

# Tratamiento de surcos, depresiones cutáneas y líneas de expresión con perhidroescualeno y CLG-PVP

## Perhydrosqualene and CLG-PVP in the treatment of wrinkles, volume defects and fine lines

Salvador A. Escobar Francisco,<sup>1</sup> Bióloga Ximena Cecilia Rodríguez Ruiz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dermatólogo, Clínica de Especialidades No. 5, Servicios de Seguridad Pública, Departamento del Distrito Federal, Ciudad de México, México

<sup>2</sup> Bióloga, Universidad Simón Bolívar, Ciudad de México, México

Fecha de aceptación: diciembre, 2012

### RESUMEN

Los bioimplantes temporales utilizados en estética facial deben ser inertes, manejables, de gran durabilidad e inmunológicamente tolerables para asegurar su utilización y efectividad. Para el presente estudio se utilizó una nueva combinación de colágeno-PVP-perhidroescualeno a fin de establecer su bioseguridad y eficacia en el tratamiento de defectos cutáneos, evaluando la respuesta dérmica y su intensidad, así como el grado de corrección del defecto durante un periodo de seguimiento clínico de seis meses.

**PALABRAS CLAVE:** Defectos cutáneos, bioimplante, colágeno-PVP-perhidroescualeno, bioseguridad.

### ABSTRACT:

Temporary bioimplants used for correcting facial defects must be inert, easily manipulated, durable and immunologically well tolerated to ensure safe and effective results. This study evaluates both the effectiveness and biosafety of a new collagen-PVP-perhydrosqualene combination during a follow-up period of 6 months to assess the intensity of dermal response and aesthetic results.

**KEYWORDS:** Cutaneous defects, bioimplant, collagen-PVP-perhydrosqualene, biosafety.

### Introducción

Desde las perspectivas social y estética, las modificaciones del tejido conjuntivo y adiposo que demandan más atención son los defectos cutáneos faciales, incluidos surcos, depresiones cutáneas y líneas de expresión —defectos que a menudo requieren de la aplicación regular de sustancias modeladoras temporales o bioimplantes que se infiltran por vía intradérmica. Sin embargo, la diversidad de recursos para remodelar imperfecciones de la cara dificulta la selección de materiales y técnicas, de allí que la decisión suele depender de factores como antigenicidad, reacciones secundarias, permanencia en el sitio de implantación, facilidad de uso, frecuencia de aplicación y costo para el paciente.<sup>3,4,5</sup> A tal fin, el mercado sigue desarrollando una amplia variedad de bioimplantes que responden a las consideraciones estéticas y de seguridad.

Hace algunas décadas, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas

en inglés) autorizó el uso de silicona líquida para corrección estética, mas el permiso fue revocado en 1976<sup>6</sup> ante la sospecha de que ocasionaba daño renal y autoinmune.<sup>3</sup> Hoy se sabe que la silicona, como todos los materiales ajenos al organismo, puede desencadenar respuestas como la formación de una capa de tejido conectivo o cápsula fibrosa que, dependiendo de la respuesta inmunológica, varía en severidad y tiempo de presentación. Amén de que los implantes de silicona provocan intenso dolor, inflamación, sensación urente e importantes alteraciones anatómicas,<sup>36,38,39</sup> se ha documentado que la principal causa de muerte tras la aplicación de este material es un rechazo inmunológico que precipita edema o embolismo pulmonar.<sup>34-35,37</sup>

Como alternativa, la Sociedad Estadounidense de Cirugía Dermatológica publicó, en su anuario de 1986, una técnica de autoinjerto de grasa en espacios subcutáneos: la microlipoinyección facial. Sin embargo, este proce-

### CORRESPONDENCIA

Dr. Salvador A. Escobar ■ salvajime@prodigy.net.mx Francisco

Romero de Terreros 10, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, C.P. 03100, México, D.F. Teléfono: (55) 1107-7776

dimiento obliga a la hipercorrección del defecto pues sólo persiste 25%-50% de la grasa infiltrada, la cual se obtiene de los muslos del paciente y debe implantarse en zonas muy vascularizadas.<sup>2</sup>

Hoy día, los implantes más comúnmente empleados incluyen metales, polímeros, polietilenos, poliamidas, partículas inertes y partículas bifásicas micronizadas de copolímeros, todos los cuales han sido probados y estudiados exhaustivamente demostrando su eficacia y seguridad.<sup>1</sup>

Entre los implantes utilizados en el tratamiento de cicatrices deprimidas hay uno que contiene una matriz gelatinosa que actúa como quimiotáctico de monocitos y fibroblastos para producir reparación celular y favorecer el depósito de colágeno y fibrinógeno.<sup>4</sup>

Otro bioimplante muy exitoso, desarrollado en Suecia a partir de ácido hialurónico, consiste de un gel polimerizado natural, transparente y biocompatible, con gran afinidad para fijar agua y crear volumen en la zona aplicada. Aunque este material puede ocasionar reacciones tempranas (eritema e inflamación local) y tardías (hematomas, granulomas o deformidad de la región), dichas respuestas suelen ser de corta duración –entre 24 y 48 horas posteriores a la aplicación, en el caso de las reacciones tempranas y entre el tercero y cuarto día, para las tardías.<sup>5</sup>

Una alternativa para la corrección de arrugas y cicatrices de moderadas a profundas en regiones de piel gruesa<sup>6</sup> es el implante de colágeno, material que se obtiene de la purificación de colágeno dérmico bovino en una solución de fosfato con 0.3% de lidocaína. Más aún, existe una formulación que combina colágeno con glutaraldehído para mayor fuerza y resistencia a la degradación enzimática, previniendo así la formación de compuestos antigénicos que podrían inducir reacciones alérgicas.<sup>31,33</sup> Dicho bioimplante se ha propuesto como material idóneo para el tratamiento de arrugas, surcos profundos y bermellón labial.<sup>7</sup>

Otra posibilidad es un bioimplante elaborado con pequeñas esferas de dextrán y un factor surfactante como el monooleato de polioxietileno sorbitán<sup>8</sup>, el cual aparentemente estimula el crecimiento de fibroblastos y la síntesis de colágeno.<sup>9</sup> Por último, estudios experimentales con animales han utilizado partículas inertes y bifásicas micronizadas de copolímeros, que actúan sustituyendo la fibrina existente por colágeno del propio huésped.<sup>9</sup>

Para este estudio se empleó un nuevo bioimplante desarrollado en México, ya disponible en el mercado<sup>40</sup> que utiliza dos componentes: colágeno-PVP y perhidroescualeno o escualano –moléculas inocuas que se han utilizado exitosamente debido a que las propiedades antifibróticas

de la primera previenen la posibilidad de encapsulamiento de perhidroescualeno.<sup>10</sup>

Colágeno-PVP es un copolímero polimerizado y estéril obtenido del colágeno porcino tipo I en combinación con polivinilpirrolidona.<sup>11,12</sup> Estudios llevados a cabo con esta mezcla<sup>24,27,28</sup> han demostrado que posee efectos moduladores sobre el metabolismo del colágeno endógeno ya que actúa directamente sobre los fibroblastos y los macrófagos y además, modula el proceso inflamatorio crónico de la fibrosis disminuyendo los factores proinflamatorios hasta alcanzar niveles semejantes a los normales,<sup>11,12,13</sup> favoreciendo así el recambio del exceso de proteínas fibrosas.<sup>10,11</sup> De tal manera, su acción antifibrótica y fibrolítica previene y elimina la fibrosis en el sitio infiltrado.<sup>11,12,21,25</sup>

PVP o polivinilpirrolidona es una molécula de bajo peso molecular, no tóxica, de viscosidad ajustable, adhesión progresiva de larga duración y gran capacidad para realizar entrecruzamientos, por lo que es frecuentemente utilizada como sustituto del plasma y para prolongar la acción farmacológica, ya que es química y biológicamente inerte.<sup>29,30,32</sup>

Perhidroescualeno es un hidrocarburo saturado de origen animal, obtenido por hidrogenación del aceite de hígado de tiburón. Por su gran estabilidad puede adaptarse a preparaciones farmacéuticas sin sufrir oxidación y es un emoliente notable que penetra fácilmente la piel confiriéndole un aspecto suave y sedoso. Es un vehículo idóneo en cualquiera de sus preparaciones, ya que permite la transferencia de sus principios activos y su eficacia aumenta por ser miscible (propiedad de algunos líquidos para mezclarse en cualquier proporción y formar una solución homogénea) con el cemento intercelular<sup>14,15</sup>. Perhidroescualeno es químicamente inerte dado que durante su desarrollo no se emplean solventes, lo que redundará en grandes beneficios desde el punto de vista de la toxicidad.<sup>26</sup> Su inocuidad ha sido ampliamente demostrada en gran cantidad de estudios toxicológicos y como no se metaboliza en el organismo, se excreta naturalmente.<sup>15,26</sup>

### Objetivo general

Evaluar un nuevo implante de colágeno-PVP-perhidroescualeno en la corrección de defectos cutáneos como surcos, depresiones y líneas de expresión.

### Objetivo específico

Corregir satisfactoria y temporalmente un defecto cutáneo preexistente para mejorar la imagen y apariencia del individuo, con repercusiones en su autoestima y calidad de vida emocional; demostrar la seguridad del bioimplante.

## Diseño

Estudio experimental, longitudinal, prospectivo, descriptivo, aleatorio y abierto.

## Material y métodos

La muestra constó de 17 pacientes de ambos sexos atendidos en el Servicio de Dermatología CMN 20 de Noviembre (ISSSTE); todos mayores de edad, no gestantes y sin enfermedades concurrentes, a quienes se practicó un examen general de orina (EGO) como control. Los candidatos recibieron información exhaustiva y detallada del tratamiento, incluidos procedimientos y posibles riesgos inherentes (dolor a la aplicación, eritema y hematoma). Concluida la fase informativa, todos firmaron las respectivas cartas de consentimiento informado.

Se utilizó la Escala Visual Análoga (EVA) para evaluar la profundidad de los defectos cutáneos, clasificándolos como superficiales, medios y profundos.

Establecidos los diagnósticos del estado cutáneo (surcos, depresiones, líneas de expresión y cicatrices), procedió a determinarse la hipersensibilidad individual a los componentes de la fórmula mediante prueba de intradermorreacción, con lecturas 48 y 72 horas posteriores a la administración de 0.2 ml del bioimplante de colágeno-PVP-perhidroescualeno (Trimplant®; viales de 1.5 ml) en la cara anterior del antebrazo, iniciándose el tratamiento 2-3 días después de obtenidos los resultados de la prueba de hipersensibilidad.

El periodo de seguimiento consistió de revisiones de control espaciadas 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 días posteriores al tratamiento.

## Técnica de infiltración

Con el paciente en posición decúbito supino, se preparó el área a tratar con procedimientos de asepsia y antisepsia y aplicación de un anestésico local tópico (lidocaína 2%)

Se administró el bioimplante mediante infiltración intradérmica profunda, introduciendo la aguja en un ángulo de 5-10 grados con respecto del plano horizontal de la superficie cutánea, girando el bisel hacia abajo para depositar el producto lentamente en la dirección del defecto cutáneo. Según la zona a tratar se emplearon las técnicas de infiltración lineal en capa simple o punción en serie. La dosis promedio fueron: a) frente, 1 ml; b) surco del entrecejo, 0.4 ml; c) surco nasogeniano, 1.3 ml; d) línea periorbicular, 1 ml; e) comisuras labiales, 3 ml.

## Análisis estadístico

El presente estudio utilizó la estadística descriptiva para resumir los datos, con media y desviación estándar como

medidas de tendencia central y dispersión de variables cuantitativas; las variables cualitativas se reportaron como frecuencias y porcentajes. Para la comparación “antes y después” de los grupos por defecto cutáneo se utilizó la prueba de rangos de Wilcoxon en los periodos pares, y la prueba de Friedman para las comparaciones de todo el periodo. El nivel de significancia alfa fue  $< 0.05$ . En todos los casos se utilizó el programa de análisis estadístico SPSS V17.

## Resultados

Se corrigieron un total de 24 defectos dérmicos en la población de 17 pacientes (16 mujeres y 1 hombre. Algunos casos fueron tratados en más de una región. El informe de resultados contempla el número de defectos tratados). La edad promedio fue  $46.41 \pm 17.01$  años, con la mayoría dentro del grupo etario 51-60 años.

La decisión de practicar EGO se sustentó en la utilidad de este análisis para determinar la funcionalidad renal y su utilidad para el hallazgo patognomónico/diagnóstico presuntivo de padecimientos concomitantes. Los resultados obtenidos en esta población fueron normales.

La prueba de intradermorreacción permite determinar la antigenicidad/receptibilidad de una sustancia inoculada y fue negativa en el 100% de los pacientes del presente estudio.

Los diagnósticos clínicos del estado cutáneo al inicio del estudio incluyeron: flacidez, depresión cutánea, línea de expresión, deshidratación leve, fotoenvejecimiento y una secuela de cicatrización postquirúrgica anómala de larga evolución. De los defectos cutáneos identificados, los más comunes, en orden de frecuencia, fueron: líneas de expresión, surcos dérmicos y depresión cutánea (Cuadro 1).

Respecto de la presentación topográfica del defecto cutáneo, las regiones más afectadas incluyeron: pliegue nasogeniano, entrecejo, y las comisuras periorbicular y peribucal (Cuadro 2; Gráfica 1).

En el presente estudio, 67% de los pacientes no presentó reacciones dérmicas posteriores a la infiltración, en

**Cuadro 1.** Frecuencia de presentación de los defectos cutáneos tratados

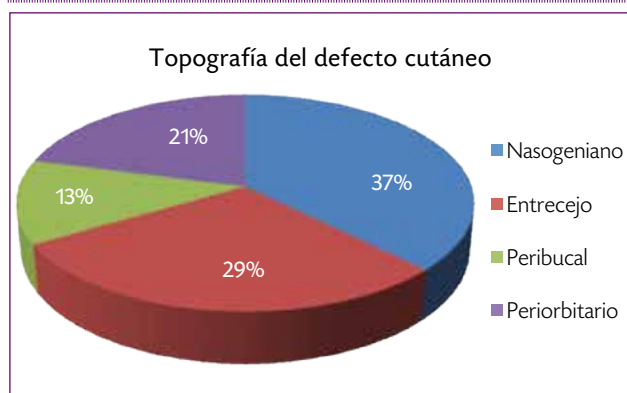
DEFECTO CUTÁNEO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Depresión cutánea	4	16.7
Surco dérmico	9	37.5
Línea de expresión	11	45.8
Total	34	100

tanto que la población restante manifestó dolor y edema de intensidades variables, observándose eritema de moderado a mínimo en 4% de los individuos (Cuadro 3; Gráficas 2, 3 y 4). Por último, dos voluntarios (8%) refirieron prurito de intensidad moderada.

**Cuadro 2.** Localización de los defectos cutáneos tratados

LOCALIZACIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Nasogeniano	9	37.5
Entrecejo	7	29.2
Peribucal	3	12.5
Periorbitario	5	20.8
Total	24	100

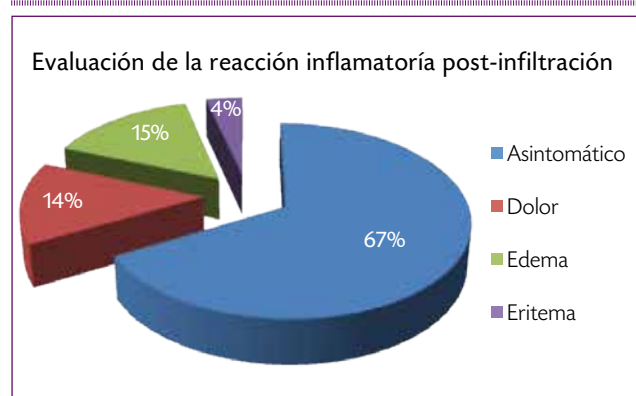
**Gráfica 1.** El diagnóstico del estado cutáneo permitió establecer la topografía de los defectos cutáneos identificándolos primordialmente en 4 áreas de la cara



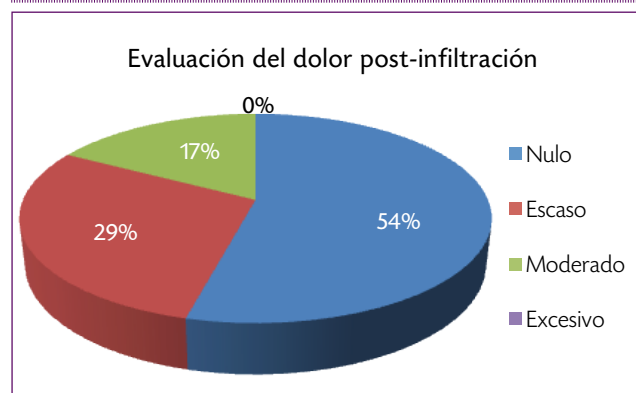
**Cuadro 3.** Dolor y edema como efecto secundario de la infiltración

DOLOR	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Nulo	13	54.2
Mínimo	7	29.2
Moderado	4	16.7
Total	24	100
EDEMA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Nulo	13	54.2
Mínimo	5	20.8
Moderado	6	25
Total	24	100

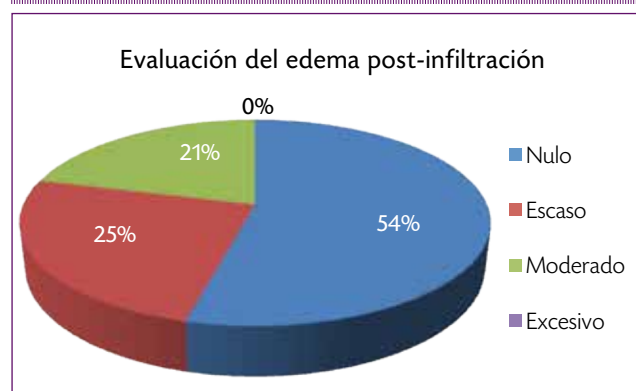
**Gráfica 2.** Posterior a la infiltración del bioimplante se identificó la presencia de signos y síntomas como el dolor, el edema y el eritema



**Gráfica 3.** Posterior a la infiltración del bioimplante se identificó la presencia de dolor, el cual fue evaluado con 4 parámetros según la intensidad de su manifestación



**Gráfica 4.** Posterior a la infiltración del bioimplante se identificó la presencia de edema, el cual fue evaluado con 4 parámetros según la intensidad de su manifestación

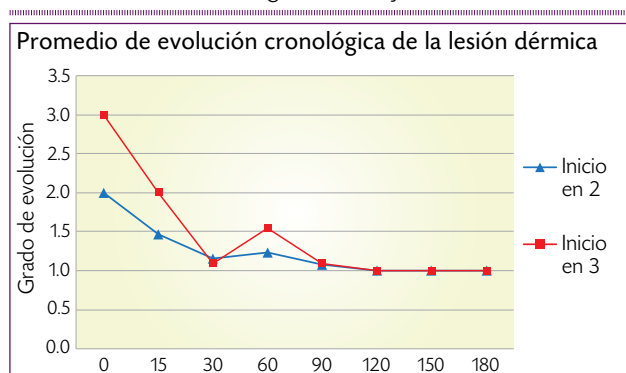


Al iniciar el tratamiento, 8 pacientes fueron incluidos en el grupo de defectos cutáneos Grado 3 (profundo), en tanto que los 9 restantes recibieron una calificación de Grado 2 (moderado). Concluido el seguimiento de 6 meses, todos habían evolucionado favorablemente a la clasificación Grado 1 (leve). (Gráfica 5; Fotografías 1, 2, y 3).

El análisis comparativo “antes y después” de las distintas etapas de evolución obedeció a un esquema pareado y consecutivo (días 0-15; días 15-30; días 30-60 y así sucesivamente). Los resultados se resumen en el Cuadro 4.

A partir de la primera infiltración se observó un cambio de significancia estadística ( $p < 0.0001$ ) en los dos grupos tratados (Grados 3 y 2), el cual persistió durante el primero y segundo periodos de seguimiento, disminuyendo hacia el día 90, aunque conservó su significancia

**Gráfica 5.** Seguimiento a la evolución clínica durante los 180 días posteriores de la infiltración del bioimplante en 7 cortes realizados a lo largo del periodo establecido para valorar el grado inicial y el final.



**Fotografías 1, 2 y 3.** La primera imagen corresponde al estado inicial, la segunda imagen se tomó inmediatamente después de la infiltración del bioimplante y la tercera imagen corresponde al control a los 6 meses. En la 1ª y 2ª fotos se observan pacientes femeninas infiltrada en surcos nasogenianos. En la 3ª foto se observa al paciente masculino infiltrado en el entrecejo.



**Cuadro 4.** Resultados de la comparación pareada y consecutiva "antes y después"

DÍA	0	15	30	60	90	120	150	180
	DEFECTO (N%)							
Leve	0 (0)	8 (33)	21 (87)	15 (63)	22 (92)	24 (100)	24 (100)	24 (100)
Moderado	13 (54)	15 (63)	3 (13)	9 (37)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Profundo	11 (46)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	24 (100)
p*		<0.0001	0.001	0.034	0.035	0.157	1	1

\* Resultados comparativos pareados, con la prueba de Wilcoxon.

estadística en ambos grupos ( $p=0.034$  y  $0.035$ , respectivamente). Entre 90-120 días todos los pacientes presentaron defectos leves que persistieron hasta el final del periodo de seguimiento.

Se utilizó la prueba de Friedman para determinar el efecto a lo largo del periodo de seguimiento, obteniéndose una significancia estadística muy importante ( $p<0.001$ ) que se incrementó al limitar el periodo de evaluación a los primeros 90 días ( $p<0.0001$ ).

ESTADÍSTICAS DE CONTRASTE PRUEBA DE FRIEDMAN	
N	24
Chi-cuadrado	117.949
gl	7
Sig. asintót.	.000

El número de infiltraciones necesarias fue determinado por el médico tratante dependiendo de la respuesta, con un rango de rango de 2-5 (media  $3.2 \pm 0.85$ ) y un total de 74.

Las reacciones y complicaciones se registraron después de cada procedimiento. Ningún paciente presentó induraciones o granulomas después a la infiltración o durante el periodo de seguimiento.

### Análisis

Diversos estudios con colágeno-PVP-perhidroescualeno han demostrado la eficacia y seguridad de este compuesto en la corrección de defectos faciales. Las investigaciones demuestran que colágeno-PVP es una molécula moduladora del metabolismo del colágeno endógeno que actúa directamente en fibroblastos y macrófagos, y gracias a su acción antifibrótica y fibrolítica previene el encapsulamiento de perhidroescualeno.

Se ha documentado que el autoinjerto de grasa en espacios subcutáneos es una técnica cruenta y peligrosa que

conlleva grandes riesgos y precipita reacciones adversas debido al complejo procesamiento al que debe someterse la grasa para su posterior infiltración,<sup>18,19</sup> pues hasta ahora no se ha logrado controlar la respuesta de los tejidos y esto deriva en importantes efectos colaterales como formación de micro-calcificaciones, hiperpigmentación, encapsulamiento, inflamación transitoria, quistes, hemorragias, hematomas e hipersensibilidad a los componentes de la fórmula (Sheldon *et al*, 1990).<sup>18,19,22,41</sup> En comparación, por su infiltración subdérmica con jeringuilla desechable, la técnica de aplicación de colágeno-PVP-perhidroescualeno es eminentemente incruenta.

La matriz gelatinosa fue aprobada para corregir cicatrices dérmicas deprimidas gracias a su acción quimiotáctica en monocitos y fibroblastos y a que precipita la reparación celular. Sin embargo, este material debe ser reconstituido con solución salina y plasma del paciente. Antes de usarlo, hay que practicar una prueba de intradermorreacción que a menudo puede interpretarse sólo después de 4 semanas y una vez aplicado, ocasiona dolor urente de gran intensidad. En cambio, la infiltración de colágeno-PVP-perhidroescualeno sólo requiere de técnicas de asepsia y antisepsia en la región a tratar, en tanto que el dolor referido por la población del presente estudio fue de baja intensidad.

A diferencia de la silicona, colágeno-PVP-perhidroescualeno no ha ocasionado alteraciones en los estudios de laboratorio o reacciones de toxicidad en investigaciones de farmacovigilancia.<sup>17</sup>

Pese a que el efecto mecánico del ácido hialurónico crea volumen en zonas deprimidas, su biocompatibilidad y biodegradación le vuelven un material de corta duración, dependiendo de los factores intrínsecos y extrínsecos del paciente –no así colágeno-PVP-perhidroescualeno, que permaneció sin modificaciones importantes en las zonas infiltradas durante los 6 meses de seguimiento del presente estudio. Por ello, es conveniente realizar nuevas

investigaciones que amplíen el periodo de observación a fin de establecer el tiempo máximo de permanencia.

El mercado ofrece bioimplantes de colágeno de distintas formas y concentraciones, y hasta combinado con otras sustancias (solución salina, glutaraldehído o fosfatos) los cuales, aunque producen buenos resultados estéticos, a menudo se obtienen del colágeno bovino que, por ser sumamente alergénico para el hombre, ocasiona reacciones dérmicas adversas como inflamación, quistes purulentos y granulomas que pueden persistir entre 9 y 24 meses, según distintas investigaciones. Por su parte, colágeno-PVP-perhidroescualeno es de origen porcino y tiene una molécula ateloapéptica, propiedades que le vuelven un implante no antigénico y seguro por su semejanza con el colágeno endógeno humano<sup>17</sup>.

## Conclusiones

Si bien es cierto que hay bioimplantes que producen buenos resultados y comparten algunos mecanismos de acción de colágeno-PVP-perhidroescualeno, los hallazgos del presente estudio son interesantes para la medicina cosmética ya que no arrojaron resultados dependientes de género, edad o diagnóstico de defecto cutáneo para los beneficios del bioimplante de colágeno-PVP-perhidroescualeno.

La bioseguridad del producto está garantizada pues la molécula se ha sometido exitosamente a pruebas de res puesta celular, humoral, carcinogénesis y teratogénesis. Este estudio confirmó la bioseguridad con los resultados normales de EGO,<sup>42,43,44</sup> la negatividad de las pruebas de intradermorreacción y la ausencia de induraciones o granulomas en las zonas infiltradas.<sup>42,43,44</sup>

Las manifestaciones de dolor, edema, eritema y prurito fueron infrecuentes y desaparecieron en un lapso no mayor a las 4 horas posteriores del procedimiento. Durante los periodos de postinfiltración y seguimiento, el efecto cosmético fue evidente en los distintos diagnósticos dérmicos establecidos (depresiones cutáneas, surcos dérmicos y líneas de expresión, Grados 2 y 3). Los resultados tuvieron significación estadística 15 y 30 días después del procedimiento, en tanto que la mejoría persistió durante los seis meses del periodo de seguimiento sin observarse incidentes como induración o granulomas en las áreas infiltradas.

Aunque no se realizó una encuesta formal y específica para valorar la conformidad del paciente, todos manifestaron espontáneamente su satisfacción con el resultado estético obtenido.

Comparado con el costo de otros bioimplantes disponibles para la medicina estética, se observó que coláge-

no-PVP-perhidroescualeno podría ser la mejor opción debido a la duración del efecto. Sin embargo, es conveniente realizar un minucioso estudio costo/beneficio para validar esta afirmación ya que este criterio fue contemplado en el estudio.

Por último, se llegó a la conclusión de que el implante colágeno-PVP-perhidroescualeno, además de eficaz y seguro, es una alternativa poco cruenta y benévola para el tratamiento de depresiones cutáneas, surcos y líneas de expresión, debido a su facilidad de aplicación, ausencia de complicaciones en los sitios de inyección e infrecuencia de reacciones secundarias como eritema y prurito.

## REFERENCIAS

1. Rubin JP, Yaremchuk MJ. "Complications and toxicities of implantable biomaterials used in facial reconstructive and aesthetic surgery: A comprehensive review of the literature". *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 1336-1353.
2. Rossmussen JE. "Microlipoinjection: Autologous Fat Grafting". *Arch Dermatol* 1988; 124: 1340-1343.
3. Sheldon VP. "Silicone, Fibrel and Collagen Implantation for Facial Lines and Wrinkles". *J Dermatol Surg Oncol* 1990; 16: 957-961.
4. Millikan Larry *et al.* "A multicenter study. Treatment of depressed cutaneous scars with gelatin matrix implant". *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 1155-1162.
5. Olienius M. "The first clinical study using a new biodegradable implant for the treatment of lips, wrinkles and folds". *Aesthetic Plastic Surgery* 1998; 22: 97-101.
6. Collagen Biomedical Ibérica. *Division do collagen corporation: Implantes de colágeno Zyderm y Zyplast: manual medico*, 1999.
7. Tromavitch T, Stegman S, Glogau R. "Zyderm collagen: Implantation technics". *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 273-278.
8. Eppley BL, Summerlin DJ, Sadove AM. "A potential biomaterial composite for dermal and subcutaneous augmentation". *Ann Plast Surg* 1994; 32(5): 463-468.
9. Ersek RA, Beisang AA. "Bioplastique: A new textured copolymer microparticle promises permanence in soft tissue augmentation". Southwest Texas State University and University of Minnesota, Departments of Plastic and Reconstructive Surgery, 1990.
10. Salgado CRM. *Incremento del grosor cutáneo por la administración de bioimplantes en un modelo murino: Estudio clínico e histológico*. Universidad La Salle, Escuela de Química, 2000.
11. Krötzsch-Gomez FE. "Efecto del Fibroquel® sobre el metabolismo de la colágeno en cultivos celulares de fibroblastos y macrófagos de ratas". Tesis de maestría, 1995.
12. Krötzsch-Gomez FE. "Análisis del efecto de la colágeno-polyvinilpirrolidona sobre la expresión in vitro de algunos mediadores solubles que participan en el metabolismo de la colágeno". Tesis de doctorado, 1999.
13. Krötzsch-Gomez FE, Furuzawa-Carballeda J, Reyes-Márquez R, Quiróz-Hernández E, Díaz de León L. "Cytokine is down-regulated by collagen-polyvinilpiridone in hypertrophic scars". *J Invest Dermatol* 1998; 111: 828-834.
14. Flesh P. "The cementing substance of the human horny layer". *J Soc Cos Chem* 1962; XIII(3):113.
15. Squalane 1980. Expert Panel Evaluation.
16. U.S. Food & Drug Administration. Fecha de publicación: mayo de 2001.
17. Furuzawa-Carballeda J, Rojas E, Valverde M, Castillo I, Díaz de León L, Krotzsch E. "Cellular and humoral responses to collagen-polyvinyl-

- pyrrolidone administered during short and long periods in humans". *Can J Physiol Pharmacol* 2003; 81: 1029-1035.
18. Coleman SR. "Structural fat grafts: the ideal filler?" *Clin Plast Surg* 2001; 28:111-119.
  19. Bastard JP, Cuevas J, Cohen S, Jardel C, et al. "Percutaneous adipose tissue biopsy by mini-liposuction for metabolic studies". *J Parenteral Enteral Nutr* 1994; 18: 466-468.
  20. Furuzawa-Carballeda J, Cabral AR, Zapata-Zuñiga M, Alcocer-Valera J. "Subcutaneous administration of polymerized-type I collagen for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. An open-label pilot trial". *The Journal of Rheumatology* 2003; 30: 256-259.
  21. Chimal-Monroy J, Bravo-Ruiz T, Krötzsch-Gómez FE, Díaz de León L. "Implantes de fibroquel aceleran la formación de hueso nuevo en defectos óseos inducidos experimentalmente en cráneos de rata: un estudio histológico". *Rev Biomed* (1997); 8: 81-88.
  22. Monreal J. "Injertos de grasa autóloga". *Cirugía Plástica Iberoamericana* 2005; 31(2): 137-146.
  23. Coleman SR. "Facial recontouring with lipostructure". *Clin Plast Surg* 1997; 24: 347-367.
  24. Cervantes-Sánchez CR, Olaya E, Testas M, García-López N, Coste G, Arrellin G, Luna A, Krötzsch FE. "Collagen-PVP, a collagen synthesis modulator, decreases intraperitoneal adhesions". *J Sur Res* 2003; 110: 207-210.
  25. Furuzawa-Carballeda J, Rodríguez-Calderón R, Díaz de León L, Alcocer-Varela J. "Mediators of inflammation are down-regulated while apoptosis is up-regulated in rheumatoid arthritis synovial tissue by polymerized collagen". *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 140-149.
  26. "Final Report on the Safety Assessment of Squalane and Squalene". *Int J of Toxicology* 1982; 1: 37. DOI: 10.3109/10915818209013146.
  27. Chimal-Monroy J, Bravo-Ruiz T, Furosawa-Carballeda J, Lira JM, De la Cruz JC, Almazán A, Krötzsch-Gómez FE, Arrellin G, Díaz de León L. "Colallen-PVP accelerates new bone formation of experimentally induced bone defects in rat Skull and promotes the expression of osteopontin and SPARC during bone repair of rat femoral fractures". *Ann NY Acad Sci* 1998; 857: 232-236.
  28. Krötzsch-Gomez FE, Furuzawa-Carballeda J, Reyes-Márquez R, Quiroz-Hernández E, Díaz de León L. "Cytokine expression is down-regulated by collagen-polyvinylpyrrolidone in hipertrophic scars". *J Invest Dermatol* 1998; 111: 828-834.
  29. Bekturov EA, Bakauova ZKh. *Synthetic Water-Soluble Polymes in Solution*. Basilea, Huethig & Wepf, 1986.
  30. Abuin E, Lissi E, Gargallo L, Radic D. *Macromoléculas en solución*. Santiago de Chile; PNUD-UNESCO, 1987.
  31. Baumann LS, Shamban AT, Lupo MP, Monheit GD, Thomas JA, Murphy DK, et al. "Juvederm vs Zyplast Nasolabial Fold Study Group. Comparison of smooth gel hyaluronic acid dermal fillers with cross-linked bovine collagen: a multicenter, double-masked, randomized, within-subject study". *Dermatol Surg* 2007; 33 (Suppl 2): S128-135.
  32. Yoshiko M, et al. "Atelocollagen-mediated synthetic small interfering RNA delivery for effective gene silencing *in vitro* and *in vivo*". *Nucleic Acids Res* 2004; 32(13): e109. Published online 2004 July 22. doi: 10.1093/nar/gnh093.
  33. Matarasso SL. "Injectable collagens: lost but not forgotten-a review of products, indications, complications, and injection techniques". *Plast Reconstr Surg* 2007; 120 (Suppl): 17-26.
  34. Sergott TJ, Limoli JP, Baldwin CM, Laub DR. "Human adjuvant disease, possible autoimmune disease after silicone implantation: A review of the literature, case studies, and speculation for the future". *Plast Reconstr Surg* 1986; 78: 104-114.
  35. Habal MB, Powell ML, Schimpff RD. "Immunological evaluation of the tumorigenic response to implanted polymers". *J Biomed Mater Res* 1980; 14(4): 455-466.
  36. Ellenbogen R, Rubin L. "La terapia líquida inyectable de la silicona: la morbilidad y la mortalidad Humanas". *Journal of the American Medical Association* 1975; 234, 309-309.
  37. Millard DR, Maisels DD. "Silicone granuloma of the skin and subcutaneous tissue". *Am J Surg* 1966; 112-119.
  38. Bigata X, Ribera M, Bielsa I, Ferrandiz C. "Adverse granulomatous reaction after cosmetic dermal silicone injection". *Dermatol Surg* 2001; 27(2): 198-200.
  39. Kopf EH, Vinnik CA, Bongiovi JJ, Dombrowski DJ. "Complications of silicone injections". *Rocky Mountain Medical Journal* 1976; 75: 77-80.
  40. PLM, ed. 57, México, 2011, 1396-1397.
  41. Coleman SR. "Facial recontouring with lipostructure". *Clin Plast Surg* 1997; 24: 347-367.
  42. Amin Y, Barakat AY. *Renal Disease. Clinical Evaluation and Diagnosis*. Nueva York, Springer-Verlag, 1989.
  43. Barrat MT. *Pediatric Nephrology*. 4ª ed, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
  44. Ravel R. *Clinical Laboratory Medicine*. 6ª ed, St. Louis: Mosby-Year Book, 1995.