico (APL)
- d) Hidroxiapatita de calcio (OHA Ca)
- e) Polimetilmacrilatos (PMMA)
- f) Gel de poliacrilamida
- g) Polímeros de dimetilsiloxane (silicon)

Las diferencias entre ellos estriba en la duración que tienen una vez implantados (hasta su absorción) y el mecanismo mediante el cual actúan. Los rellenos temporales son los que más se usan con fines estéticos, ya que el proceso de envejecimiento es dinámico.⁶⁻⁹

El colágeno constituye alrededor del 70-80% de la dermis. Con la edad se va perdiendo y fragmentando, transformándose de un colágeno nuevo y completo (colágeno tipo I) en un colágeno fibrótico (tipo III), con el consiguiente desarrollo de ritides y pliegues.³

Rellenos de colágeno

Por más de tres décadas los rellenos inyectables de colágeno bovino, porcino y humanos, se han utilizado en forma segura y efectiva como un biomaterial dérmico de aumento, o bien, para la corrección de defectos dérmicos causados por el envejecimiento, secuelas de acné o trauma. Además también han sido usados en la preparación de apóstitos biológicos para cicatrización de heridas, como agentes hemostáticos, suturas y, más recientemente, para el tratamiento de pacientes con incontinencia urinaria y para procedimientos de curetaje en pacientes con enfermedades periodontales.^{3,8,11,12}

Una de las ventajas de los rellenos de colágeno frente al AH es que son menos viscosos y pueden resultar más útiles para arrugas o líneas finas, ya que producen con menos frecuencia irregularidades cuando se inyectan superficialmente.¹¹

El **colágeno bovino** (**Zyderm** y **Zyplast**) es temporal y biodegradable, además de haber sido el primer colágeno comercializado. Es necesaria la realización de prueba previa antes de usarlo. La incidencia de reacciones de hipersensibilidad local se estima entre un 3 y 5% de los pacientes a los que se les realiza la prueba del tratamiento. La duración del efecto en estudios realizados en el pliegue nasolabial es menor que con el empleo de rellenos de AH, y permanecen en el tejido entre 2 y 6 meses.¹⁰

El **colágeno humano** (**Cosmoderm** y **Cosmoplast**) se produce mediante bioingeniería a partir de una línea celular de fibroblastos humanos dérmicos. No

es necesario realizar una prueba previa al tratamiento. Ambos son biodegradables y, por lo tanto, temporales, manteniéndose el efecto entre tres y siete meses.¹²

El colágeno porcino (Fibroquel Aspid Méjico, Evolence, Permacol) es también biodegradable y temporal con una duración en el tejido alrededor de 12 meses. Este colágeno porcino se reticula con azúcar natural, usando tecnología llamada Glymatrix (evita las uniones cruzadas químicas y elimina todos los posibles compuestos antígenicos con capacidad de inducir reacciones alérgicas).¹³ No es necesario realizar una prueba antes del tratamiento. Las partículas se integran en el tejido receptor y se produce un proceso de neovascularización. La degradación del producto se realiza mediante mecanismos enzimáticos con el paso del tiempo. Otra ventaja es la escasa incidencia de aparición de edema o hematomas tras su inyección.^{6,14}

Colágeno-polivinilpirrolidona

Al infiltrar un bioimplante intradérmicamente se produce un daño en la piel debido al depósito de un cuerpo extraño donde se pueden presentar reacciones no deseables —como la sobreestimulación de los fibroblastos—, los cuales generan un depósito de matriz significativamente mayor a lo normal y derivan en un proceso fibroso.^{14,15} Al presentarse un infiltrado inflamatorio abundante, se sobreexpresan moléculas de adhesión celular (MAC), lo que permite la extravasación o diapedesis de más células inflamatorias y la subsecuente liberación de citocinas proinflamatorias y fibrogénicas, que conducen al depósito continuo de componentes de la MAC produciendo un desequilibrio en su recambio.¹⁶⁻¹⁸

Por lo anterior, la razón de usar la mezcla γ -irradiada de colágeno-polivinilpirrolidona como aditivo en las formulaciones es que en estudios anteriores se ha demostrado que esta mezcla tiene efectos moduladores sobre el metabolismo de la colágena ya que actúa a nivel de fibroblastos y macrófagos, además de modular el proceso inflamatorio crónico de la fibrosis al disminuir los factores proinflamatorios hasta alcanzar niveles semejantes a los normales, favoreciendo así el recambio del exceso de proteínas fibrosas.¹⁹ De esta manera, la acción antifibrótica y fibrolítica que presenta dicha mezcla es que previene y/o elimina la fibrosis en el sitio de infiltración.¹⁹⁻²¹

Escualano

El perhidroescualeno (escualano) es un hidrocarburo saturado de origen animal obtenido por la hidroge-

nación del aceite de hígado de tiburón. Dada su gran pureza, el perhidroescualeno se presenta en forma de aceite fluido, sin olor y límpido, lo cual permite adaptarse a las preparaciones farmacéuticas, así como gran estabilidad al no ser susceptible a las oxidaciones de cualquier índole.^{22,23}

El proceso de fabricación de perhidroescualeno desarrollado no emplea solventes, por ello constituye un elemento importante desde el punto de vista de la toxicidad, de tal forma la total inocuidad del perhidroescualeno ha sido demostrada por numerosos estudios toxicológicos.²⁴⁻²⁶

Por las características presentadas anteriormente se decide la fabricación de Trimplant^{MR}, uniendo las propiedades del escualeno como relleno sobre una base moduladora de fibroblastos como es la colágeno-polivinilpirrolidona.²⁰⁻²⁶

Es importante puntualizar que se trata de un producto mexicano con registro de la Secretaría de Salud (SSA) que no requiere registro de FDA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo (propio-control), abierto, no aleatorizado, que incluyó un total de 25 pacientes, que recibió los siguientes datos: edad (30-60 años), género indistinto (femenino y masculino) y la solicitud en la mejoría en el aspecto facial. Además se determinaron los parámetros que se describen a continuación. Tipo de defecto cutáneo: (i) surco nasogeniano, (ii) ritide, (iii) interciliar y (iv) otro. Longitud del defecto y profundidad del mismo (unidad de medida mm), así como las siguientes variables dependientes: dolor, irritación local, eritema, hipertermia local, edema y prurito, tiempo de evaluación (15 y 30 días). Se realizó un informe documentado al paciente de tal manera que sus expectativas correspondieran con la realidad. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado y las fotografías previas y postprocedimiento. Realizamos la infiltración en forma intradérmica profunda utilizando jeringa para insulina (el bisel de la aguja hacia arriba y en un ángulo entre 5 y 10° con respecto a la superficie de la piel al momento de introducir la aguja), utilizando una técnica de seguimiento lineal o tunelización (*linear threading or tunnelling*) y la técnica de punciones seriadas (*serial puncture*); en forma indistinta y aleatoria, con una dosis promedio inicial de: 0.4 mL (interciliar), 1.3 mL (nasogeniano) y 3 mL (comisuras).

Todos los datos se concentraron en Excel, utilizando estadística descriptiva con medidas de frecuencia

y tendencia central. Se realizó estadística inferencial para la comparación preaplicación vs 15 y 30 días postaplicación, considerando a cada paciente como su propio control. En los casos en que se observó asociación, se realizó análisis comparativo utilizando T de Student para muestras relacionadas.

RESULTADOS

Se incluyó a un total de 25 pacientes, la media de la edad fue de 46 años, 88% fueron pacientes femeninos (*Cuadro I*), las ocupaciones más frecuentes fueron enfermería y empleado con 24% cada uno (*Cuadro I* y *Figura 1*), dos pacientes habían recibido tratamiento previo (8%) con toxina botulínica. Todos los pacientes presentaron por lo menos dos tipos de defecto diferentes. La descripción completa se encuentra en el *cáderno I*.

Cuadro I. Características generales de los pacientes incluidos.

Edad (M ± DS)	46.08 ± 7.1
Género	n (%)
Femenino	22 (88)
Masculino	3 (12)
Ocupación	
Enfermería	6 (24)
Empleada(o)	6 (24)
Hogar	2 (8)
Dietista	2 (8)
Cajera	2 (8)
Maestra	2 (8)
Cuidadora	1 (4)
Asistente	1 (4)
Cocinera	1 (4)
Secretaria	1 (4)
Empresaria	1 (4)
Tratamiento previo	
Sí	2 (8)
Tipo de tratamiento	
Toxina botulínica	2 (100)
Tipo de defecto	
Interciliar	25
Surco nasogeniano	24
Comisuras	5
Periorbitario	3
Ritides	3
Frontal	1
cicatrices antiguas	1
Ritides cigomática	1
Líneas marioneta	1

El defecto más frecuente fue el surco nasogeniano bilateral en todos los pacientes incluidos; sin embargo, obtuvimos los datos completos de 24 pacientes con defecto nasogeniano, 17 pacientes con defecto interciliar, cinco con defecto en comisuras y tres con defecto periorbitario (*Figura 2*). La dosis media aplicada para cada defecto, así como la longitud inicial de cada defecto (día 0), se muestran en el *cáderno II*. La profundidad de cada defecto al día 0, 15 y 30 se desglosan en el mismo. Se realizó un cálculo para observar el cambio en la profundidad de la lesión antes y después, la diferencia fue estadísticamente significativa en surco nasogeniano (antes 2.4 mm, después 1.17 mm) y defecto interciliar (antes 1.81 mm, después 0.29 mm) en forma bilateral al comparar el día 0 vs el día 30 ($p < .001$). No se observó diferencia estadística en defecto periorbitario (antes 1.3 mm, después 0.33 mm) ni en comisuras (antes 1.21 mm, después 2.1 mm); sin embargo, sí se notó una diferencia clínicamente significativa (*Figura 3*).

En cuanto a la reacción postaplicación: 23 pacientes presentaron reacción local inmediata en el sitio de la aplicación (92%) consistente en irritación local; los 25 pacientes presentaron dolor local; en cuatro pacientes (16%) el dolor fue considerado como intenso; 88% presentó irritación local; 44%, leve; 40%, moderado; 4%, intenso, la mayoría el día de la aplicación (76%); 12% presentaron eritema; dos pacientes, leve; un paciente, intenso, los tres casos el día de la apli-

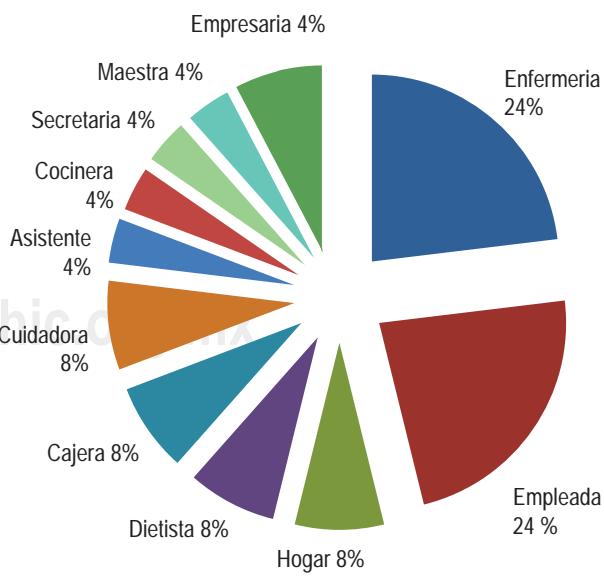


Figura 1. Distribución por ocupación.

Cuadro II. Resultados por localización de la lesión tratada.

	Dosis aplicada mL (M ± DE)		Longitud mm (M ± DE)		Profundidad mm (M ± DE)	
	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo	Derecho	Izquierdo
Surco nasogeniano (n = 24)						
Día 0	1.06 ± .44	1.06 ± .44	45.2 ± 13.8	48.5 ± 15.1	2.4 ± .78	2.4 ± .82
Día 15					1.3 ± .8	1.2 ± .78
Día 30					1.17 ± .56	1.13 ± .44
0 vs 15 días*					.000	.000
15 vs 30 días*					.328	.539
0 vs 30 días*					.000	.000
Interciliar (n = 17)						
Día 0	.52 ± .65	.35 ± .13	16.3 ± 8.8	15.2 ± 9.1	1.8 ± 2.1	1.76 ± 2.1
Día 15					.29 ± .47	.25 ± .44
Día 30					.29 ± .47	.25 ± .44
0 vs 15 días*					0.011	0.014
15 vs 30 días*					0	0
0 vs 30 días*					0.011	0.014
Comisuras (n = 5)						
Día 0	.30 ± .11	.30 ± .11	14 ± 8.9	12 ± 4.4	1.2 ± .44	1.2 ± .44
Día 15					2.1 ± .4	2.1 ± .4
Día 30					2.1 ± 3.9	2.1 ± 3.9
0 vs 15 días*					NA	NA
15 vs 30 días*					0	0
0 vs 30 días*					NA	NA
Periorbitario (n = 3)						
Día 0	0.25	0.25	10	13.3 ± 5.7	1.3 ± .58	1.33 ± .57
Día 15					.33 ± .57	.33 ± .57
Día 30					.33 ± .57	.33 ± .57
0 vs 15 días*					NA	NA
15 vs 30 días*					0	0
0 vs 30 días*					NA	NA

* Valor de p, obtenido por la Prueba T para muestras relacionadas. NA: No aplica. Considerado por el tamaño de la muestra (n = 5 y n = 3).

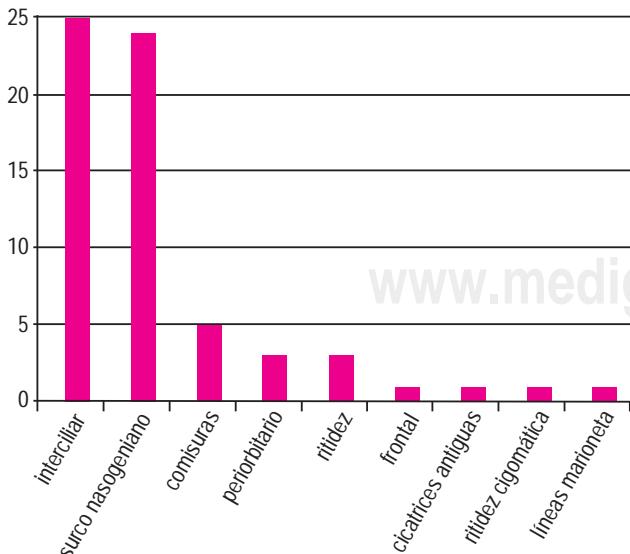


Figura 2. Distribución de defectos por localización.

cación. Ningún paciente presentó hipertermia, dos pacientes presentaron edema local (8%) el día de la aplicación o durante los primeros 15 días; 40% de los pacientes presentaron prurito, de los cuales sólo un caso fue intenso, más frecuente durante los primeros 15 días; siete pacientes presentaron induración de los cuales sólo uno fue intenso, y más frecuentemente cerca de los 30 días postaplicación (*Cuadro III*).

DISCUSIÓN

El colágeno constituye alrededor del 70 al 80% de la dermis, con la edad se va perdiendo y fragmentando transformándose de un colágeno nuevo y completo (colágeno tipo I) en un colágeno fibrótico (tipo III), con el consiguiente desarrollo de ritides y pliegues, que ocasionan el envejecimiento gradual.²⁰⁻²² Por más de cien años se han utilizado diferentes tipos de

rellenos faciales para lograr cambiar el aspecto de las rítmidas y surcos profundos, dentro de los que destaca la colágena porcina, que es biodegradable y tem-

poral, con una duración en el tejido de alrededor de 12 meses.¹⁻⁴ Resulta importante destacar que no es necesario realizar una prueba antes del tratamiento. Las partículas se integran en el tejido receptor y se produce un proceso de neovascularización.^{4,11}

La degradación del producto se realiza mediante mecanismos enzimáticos con el paso del tiempo, tiene una escasa incidencia de aparición de edema o hematomas tras su inyección.^{14,15}

La fórmula de Trimplant^{MR} mezcló la colágena porcina con polivinilpirrolidona y escualeno.^{24,25} La razón de usar la mezcla g-irradiada de colágena-polivinilpirrolidona (Fibroquel) como aditivo en las formulaciones es que en estudios anteriores se ha demostrado que esta mezcla tiene efectos moduladores sobre el metabolismo de la colágena, ya que actúa a nivel de fibroblastos y macrófagos,¹⁴ además de modular el proceso inflamatorio crónico de la fibrosis al disminuir los factores proinflamatorios, hasta alcanzar niveles semejantes a los normales, favoreciendo así el recambio del exceso de proteínas fibrosas.^{16,20,21}

En este estudio se incluyeron a 25 pacientes voluntarios, con deseo de mejorar su aspecto facial. De los 25 casos el 88% fueron mujeres, y el área tratada en el 100% de los casos fueron los surcos nasogenianos con cambio en la profundidad de la lesión antes y después de la infiltración del relleno observando diferencia estadísticamente significativa al comparar el día 0 vs 30.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en comisuras labiales ni en rítmidas periorbitales, pero clínicamente se observó mejoría al encontrar mayor hidratación en dichas áreas y visualmente un efecto de «rostro descansado» que a los pacientes les pareció muy favorecedor.

En cuanto a reacciones presentadas durante la aplicación de Trimplant^{MR}, en un 92% se encontró



Figura 3. Pacientes antes y 30 días posteriores a la aplicación de Trimplant^{MR}.

Cuadro III. Reacción postaplicación

	Sí	Leve	Moderado	Intenso	Día de aparición postaplicación		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	0	1-15	16-30
Reacción inmediata en sitio de aplicación	23 (92)	-	-	-	-	-	-
Irritación local	23 (92)	23 (92)	0	0	23 (92)	0	0
Dolor	25 (100)	13 (52)	8 (32)	4 (16)	23 (92)	2 (8)	0
Irritación local	22 (88)	11 (44)	10 (40)	1 (4)	19 (76)	3 (12)	0
Eritema	3 (12)	2 (8)	0	1 (4)	3 (12)	0	0
Hipertermia	0	0	0	0	0	0	0
Edema	2 (8)	0	2 (8)	0	1 (4)	1 (4)	0
Prurito	10 (40)	6 (24)	3 (12)	1 (4)	2 (8)	6 (24)	2 (8)
Induración	7 (28)	4 (16)	2 (8)	1 (4)	0	1 (4)	6 (24)

irritación local (76% el día de la aplicación), el 100% presentaron dolor local —a pesar de la anestesia local o tópica—, y éste presentó variaciones en intensidad, el 16% lo consideró intenso. El prurito (que es una variable que se presenta en las infiltraciones con colágena porcina) se presentó en 40% de los pacientes durante los primeros 15 días, posteriormente se retiró, y la induración se presentó en siete pacientes iniciándola aproximadamente en el día 30.

Por lo anterior, no se encuentran diferencias en cuanto a las reacciones descritas por otros productos estudiados ampliamente parecidos como el Evolence o el Permacol. Los pacientes quedaron satisfechos con sus resultados aunque este parámetro no se consideró para reportarse dentro de la estadística presentada.

La restauración del volumen es un aspecto muy importante en el rejuvenecimiento facial, para esto se han utilizado diferentes tipos de rellenos faciales. Cuando son utilizados en los pacientes indicados, con las técnicas correctas, los rellenos logran cambiar dramáticamente los efectos de la edad.

Para garantizar un resultado adecuado el tratamiento deberá individualizarse siempre, estableciendo las indicaciones precisas para cada caso y sabiendo transmitir a cada paciente los resultados reales que se pueden alcanzar, ya que en ocasiones sus expectativas son diferentes.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en esta investigación son prometedores y fueron estadísticamente significativos en la mejoría que presentaron en las rítmidas y surcos profundos. Aunque sabemos que falta describir los resultados a futuro, para tener conocimiento de la durabilidad del relleno en los diferentes sitios de aplicación, dependiendo del daño ambiental que pueda llegar a presentar cada paciente y los cuidados que se indicaron a cada uno para lograr mantener más tiempo el producto en los sitios en que se aplicó.

Notamos la ventaja de este producto en la mejoría que presentaban los pacientes en cuanto a la calidad de la piel, la hidratación de la misma y luminosidad lograda, aspectos muy importantes deseados en cualquier rejuvenecimiento facial.

Agradecimientos

Por realizar el análisis estadístico MICE Itandehui Mejía Emicente, por su apoyo en la edición Janine Arroyo, Michelle Arroyo, por su apoyo durante el protocolo Nancy Castro, Jacqueline Ortega.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldsmith LA. Biochemistry and physiology of the skin. 2nd. Ed. New York: Oxford University Press; 1991: 3-16.
2. Bentkover SH. The biology of facial fillers. *Facial Plast Surg* 2009; 25 (2): 73-85.
3. Sánchez-Carpinteiro I, Candelas D, Ruiz-Rodríguez R. Materiales de relleno: tipos, indicaciones y complicaciones. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2010; 101 (5): 381-393.
4. Pollack S. Silicone, fibres and collagen implantation for facial lines and wrinkles. *J Dermatol Surg Oncol* 1990; (16): 957-961.
5. Gladstone HB, Cohen JL. Adverse effects when injecting facial fillers. *Semin Cutan Med Surg* 2007; (26): 34-39.
6. Dadzie OE, Mahalingam M, Parada M, El Helou T, Philips T, Bhawan J. Adverse cutaneous reactions to soft tissue fillers- a review of the histological features. *J Cutan Pathol* 2008; 35 (6): 536-548.
7. Oleniun M. The first clinical study using a new biodegradable implant for the treatment of lips, wrinkles, and folds. *Aesthetic Plast Surg* 1998; (22): 97-101.
8. Barry LE, Summerlin DJ, Sadove AM. A potential biomaterial composite for dermal and subcutaneous augmentation. *Ann Plast Surg* 1994; 32 (5): 463-468.
9. Sclafani A, Romo T, Silver L. Clinical and histologic behavior of exposed porous high-density polyethylene implants. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99: 41-50.
10. Tromavitch T, Stegman S, Glogau R. Zyderm collagen: Implantation techniques. *J Am Acad Dermatol* 1984; (10): 273-278.
11. Miller E. Isolation & characterization of collagen from chick cartilage containing three identical chains. *J Biochemistry* 1971; 10 (9): 1652-1659.
12. Flesh P. The cementing substance of the human homy layer. *J Soc Cos Chem XIII* 1962; 3: 113.
13. Krötzsch-Gómez FE. Efecto del fibroquel sobre el metabolismo de la colágena en cultivos celulares de fibroblastos y macrófagos de ratas [Tesis de maestría]. D.F., México. UNAM, 1995.
14. Furuzawa-Carballeda J, Rojas E, Valverde M, Castillo I, Díaz de León L, Krötzsch E. Cellular and humoral responses to collagen-polivinilpirrolidone administered during short and long periods in humans. *Can J Physiol Pharmacol* 2003; 81 (11): 1029-1035.
15. Krötzsch FE. Método modificado para la extracción de colágena nativa a partir de piel de ovino nonato [Tesis de licenciatura]. D.F., México. Facultad de Química, UNAM, 1992.
16. Mukhtar H. *Pharmacology of the skin*. London: CRC Press; 1992: 284-293.
17. Nickoloff BJ. Dermal immune system. In: Boca Raton, FL: CRC Press; 1993: 1-164.
18. Millikan L et al. A multicenter study treatment of depressed cutaneous scars with gelatin matrix implant. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 1155-1162.
19. Krötzsch-Gómez FE, Furuzawa-Carballeda J, Reyes-Márquez R, Quiroz-Hernández E, Díaz de León L. Cytokine expression is downregulated by collagen-polivinylpyrrolidone in hypertrophic scars. *J Invest Dermatol* 1998; (111): 828-834.
20. Krötzsch FE. Análisis del efecto de la colágena-polivinilpirrolidona sobre la expresión *in vitro* de algunos mediadores solubles que participan en el metabolismo de la colágena [Tesis de doctorado]. D.F., México. UNAM, 1999.
21. Robinson BV PVP. A critical review of the kinetics and toxicology of polivinilpirrolidone (Povidone). In: Chelsea MI: Lewis Publishers; 1990: 7-52.
22. United States. Congress House. Committee on Interstate and Foreign commerce. Subcommittee on Oversight and Investi-

- gations. Safety of hair dyes and cosmetic products: hearing before the Subcommittee on Oversight and Investigations of the Committee on Interstate and Foreign Commerce, House of Representatives, Ninety-sixth Congress, first session, July 19, 1979. Squalene. Expert Panel Evaluation. Washington: US Govt. Print. Off., 1979 i.e. 1980.
23. Misih KN et al. Biomedical applications of chromatographic fraction containing trehalose dimycolate in squalane emulsion. *J Cromatogr* 1998; 25 (440): 473-478.
 24. Hilgers LA, Platenburg PL, Luitjens A, Groenveld B, Dazzelle T, Weststrate MW. A novel non-mineral oil-based adjuvant II. Efficacy of a synthetic sulfolipopolysaccharide in a squalane-in-water emulsion in pigs. *Vaccine* 1994; 12 (7): 661-665.
 25. Kamimura H, Nobuyuki K, Kazuta O, Hisertoshi Y. Enhanced elimination of theophylline, phenobarbital and strychnine from the bodies of rats and mice by squalane treatment. *J Pharmacobiodyn* 1992; 15 (5): 215-221.
 26. Kamimura H, Koga N, Oguri K, Yoshimura H, Inoue H, Sato K, Ohkubo M. Studies on distribution and excretion of squalane in dogs administered for 2 weeks. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1991; 80 (5): 300-304.