

# Revisión de materiales de relleno

## Filler Materials: A Review

Adriana Aguilar Donis<sup>1</sup>, Patricia García Gutiérrez<sup>2</sup>, Natalia Rebollo Domínguez<sup>3</sup>, Gustavo Segura Moreno<sup>4</sup>, Javier Ruiz Ávila<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Dermatóloga adscrita a Dermédica Altavista

<sup>2</sup> Dermatóloga adscrita a Hospital Amerimed México

<sup>3</sup> Dermatóloga adscrita a Hospital Ángeles Tijuana

<sup>4</sup> Dermatólogo adscrito a Dermédica Altavista

<sup>5</sup> Dermatólogo Director Dermédica

### RESUMEN

Los materiales de relleno tienen más de un siglo en uso. Durante este período de tiempo se ha aprendido mucho acerca de sus riesgos y aplicaciones. Este artículo aborda las principales características de la mayoría de los rellenos que hay en el mercado, tanto de materiales de relleno temporales como el ácido hialurónico o el colágeno, materiales de relleno semipermanentes como la hidroxiapatita de calcio, o el ácido poliláctico, y materiales de relleno permanentes como el silicón, hidrogel de poliacrilamida, hidrogel de polialquilimida y microesferas de polimetil-metacrilato.

**PALABRAS CLAVE:** materiales de relleno, riesgos, tipos, usos

Los materiales de relleno tienen más de un siglo utilizándose, el primer reporte data de 1893, cuando Neuber utilizó grasa autóloga para aumento de tejidos blandos.<sup>1</sup> Posteriormente Robert Gersuny utiliza aceite mineral (vaselina) para corregir la ausencia de un testículo en un paciente castrado. El éxito hizo que se comenzara a utilizar la vaselina como un relleno para corregir defectos de tejidos blandos, tiempo después comienzan a reportarse complicaciones como el parafinoma, necrosis de tejidos, migración de la substancia, embolias, etc.<sup>3-5</sup> lo cual hizo que cayeran estos materiales en desuso.<sup>2</sup>

En 1977 comienza a emplearse colágeno bovino inyectable convirtiéndose en el estándar de oro por varios años. En 1981 recibe la autorización por parte de la FDA como el primer material inyectable para aumento de tejidos blandos.<sup>1</sup> Despues fue substituido por el mismo colágeno, pero derivada de humanos. En esta época el material con el que contaban los médicos era reducido y constaba de colágeno inyectable, silicón y grasa.<sup>6</sup> El colágeno humano

### ABSTRACT

Fillers have been used for more than a century, during this time we have learned their uses and risks. This article mentions the main characteristics of fillers, from the non-permanent as hyaluronic acid or collagen to the permanent ones as silicone, polyacrylamide hydrogel, polyalkylimide hydrogel and polymethylmethacrylate microspheres.

**KEYWORDS:** fillers, risks, types, uses

y bovino comienza a caer en desuso y queda de manera más accesible el de origen porcino.<sup>7,12</sup>

Desde 1995, el ácido hialurónico inyectable se ha presentado como el producto que ha substituido al colágeno bovino inyectable. En 2006, de los casi 11 millones de procedimientos cosméticos realizados en EUA, el 83% fueron procedimientos mínimamente invasivos. El crecimiento de estos, fue de 66% del 2000 al 2006, comparado con una caída del 3% de procedimientos quirúrgicos.<sup>8,9</sup> Y del total de los rellenos utilizados el 85% de estos son de ácido hialurónico.<sup>10</sup> Esto plasma la alta demanda por parte del mercado de este tipo de procedimientos, los cuales tiene un buen perfil de seguridad, son efectivos, y menos invasivos que los procedimientos quirúrgicos.

### Tipos de rellenos.

Los rellenos pueden clasificarse de acuerdo a diferentes parámetros. Basados en el origen de producción de los rellenos se pueden clasificar como autólogos, biológicos o

### CORRESPONDENCIA

Adriana Aguilar Donis ■ adrianaaguilar79@hotmail.com

José de Teresa No. 23 Col. San Ángel, C.P. 01000, México D.F. Teléfonos: 5616 1211-5550 4011, Fax: 5616 1211

sintéticos; basados en la duración del beneficio cosmético puede ser cortos (menos de 3 meses), medianos (3-12 meses), largos (12-24 meses) y muy largo (más de 24 meses). Usando el criterio de reversibilidad, los rellenos pueden ser considerados como muy rápidamente reversible, lentamente biodegradable pero no reversible y no-biodegradable; o como temporales, semipermanentes (al menos de 18 meses hasta 3 años), y permanentes (más de 3 años).<sup>6,11,42</sup>

Igualmente pueden clasificarse de acuerdo con la composición del relleno: colágeno (bovino, porcino y humano), ácido hialurónico (AH) (animal y sintético), ácido poliláctico (APL), hidroxiapatita de calcio (OHA Ca), polimetilmacrilatos (PMMA) y geles de poliacrilamida, entre otros. En la actualidad hay más de 20 diferentes tipos de rellenos aprobados por la FDA. No todos los materiales de relleno están aprobados para su uso cosmético por la normativa europea y americana, e incluso hay diferencias en las aprobaciones entre las 2 normativas en algunos casos.<sup>7</sup>

Las diferentes composiciones de los rellenos abre una posibilidad de combinar diferentes productos para lograr un efecto sinérgico. Las combinaciones pueden ser temporales o anatómicas. Temporales cuando se utilizan diferentes rellenos en tiempos diferentes y anatómicos en cuanto al uso de diferentes rellenos en diferentes áreas de la cara.<sup>12</sup>

### Propiedades de los rellenos

Cada relleno difiere no solo en su composición (propiedades químicas), técnica utilizada para su manufactura, adición o no de lidocaína, sino también en diferentes características propias (propiedades físicas) de éste como son la estructura tridimensional, tamaño de partícula, grado de entrecruzamiento, porcentaje de ácido hialurónico reticulado (en caso de rellenos de ácido hialurónico), grado de equilibrio higroscópico, cohesión, elasticidad, razón gel:fluido, etc. Todo esto dictamina su indicación, duración del efecto, modo de operación, profundidad en los tejidos en los que se deposita (dérmico, subdérmico y suprapérióstico), técnica de inyección y efectos adversos frecuentes.<sup>12,13,14</sup>

### Materiales de relleno temporales

#### Grasa autóloga

El empleo de la propia grasa del paciente como relleno es un método ampliamente usado en la cirugía plástica cosmética y no tanto por dermatólogos. Se inyecta en áreas como la zona periocular, frente, muslos, paranasal, glabellar, bitemporal, surcos nasogenianos, labio inferior,

remodelamiento de la nariz y mentón. La grasa se inyecta a distintos niveles de profundidad (subdérmico, intramuscular, suprapérióstico). La duración de la grasa es variable entre 8 meses y varios años, aunque se ha visto aumento en su permanencia cuando se adiciona factor de crecimiento endotelial.<sup>7,15,42</sup> Un inconveniente de esta técnica consiste en que se requiere de uso de quirófano, con sedación así como material e instrumental específico, y aunque raro se han reportado complicaciones como embolias grasas.<sup>16,17</sup>

#### Rellenos de ácido hialurónico

El ácido hialurónico es ubicuo en el tejido conectivo de mamíferos, forma parte de la matriz intercelular y crea una matriz lubricante, hidratante (ya que retiene agua), viscoelástica y da soporte a las células embebidas en ella. Esta formado por una combinación de unidades de disacáridos de ácido D- glucurónico y N-acetilglucosamina.<sup>18</sup> El ácido hialurónico es poli-aniónico y presenta una parte hidrofóbica axial y una parte hidrofílica central.<sup>19</sup>

El cuerpo humano adulto contiene entre 7 y 15 gramos de ácido hialurónico, el 50% (3.5-4.0 gramos) se encuentra en la piel, distribuido de la siguiente manera: 0.5 mg/gr en la dermis y 0.1 mg/gr en la epidermis. El ácido hialurónico es muy sensible a las hialuronidas, esto hace que la vida media del ácido hialurónico nativo vaya de 3 minutos aprox. hasta 2 o 3 semanas. Aproximadamente un tercio del ácido hialurónico total del cuerpo se recambia diariamente.<sup>20</sup> No es específico de especie u órgano, por lo que no presenta riesgos de alergia o reacción a cuerpo extraño, incluso se le han atribuido propiedades antivirales.<sup>14,19,21</sup> En el cuerpo humano se degrada rápidamente excepto en el ojo.

Su utilidad para indicaciones estéticas requiere de un entrecruzamiento o modificación de la molécula para incrementar su tiempo de permanencia en el tejido. Estos materiales de relleno son producidos por biosíntesis o extracción de tejidos de una fuente no animal.<sup>19,22</sup>

Hay dos moléculas que se usan ampliamente para la reticulación o entrecruzamiento, una de ellas es la vinil-sulfona; la cual fomenta que los grupos hidroxilo de los polisacáridos reaccionen para formar una cadena infinita a través de enlaces de sulfonil-etilo bis.<sup>18,19</sup> El otro agente reticulante utilizado es el 1,4-butanodiol diglicil éter, el cual es menos tóxico.<sup>19,22</sup> El proceso de reticulación incrementa la permanencia del producto en el tejido.<sup>23</sup> Estos geles reticulados derivados del ácido hialurónico retienen la biocompatibilidad y propiedades biológicas de éste y prácticamente no son inmunogénicos, ya que la cadena de glicosaminoglicanos permanece inaltera-

da después de la modificación química comportándose como el polímero natural, por esta propiedad es que no es necesario hacer la prueba alérgica pretratamiento a diferencia del colágeno bovino.<sup>18,22</sup>

Las reacciones alérgicas que se llegan a ver, son por la reticulación de las cadenas ya que éstas contienen residuos de cualquiera de los 2 productos reticulantes, los cuales son tóxicos para el ser humano, es por eso que en la manufactura es muy importante eliminar el mayor grado de agente reticulante.

El porcentaje de reticulación indica cuantas unidades monoméricas disacáridas de ácido hialurónico están unidas por el agente reticulante, entre mayor porcentaje mayor dureza del gel y mayor duración, sin embargo a mayor porcentaje de reticulación también hay menor retención de agua y mayor riesgo de rechazo por parte del organismo.<sup>24</sup>

Todos los rellenos de ácido hialurónico son o monofásicos o bifásicos. El que un producto sea bifásico significa que tiene 2 diferentes tipos de ácido hialurónico, uno reticulado (donde el tamaño de la partícula puede variar) y otro no reticulado que se utiliza como vehículo o lubricante.<sup>21,25</sup>

En el gel monofásico todo el ácido hialurónico es reticulado, siendo éste de diferentes pesos moleculares. Los geles monofásicos pueden ser monodensificados o polidensificados. El que sea monodensificado significa que estos ácidos hialurónicos de diferentes pesos moleculares se mezclan o entrecruzan en un solo paso. Como ejemplo está Juvéderm® (Allergan Inc., Irvine, CA) que utiliza la técnica Hylacross o la familia Surgiderm® (Allergan-Corneal Industry, Pringy, France) que utiliza una técnica referida como tecnología avanzada de la matriz hialurónica 3D, que involucra la reticulación de moléculas largas y cortas de ácido hialurónico. Los geles monofásicos polidensificados son producto de 2 fases de entrecruzamiento, la primer fase hace un entrecruzamiento y posteriormente se agrega más ácido hialurónico para un segundo entrecruzamiento. Esta tecnología la realiza Esthélis Basic® (Anteis SA, Geneva, Switzerland) y Belotero® (Merz Aesthetics, Inc., San Mateo, CA).<sup>21</sup> Las partículas con entrecruzamiento sencillo son útiles para líneas finas mientras que los productos con entrecruzamiento doble son mejores para restaurar volumen.

Una propiedad muy importante de los geles de ácido hialurónico es que actúan como una sola unidad, esto forma una barrera física y química contra la degradación enzimática y los radicales libres, siendo esta propiedad mayor en los geles cohesivos, los cuales debido a su alta viscosidad tienden a quedarse unidos y permanecen en

la zona donde fueron implantados sin mostrar migración. Estos geles se integran al tejido circundante según si son bifásicos o monofásicos, en los geles bifásicos se observa un mayor depósito del producto hacia la dermis profunda; en cambio cuando son monofásicos monodensificados se distribuyen en todo el espesor de la dermis en cantidades similares y los monofásicos polidensificados tienen una mayor distribución en la dermis reticular.<sup>6,21</sup> Otra propiedad importante de los mismos, es la absorción de agua ya que esto mantiene el volumen por un tiempo a pesar de la degradación del material; sin embargo la absorción de agua en general no es muy elevada porque el producto ya está saturado en agua. Los productos con una alta concentración de ácido hialurónico en el rango de entre 20-24 mg/ml, están por debajo de su equilibrio de hidratación, por lo que estas fórmulas absorberán más agua dando mayor volumen.<sup>24</sup>

Los rellenos de ácido hialurónico tienen o un origen bacteriológico o aviar (extraído de las crestas de gallo); sin embargo la unidad básica que constituye al ácido hialurónico permanece sin cambios independientemente del origen que tenga éste, la principal diferencia dada por el origen es la longitud de la cadena de ácido hialurónico; que es mayor en la derivada de origen animal, que es de 10000-15000 unidades monoméricas vs 4000-6000 por cadena en la de origen no animal.<sup>24,26,27</sup>

Desde el 2003 se han desarrollado múltiples productos de ácido hialurónico reticulado de origen no animal los cuales varían en el tamaño de la partícula, la cual puede ser muy pequeña para líneas de expresión finas hasta partículas grandes para líneas más profundas, redefinición de contornos o para dar volumen. El tamaño de la partícula está en relación a el tiempo de permanencia también, entre más pequeña la partícula más rápido se degrada.<sup>27</sup>

De los últimos avances en el campo de desarrollo de los rellenos de ácido hialurónico está la adición de lidocaína al gel con el fin de realizar un efecto anestésico local, mejorando la tolerancia al procedimiento. Ejemplos de estos nuevos ácido hialurónicos son Elevess™ (Artes Medical, San Diego, CA), Prevelle Silk® (Mentor, Santa Barbara, CA), Restylane® lidocaína y Restylane® Perlane lidocaína (Q-Med), Juvéderm® Ultra XC y Juvéderm® Ultra Plus XC® (Allergan).<sup>28,29,30</sup>

Las indicaciones aprobadas varían según el tipo de producto utilizado. Diferentes compañías producen una familia de rellenos de ácido hialurónico con diferencias en sus productos, desde productos menos viscosos para líneas más finas hasta productos más viscosos para restauración de volumen. Cada producto tiene su indicación para ser implantado en la dermis en sus diferentes nive-

les superficial, media o profundo, para la corrección de ritides faciales desde leves a severas. Restylane® y Juvéderm Ultra® están aprobados por la FDA para corrección de ritides de moderadas a severas especialmente pliegues nasolabiales. Su uso es común para tratar ritides en la zona glabellar, área perioral, pliegues melolabiales, líneas de marioneta, redefinición del labio, dar volumen en los labios o corregir las líneas verticales. Incluso se han utilizado para manejo de cicatrices de acné, lipoatrofia por VIH, melanosis perioculares, dar volumen en lóbulo de la oreja, rejuvenecimiento de manos y cuello. Para dar mayor volumen o redefinimiento de contornos se puede utilizar el Perlane®, Juvéderm Ultra Plus® que son de ácido hialurónico u otros productos que no son de este como Radiesse®, Sculptra®, Puragen™, etc.<sup>11, 22,27</sup>

La duración del producto de geles de ácido hialurónico es variable, hay productos que duran desde 3 meses hasta casi año y medio. Una pregunta constante es cuando volverlo a aplicar, y se ha demostrado que si se reaplica Juvéderm Ultra®, Juvéderm Ultra Plus® o Juvéderm 30® a los 6 o 9 meses de la primera aplicación la cantidad necesaria para la corrección es 60% menor que la cantidad de producto en la aplicación inicial, por lo que probablemente la reaplicación del producto en este tiempo sea benéfico para los pacientes.<sup>31</sup>

### Complicaciones

Los efectos adversos graves tienen baja prevalencia, de menos del 2%;<sup>32,33</sup> se ven más frecuentemente con rellenos permanentes a comparación de rellenos de ácido hialurónico.<sup>34</sup> Dentro de los efectos adversos con los rellenos de ácido hialurónico se dividen en las complicaciones inmediatas y tardías, los efectos adversos inmediatos más frecuentes son el edema, eritema, hematomas y dolor en el sitio de la inyección presentándose desde un 13 a un 50% de los pacientes. Otros raros de los inmediatos están anafilaxis, sobre correcciones, asimetría y erupciones acneiformes.<sup>11,35,36,37</sup> Dentro de las reacciones tardías, se han reportado reacciones de hipersensibilidad con un riesgo global de 0.6%<sup>38</sup> y reacciones inflamatorias probablemente debidas a contaminación de los bioproductos con fermentación bacteriana en los productos de ácido hialurónico,<sup>37</sup> así como nódulos, cambios de pigmentación (efecto Tyndall), oclusiones vasculares, granulomas, y formación de abscesos.<sup>11,39</sup> A partir del año 2000 hubo una reducción en las reacciones de hipersensibilidad ya que se disminuyó 6 veces el contenido de proteínas en el ácido hialurónico primario.<sup>38</sup> Se ha visto que en pacientes de fototipos oscuros con una buena técnica no aumenta el riesgo de trastornos pigmentarios.<sup>35</sup>

Las reacciones menores y más frecuentes se manejan con la aplicación de hielo. El eritema y edema suelen resolverse en uno o dos días. Esteroides sistémicos, intralesionales, antibióticos o hialuronidasa se recomiendan para el manejo de los nódulos. Las infecciones bacterianas asociadas se manejan con antibióticos e incluso a veces hay que hacer drenaje del material residual como tratamiento definitivo cuando no hay respuesta con los tratamientos previos.<sup>40</sup>

### Colágeno

El colágeno es el constituyente de la dermis en aprox. 70-80%. Con la edad se fragmenta y disminuye en cantidad formándose pliegues y arrugas. Los rellenos de colágeno son temporales y biodegradables. Pueden ser de diferentes orígenes: bovino, humano y porcino. El colágeno bovino constituido en un 95% por colágeno tipo I y 5% por colágeno tipo III, fue aprobado en 1981; fue el primer material de relleno aprobado por la FDA, para relleno de cicatrices, arrugas y líneas de expresión. El mayor riesgo de la aplicación de colágeno bovino (Zyderm® y Zyplast® Allergan Inc. Santa Barbara, CA) es la alergia. Se recomienda hacer 2 pruebas de alergia previas a la aplicación, sin embargo el que la prueba sea negativa no garantiza que haya posteriormente una reacción alérgica o efectos adversos serios. El colágeno humano se produce con bioingeniería a partir de una línea celular de fibroblastos humanos dérmicos (Cosmoderm® y Cosmoplast® Allergan Inc., Santa Barbara, CA) o del tejido de cadáver Fascian® (fascia Biosystems LLC, Los Angeles, CA) y Cymetra® (LifeCell Corp., Branchburg, NJ). La eficacia clínica percibida es menor a la de otros rellenos aunque histológicamente se ha demostrado persistencia dependiendo del producto por hasta 9 meses, todo esto ha hecho que el colágeno humano y bovino caigan en desuso. Clínicamente el efecto puede ir desde 2 meses a 9 meses dependiendo del producto utilizado. Una de las ventajas de los rellenos de colágeno es su viscosidad reducida por lo cual pueden resultar más útiles para arrugas o líneas finas, ya que producen con menos frecuencia irregularidades cuando se inyectan superficialmente.<sup>7,41</sup>

Los rellenos de colágeno actualmente aprobados son de naturaleza porcina. El relleno de colágeno porcino utilizado en EUA es Evolence™ Colbar Life Science, LTD, Ortho Neutrogena, Morris Plains, NJ), este se caracteriza porque el colágeno porcino derivado de un tendón del cerdo se reticula con ribosa, la tecnología utilizada se llama Glymatrix®. Este entrecruzamiento esta libre de estructuras químicas que aparecen como agentes extraños al sistema inmune. El efecto demostrado es de 6 meses de

duración, aunque se ha visto que puede llegar hasta ser de 9 a 12 meses. Sus características físicas son diferentes, este producto es opaco, por lo que no se puede aplicar en la dermis superficial. Debido a que contiene fibras de colágeno es capaz de dar soporte estructural aunque su potencia para esto es menor que otros rellenos de ácido hialurónico diseñados para esto. Una característica es que tiene menor riesgo de hacer equimosis en su aplicación ya que el colágeno tiene propiedades hemostáticas, aunque el resto de efectos adversos es muy similar a los del ácido hialurónico, en labios se ha demostrado un mayor riesgo de desarrollar nódulos por lo que no se recomienda su uso en esta localización.<sup>42</sup> Sus usos aprobados son la corrección de surcos nasolabiales y líneas de marioneta, aunque también se ha utilizado para tratar cicatrices de acné y para corrección de ojeras. También ya hay una versión de Evolence Breeze la cual está diseñada para su uso en labios. Otros colágenos porcinos utilizados son Fibroquel (Aspid, México) y Permacol (Tissue Science Labs, Reino Unido).<sup>7,43,44</sup>

Quizá la característica más importante de este relleno a comparación de otros de colágeno, es su baja capacidad para inducir reacciones alérgicas por lo que no necesita de prueba de alergia previa.<sup>12,45</sup> Los resultados de la evaluación histológica indican que no se produce respuesta inflamatoria al producto y que tiene buena distribución en el tejido. Otra característica es que funciona también como una matriz para que haya neovascularización y formación de una red de colágeno y elastina encima de este.<sup>46</sup>

### Rellenos semipermanentes

#### Ácido Poliláctico

Relleno semipermanente con una duración desde los 9 a los 24 meses. Esta constituido por un polímero sintético biodegradable de la familia de los poli a-hidroxi-ácidos que ejerce su efecto al inducir neocolagenesis, a consecuencia de la estimulación en los fibroblastos. Es inmunológicamente inerte, biocompatible, absorbible y degradado por hidrólisis. Los componentes de la degradación dan origen a un metabolito que es reducido por el ciclo de Krebs a dióxido de carbono y agua que es expulsado por el sistema respiratorio. Una de las ventajas es que no requiere de pruebas previas al tratamiento. El nombre comercial es Sculptra (EUA) o NewFills (Europa) (Dermik Laboratories, Berwyn, PA); Sanofi Aventis, París, Francia).<sup>7,12,47</sup>

La presentación de este producto es como polvo liofilizado, por lo que se debe de hacer una reconstitución final por parte del médico, este paso genera una desventaja en

terminos de que puede llegar a alterarse la concentración final. La cantidad de agua recomendada para añadir a cada botella es de 3 a 5 ml aunque algunos adicionan más (hasta 12 cc) o la diluyen con lidocaína, y se deja reconstituir en agua entre 4 a 24 hrs. Se aplica de 1 a 5 veces en el área a tratar dependiendo de la severidad de la pérdida de tejido, y la reaplicación varía según los autores, algunos lo aplican tan temprano como a los 20 días y otros prefieren no menos de 6 semanas para reducir el riesgo de complicaciones. Se ha visto que es más seguro aplicar poca cantidad en cada sesión y dar un masaje al terminar.<sup>12,47,50</sup>

Las áreas más tratadas con este tipo de relleno son la temporal y la malar, aunque también se ha utilizado en pliegues infraorbitario, surcos nasolabiales, reborde mandibular y ángulo mandibular, esta aprobado por la FDA para corrección de la lipoatrofia en el VIH.<sup>12,48,49,50</sup>

El material se aplica en dermis profunda o en la unión de dermis con tejido celular subcutáneo. Es mejor inyectarlo profundo que muy superficial ya que puede resultar en la formación de pápulas y nódulos. Debido a que es una partícula suspendida se puede precipitar en la jeringa por lo que es esencial una rápida aplicación. Histológicamente se da un infiltrado inflamatorio tipo cuerpo extraño con formación de células gigantes multinucleares las cuales fagocitan el material. Se ha visto que aproximadamente entre los 6 y 9 meses el material ya desapareció. Su mecanismo de acción va vinculado a una respuesta inflamatoria con reparación del tejido conectivo, la cual al final es la que aumenta el volumen de manera gradual por producción de colágeno con un efecto duradero hasta por 2 años.<sup>47,48,49,50,51</sup>

#### Hidroxiapatita de calcio

La hidroxiapatita de calcio se ha usado por más de 20 años en el campo de la medicina con diferentes usos. Radiesse® (Bioform Medical Inc., USA) es un implante inyectable biocompatible de naturaleza semisólida, cohesivo, de origen sintético, no pirogénico, estéril, libre de látex, biodegradable. Esta compuesto por un 30% de microesferas de hidroxiapatita de calcio de entre 25-45 micras de diámetro embebidas en un gel compuesto por glicerina, agua estéril y una pequeña cantidad de carboximetilcelulosa siendo este gel el 70% del total del producto. Se ha visto que estas microesferas son iguales en su composición que los constituyentes de huesos y dientes, lo que le da muy buen perfil de seguridad y no hay necesidad de prueba de alergia previa ya que no presenta antigenicidad. Ha demostrado ser no tóxica ni mutagénica.<sup>52,53</sup>

Algo importante del uso de este relleno es la profundidad a la que va, ya que no debe colocarse a nivel de la

dermis por riesgo de formación de nódulos. Se recomienda su aplicación a nivel subdérmico.<sup>12</sup>

Radiesse se puede combinar con otros rellenos de ácido hialurónico, pero no se debe utilizar en presencia de cuerpos extraños como el silicón. También se pueden realizar combinaciones para rejuvenecimiento con botox, peelings, radiofrecuencia o láser.<sup>52,54</sup>

Sus indicaciones aprobadas por la FDA son aumento de volumen en la lipoatrofia por VIH y corrección de líneas de expresión y surcos de moderados a severos en la zona facial. Se ha utilizado especialmente para el tercio medio de la cara, mandíbula, o zonas donde ha habido resorción ósea.

Se ha utilizado para rejuvenecimiento de manos donde en general se agrega lidocaína para facilitar el procedimiento teniendo excelentes resultados. El volumen de hidroxiapatita de calcio inyectado así como la cantidad de lidocaína usada para la mezcla varía, pero usando 1.3 mL de hidroxiapatita con 0.5 mL de lidocaína por mano da buenos resultados. Actualmente tiene la aprobación por la FDA también para la incontinencia urinaria de estrés, reflujo vesicoureteral, aumento de cuerdas vocales y como marcador radiográfico.<sup>12,52,54,55,56</sup>

Una vez colocado el gel es degradado después de 2 a 3 meses quedando las microesferas, las cuales inducen una fibroplasia a su alrededor. El infiltrado inflamatorio es mínimo sin reacción a cuerpo extraño la mayoría de las veces. Se ha demostrado que sirve como un andamio para la formación de neocolágeno sin sufrir calcificación. Las microesferas son biodegradables, siguiendo la misma vía metabólica de degradación que los restos de fracturas de hueso varios meses después. Finalmente hay una degradación de las partículas hasta que hay una fagocitosis completa.<sup>52,54</sup>

### Complicaciones y contraindicaciones

Encontramos equimosis o hematomas en un 5%. Eritema, edema son frecuentes pero tienen una duración aprox. de 5 días. También se ha reportado prurito y un caso de reactivación de herpes zoster. Los nódulos en los labios se desarrollan en un 12.4% aproximadamente y en líneas periorales en un 3.7%. Sin embargo algunos autores como Godin y colegas reportaron producto visible en los labios de aspecto nodular hasta en un 33% por lo que la aplicación en esta zona no se recomienda. Incluso se ha reportado nódulos a distancia como efecto adverso. No se debe de utilizar en las patas de gallo, en infecciones agudas o crónicas donde se aplicaría el relleno, cicatrización queloide, enfermedades del colágeno, trastornos de coagulación, en presencia de otros cuerpos extraños como silicón ni en el

borde bermellón o el reborde infraorbitario, por la alta incidencia de formación de nódulos en estas zonas.<sup>52,57,58,59</sup>

La longevidad del producto depende de varios factores como la edad del paciente, su metabolismo, y que tanto movimiento haya en el área donde se aplicó. El promedio de efecto clínico es de 12 a 18 meses.

Una de las ventajas que presenta es que se puede abrir el material y guardarlo por hasta 3 meses para su reaplicación en el paciente y en varios estudios se ha demostrado que a largo plazo (3 años o más) tiene buen perfil de seguridad con resultados cosméticos muy buenos.

Recientemente se publicó un artículo donde se utilizó un producto con microesferas de hidroxiapatita de calcio de mayor tamaño (Coaptite, Merz) que las microesferas en Radiesse, con el fin de aumentar la permanencia del producto. Aparentemente con buenos resultados; los efectos adversos reportados fueron eritema, edema y visibilidad del producto transitoria; sin embargo la serie de pacientes es pequeña y aún faltan más estudios para verificar su seguridad.<sup>60</sup>

### Materiales de relleno permanentes

Los materiales de relleno permanentes son las microesferas de polimetil-metacrilato (PMMA) (disueltas en un vehículo de ácido hialurónico como DermaLive/dermaDeep o en un vehículo de colágeno no entrecruzado como ArteFill/ArteSense.), formas altamente purificadas de silicón líquido (Silikon® 1000) e hidrogel de poliacrilamida (Bio-Alcamid).<sup>6,61</sup>

#### Microesferas de polimetilmetacrilato

Las microesferas de PMMA se pueden suspender en colágeno bovino, tal como el Artefill, o en ácido hialurónico como el Dermalive y Dermadeep.

#### Microesferas de polimetilmetacrilatos con colágeno bovino

Los predecesores de ArteFill fueron desarrollados en Alemania hace más de 20 años, la primera generación del producto se llamaba Arteplast, seguido por el Artecoll; estos 2 fueron retirados del mercado por los efectos adversos que ocasionaban. Investigaciones posteriores arrojaron que el tamaño de las microesferas es crítico, produciéndose fagocitosis por los macrófagos y una respuesta inflamatoria granulomatosa si las microesferas son menores a 20  $\mu\text{m}$  de diámetro.<sup>62</sup>

En el 2006 es aprobado por la FDA ArteFill, que utiliza dos materiales biocompatibles, el colágeno bovino (utilizada en suturas, agentes hemostáticos, e implantes) y PMMA (encontradas en el cemento ortopédico). Las partículas de PMMA transportadas en un vehículo de

colágeno bovino son envueltas posteriormente por colágeno autólogo. Las características únicas del ArteFill por lo cual no se han presentado granulomas en más de 15,000 px tratados es la uniformidad, superficie lisa y redondez de las microesferas y ausencia de partículas menores a 20  $\mu\text{m}$  de diámetro, siendo de 30-50  $\mu\text{m}$ ; ideales para inyección a nivel de la unión dermis-subdermis y suficientemente grandes para escapar de la fagocitosis. Igualmente este tamaño limita la migración de las partículas e induce una buena producción de neocolagenesis ya que partículas mayores no tienen tanta eficacia.<sup>62,63</sup>

El ArteFill está constituido en un 20% por microesferas de 30-50  $\mu\text{m}$  de diámetro de polimetilmacrilito, suspendidos en 3.5% solución de colágeno bovino y 0.3% de lidocaína. Cada cc de ArteFill contiene aprox. 6 millones de microesferas y los estudios histológicos han demostrado que la corrección a largo plazo de las rítmidas consiste en 80% neoformación de tejido conectivo y 20% las microesferas.

ArteFill, al igual que cualquier otro material implantado desencadena una respuesta a cuerpo extraño. Los eventos consisten en interacción entre tejido-material donde se deposita fibronectina y fibrinógeno en la superficie de la microesfera. Posteriormente hay presencia de neutrófilos y monocitos los cuales se diferencian a macrófagos, éstos se pegan a la microesfera y forman una capa en la superficie. Los espacios intersticiales entre las microesferas son llenados por tejido de granulación compuesto por macrófagos, fibroblastos, capilares y colágeno substituyendo el colágeno bovino que era el que permitía la separación entre las microesferas.

Actualmente está aprobado por la FDA para el tratamiento de surcos nasogenianos. Otros usos no aprobados son corrección de lipoatrofia por VIH, cicatrices de acné especialmente atróficas, irregularidades en la nariz, cicatrices traumáticas, labios, líneas de marioneta, rejuvenecimiento de manos, etc. Se requiere de prueba de alergia previa aunque el reporte de reacciones alérgicas ha sido muy bajo alrededor de 0.2%. A pesar de que no se ha reportado formación de granulomas, el riesgo está latente y se debe tener en cuenta. Igualmente se pueden presentar nódulos, cicatrices hipertróficas y migración del ArteFill. Uno de los mayores riesgos es la colocación del material dentro de un vaso lo cual pudiera ocasionar oclusión vascular.<sup>63,64,65</sup>

#### *Microesferas de polimetil-metacrilato (PMMA) disueltas en un vehículo de ácido hialurónico*

En el 2007 se sacó del mercado Dermalive, estaba compuesto en un 40% por partículas de un hidrogel de ácrí-

lico (estas eran un copolímero de hidroxi-etil, metacrilato (HEMA) y etil-metacrilato (EMA) ) el 60% restante era ácido hialurónico reticulado de origen no animal. Era considerado un implante permanente, este producto fue distribuido primero en Francia y al resto de Europa en 1998. El ácido hialurónico se utilizaba como un vehículo el cual era degradado a semanas de haberse colocado. Este producto no necesitaba de pruebas de alergia previa.<sup>66,67</sup>

La tasa de complicación global del Dermadep/Dermalive fue de 1.2 por cada mil pacientes. Probablemente la variabilidad en el diámetro de las microesferas fue lo que produjo el alto índice de reacciones adversas, dentro de ellas se encontraban nódulos, granulomas con y sin fistulas, fiebre, artralgia, artritis, rash. Sin embargo en un estudio se demostró que 91.6% de las áreas tratadas tenían una reacción adversa de la cual la formación de nódulos era la principal en más del 90% de los casos. La reacción se presentaba en promedio desde los 6 meses hasta  $23.1 \pm 22.8$  meses después de la inyección. La mayor incidencia de efectos adversos principalmente la formación de granulomas frente a los rellenos temporales hizo que saliera del mercado.<sup>66,67,68</sup>

#### *Silicón*

Por más de 5 décadas, se ha utilizado el silicón líquido inyectable para aumento de tejidos. Ha habido confusión entre el uso de silicón de uso médico inyectado por médicos capacitados en la técnica de la microgota vs el uso de grandes volúmenes por personas no calificadas para realizarlo.

Desde 1900 un químico británico acuñó el término de silicón, para describir una gran familia de polímeros sintéticos que contienen silicón elemental, el segundo elemento más frecuente en la tierra. La viscosidad y características de cada uno de estos polímeros están en función de sus características químicas, físicas, mecánicas y térmicas así como su pureza, esterilidad y biocompatibilidad. Pueden existir en forma sólida (elastómeros), geles y forma líquida. El nombre científico para el silicón líquido el cual es el utilizado para aumento de tejidos, es fluido de polidimetilsiloxano. Los siloxanos son compuestos en donde el elemento silicón es conjugado con oxígeno y metano. Es un acrónimo nemotécnico derivado de silicón, oxígeno, y metano. La viscosidad del fluido de silicón es medido en centistóquies (cS) y está en relación al número de monómeros de dimetilsiloxano que conforman la cadena, entre mayor longitud mayor viscosidad.<sup>69,70</sup>

El SILIKON 1000 (Alcon, Fort Worth, TX, EUA) y ADATO SIL-OL 5000 (Bausch and Lomb, Rochester, NY, EUA) son los únicos fluidos actualmente en EUA de uso médi-

co, sin embargo hay un temor para su uso proveniente de grandes errores en la historia del uso de silicón donde se aplicó silicón contaminado y en grandes cantidades con resultados desastrosos. Incluso había una fórmula llamada Sakurai en donde se agregaba aceite de oliva para inducir mayor fibroplasia que impidiera la migración del producto.<sup>69-70</sup>

El silicón en su forma sólida (elastómeros) y en gel son ampliamente utilizados en la medicina en forma de prótesis, prótesis mamarias, etc. Sin embargo las diferentes formas no son equivalentes genéricamente, no se puede comparar el comportamiento biológico de silicones elastoméricos vs silicones líquidos inyectables; incluso el lugar donde se implantan genera comportamientos diferentes; por ejemplo en la planta del pie no se han reportado reacciones granulomatosas.

Norman Orentreich desarrolló la técnica de microgota que es la que se utiliza actualmente, disminuyendo drásticamente las complicaciones. Esta técnica utiliza gotas de silicón en mínimas cantidades de 0.01 cc a 0.03 cc en promedio, algunos aplican hasta 0.1 cc por punción. Otra característica es que es silicón altamente purificado o de grado médico. La aplicación del material se tiene que realizar en varias sesiones separadas por un mes o dos de diferencia hasta llegar al volumen requerido. En general los volúmenes requeridos son de 5 a 10 cc dependiendo del grado de afección. La formación de colágeno se da en un 50% a la cuarta semana y en un 100% a la doceava semana. Es muy importante el nivel de colocación subdérmico ya que esto también determinará el comportamiento biológico.<sup>69,70</sup>

Dentro de sus atributos están su estructura química casi inerte, bajo costo, su permanencia, baja antigenicidad, no permite el crecimiento bacteriano, su consistencia no es afectada por la exposición UV, tiempo, ni por la mayoría de los químicos y puede ser esterilizado con calor. Sin embargo el silicón mal utilizado, aplicado o adulterado puede tener efectos catastróficos.

Se demostró en un estudio en ratas que el silicón inyectable líquido purificado de alta densidad causa una respuesta inflamatoria bien tolerada y de bajo grado, utilizándolo en poca cantidad. Inicialmente hay un infiltrado neutrofílico con actividad de macrófagos limitada. Posteriormente hay fibroplasia con formación de colágeno y una cápsula fibrótica monocelular alrededor de la gota de silicón evitando su migración, también se vió que los silicones sufren una oxidación biológica a silica. Similar a lo que pasa con los pigmentos de un tatuaje son incorporados al sistema retículo endotelial.<sup>71</sup> A pesar de que se dice que el silicón histológicamente es bien tolera-

do llama la atención otro estudio en donde se ha sugerido que la morfología micrométrica del implante de silicón probablemente pueda originar fibrosarcomas en roedores, hallazgo que debe ser confirmado y estudiado por sus implicaciones médicas.<sup>72</sup>

Actualmente usos no aprobados por la FDA del silicón líquido son aumento de labios, aumento de volumen en barbilla y pómulos, corrección de deformidades post-trinoplastia, asimetrías faciales congénitas, cicatrices de acné, relleno de surcos y líneas de expresión como las de marioneta, glaberales, etc. Se ha utilizado con excelentes resultados con un efecto permanente para cicatrices principalmente de acné y defectos faciales como en la lipotrofia por VIH. Aunque también se ha utilizado para surcos nasogenianos, líneas de marioneta, líneas glaberales, cicatrices postvaricela, depresiones inframalares y cicatrices postraumáticas.<sup>69,70,73,74</sup>

Los efectos adversos reportados son de 2 tipos menores y mayores. Entre los menores se encuentran eritema, dolor, equimosis, edema, cambios de textura de la piel (piel de naranja), efecto Tindal, pequeños nódulos, síndrome de rosácea granulomatosa like.

De los efectos adversos mayores están los granulomas, neumonitis, hepatitis granulomatosa, nódulos desfigurantes, induración del tejido, efecto descolorante, edema severo, celulitis, ulceración, migración del material, necrosis del área, adenopatías, infección por micobacteriosis al aplicarlo y muerte. Generalmente este tipo de reacciones son resultado de aplicar material adulterado o contaminado o por gente no capacitada en la técnica.<sup>69,70,75</sup>

Las contraindicaciones absolutas son aumento de senos o glúteos utilizando grandes volúmenes en inyecciones líquidas, aplicación en pliegues horizontales como los de la frente, donde la piel sea delgada y descance sobre el hueso o en el pliegue mentoniano, pene, huesos, tendones o quistes, falta de entrenamiento, enfermedades colágeno-vasculares y su colocación dentro de los espacios intravasculares. Las contraindicaciones relativas son enfermedades inflamatorias crónicas, múltiples alergias, procesos infecciosos cercanos al sitio de infección y embarazo.<sup>69,70,75</sup>

#### *Hidrogel de polialquilimida o alquilimida (Bio-Alcamid)*

Este gel de polialquilimida se ha utilizado para aumento de tejidos blandos desde 1980. Bio-Alcamid® (Polymekon, Italia) es un gel polimérico gelatinoso, no reabsorbible compuesto por grupos alquil-imido-amidica (polímero reticulado sintético) 3% y agua en un 97%. Está indicado para la corrección de déficits de tejidos blandos. Este agente cosmético ha demostrado ser biocompatible, no mutagénico, atóxico o alergénico, con pH neutro, fá-

cilmente inyectable, moldeable, hipoecógeno, radiotransparente y removible.

Algunos lo han propuesto como un tipo de endoprótesis, el cual se ha utilizado para aumento de tejidos y corrección de diferentes deficiencias de tejidos como Pectus excavatum, Sx Poland y defectos postraumáticos. Se ha visto que este material cuenta con un buen perfil de seguridad y eficacia. Bio-Alcamid® debe implantarse en hipodermis, no aconsejándose las inyecciones en músculos y mucosas. Una vez implantado se recubre de una cápsula de colágeno aislándolo de los tejidos que lo albergan y convirtiéndolo en una endoprótesis moldeable, permanente y extraíble. Viene en 3 presentaciones Bio-alcamid Lips, Face, Body.<sup>76</sup> Dentro de las ventajas de este material es que no requiere de prueba de alergia previa y que incluso se puede aplicar en grandes volúmenes con buen perfil de seguridad.

En cuanto a efectos adversos se encuentran equimosis, hiperpigmentaciones, hematomas, infecciones inmediata o posterior a meses o años de implantación,<sup>77</sup> aunque hay un artículo donde se demostró que estos materiales no favorecían el crecimiento de *E. coli*,<sup>78</sup> migración del producto que en una serie de 4 pacientes los 4 tuvieron esta complicación.<sup>79</sup> En un estudio por parte de la Sociedad Holandesa de medicina cosmética la tasa de complicación reportada fue de 4.8%, siendo la inflamación la más común, sin embargo en este mismo estudio no se recomienda el uso de este producto por la gravedad de las complicaciones (endurecimiento, migración y acumulación del producto) y por la dificultad en su manejo.<sup>80</sup>

### *Hidrogel de poliacrilamida*

El Aquamid® (Contura International, Copenhague, Dinamarca) es un relleno permanente compuesto de un hidrogel de poliacrilamida. El gel de poliacrilamida es un gel volumétrico como el ácido hialurónico o el colágeno donde el efecto de relleno depende del gel y no de la reacción del cuerpo a éste.

El Aquamid está formado en un 2.5% de poliacrilamida reticulada (hidrogel no reabsorbible) y en un 97.5% de agua. Es un relleno hidrofílico, estable, no tóxico, no embiotóxico. Se emplea para defectos profundos pero también para uso cosmético. Hay otros productos dentro de este grupo que difieren entre sí por el peso molecular y, por tanto, por su viscosidad: Interfall® (Interfall Ltd., Kiev, Ucrania), Formacryl & Argifor® (Bioform, Moscú, Rusia), Outline® (ProCytech, Burdeos, Francia) y Amazing gel® (FuHua Ltd., Censen, China), entre otros.<sup>7</sup>

Se ha utilizado principalmente para tratar la lipoatrofia en pacientes VIH positivos, otros usos han sido sur-

cos nasogenianos, labios, líneas glabiales. La cantidad inyectada varía de entre 0.2 a 12 ml. En un estudio que se realizó en px con lipoatrofia por VIH el resultado era mayor cuando en la primer sesión se aplicaron 8 ml del producto y en las subsecuentes reaplicaciones menores que si se iba inyectando de 2 ml por sesión, el grado de infección local, reacciones a cuerpo extraño y migración del producto no se observó en ninguno de los 2 grupos.<sup>82</sup> En cicatrices por acné, los resultados al parecer no son tan buenos.<sup>82</sup>

La reacción a cuerpo extraño al parecer es generalmente mínima y transitoria, con fibrosis demostrada en una red vascularizada de tejido conectivo, las cuales anclan el gel y no permiten su migración. Dentro de los efectos adversos reportados se ha visto dolor, edema, ardor permanente en labios,<sup>83</sup> infecciones. En un estudio del 2004 al 2007 de 15 pacientes tratados 5 tuvieron que ser sometidos a cirugía por migración del material o reacción a cuerpo extraño.<sup>84</sup>

En otro estudio de 251 pacientes el 96.5 % dijeron estar satisfechos con el resultado. Hubo 13 efectos adversos constituidos por induración del gel y 4 casos de infección. Se demostró que la correcta aplicación del producto disminuye mucho el riesgo de una complicación.<sup>85</sup> Sin embargo aún hay controversia acerca de su uso, algunos artículos mencionan tasas de complicaciones altas, y con frecuencia formación de granulomas por lo que recomiendan más estudios para apoyar su uso, mientras que otros lo apoyan.<sup>84,85</sup>

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Klein AW. "Techniques for soft tissue augmentation: an 'a to z'". *Am J Clin Dermatol* 2006; 7(2): 107-120.
2. Glicenstein J. "The first 'fillers', Vaseline and paraffin. From miracle to disaster". *Ann Chir Plast Esthet* 2007; 52(2): 157-161.
3. Rappaport MJ, Vinnick C, Zarem H. "Injectable Silicone: Cause of facial nodules, cellulitis, ulceration, and migration". *Aesth Plast Surg* 1996; 20(3): 267-276.
4. Wilke TF. "Late development of granulomas after liquid silicone injections". *Plast and Reconstr Surg* 1977; 60(2): 179-188.
5. Pónyai K, Marschalkó M, Hásing J, Ostorházy E, Kelemen Z, Nyírády P, Várkonyi V, Kárpáti S. "Paraffinoma". *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8(9): 686-688.
6. Smith KC. "Reversible vs. nonreversible fillers in facial aesthetics: concerns and considerations". *Dermatol Online J* 2008; 14(8): 3.
7. Sánchez-Carpintero I, Candelas D, Ruiz-Rodríguez R. "Dermal fillers: types, indications, and complications". *Actas Dermosifilogr*. 2010; 101(5): 381-393.
8. American Society of Plastic Surgeons. 2000/2005/2006 National Plastic Surgery Statistics. Cosmetic and Reconstructive Procedure Trends. Arlington Heights, Ill: Department of Public Relations. [www.plasticsurgery.org](http://www.plasticsurgery.org)
9. American Society for Aesthetic Plastic Surgery. Cosmetic Plastic Surgery Research Statistics and Trends for 2001-2006. Available from <http://www.cosmeticplasticsurgerystatistics.com/statistics.html>.

10. Beasley KL, Weiss MA, Weiss RA. "Hyaluronic acid fillers: a comprehensive review". *Facial Plastic Surg*. 2009; 25: 86-94.
11. Vedamurthy M. "Standard guidelines for the use of dermal fillers". *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008; 74 Suppl: S23-27.
12. Beer K. "Dermal Fillers and Combinations of Fillers for Facial Rejuvenation". *Dermatol Clin*. 2009;27:427-432.
13. Goldberg D. "Breakthroughs in US dermal fillers for facial soft-tissue augmentation". *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2009; 11: 240-247.
14. Cermelli C, Coughi A, Scuri M. "In vitro evaluation of antiviral and virucidal activity of a high molecular weight hyaluronic acid". *Virol J*. 2011; 8: 141.
15. Monreal J. "Fat Grafting to the Nose: Personal Experience with 36 Patients". *Aesthetic Plast Surg*. 2011; 35(5): 916-922.
16. Dreizen NG, Framm L. "Sudden unilateral visual loss after autologous fat injection into the glabellar area". *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 85-87.
17. Hu J, Chen W, Wu Y, Chen K, Luo C, Liang Y, et al. "Middle cerebral artery occlusion following autologous bitemporal fat injection". *Neuro India*. 2011; 59(3): 474-475.
18. Piacquadio D, Jarcho M, Goltz R. "Evaluation of hylan b gel as a soft-tissue augmentation implant material". *J Am Acad Dermato*. 1997; 36(4): 544-549.
19. Bezzola A, Micheels P. *Esthéliss, Acide Hyaluronique de Conception Suisse. Première Étude Complète des Caractéristiques Physico-Chimiques et Essais Cliniques*. J Méd Esth Et Chir Derm 2005; 32: 11-20.
20. Reed RK, Laurent UB, Fraser JR, Laurent TC. "Removal rate of [34] hyaluronan injected subcutaneously in rabbits". *Am J Physiol* 1990; 250: H532-535.
21. Flynn TC, Sarazin D, Bezzola A, Terrani C, Micheels P. "Comparative Histology of Intradermal Implantation of Mono and Biphasic Hyaluronic Acid Fillers". *Dermatol Surg*. 2011; 37(5): 637-643.
22. Klein A. "Soft tissue Augmentation 2006: filler fantasy". *Dermatologic Therapy* 2006; 19: 129-133.
23. Paris P, Micheels P. "L'acide hyaluronique injectable, miracle ou révolution?" *J Med Esthet Chir Dermatol* 1997; 24: 143-148.
24. Tezel A, Fredrickson G. "The science of hyaluronic acid dermal fillers". *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2008; 10: 35-42.
25. Wang F, Garza L, Kang S, Varani J, Orringer JS, Fisher GJ, et al. "In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin". *Arch Dermatol* 2007; 143: 155-163.
26. Biesman B. "Soft tissue augmentation using Restylane". *Facial Plast Surg* 2004; 20: 171-177.
27. Wesley NO, Dover JS. "The filler revolution: a six-year retrospective". *J Drugs Dermatol* 2009; 8(10): 903-907.
28. Weinkle SH, Bank DE, Boyd CM, Gold MH, Thomas JA, Murphy DK. "A multi-center, double-blind, randomized controlled study of the safety and effectiveness of Juvederm injectable gel with and without lidocaine". *J Cosmet Dermatol* 2009; 8(3): 205-210.
29. Medicis Global Services Corporation (clinical trial). "Safety study that compares Restylane to Restylane with Lidocaine while correcting wrinkles in the nasolabial folds". 2009. On ClinicalTrials.gov
30. Smith L, Cockerham K. "Hyaluronic acid dermal fillers: can adjunctive lidocaine improve patient satisfaction without decreasing efficacy or duration?" *Patient Prefer Adherence* 2011; 14(5): 133-139.
31. Smith SR, Jones D, Thomas JA, Murphy DK, Beddingfield FC 3<sup>rd</sup>. "Duration of wrinkle correction following repeat treatment with Juvederm hyaluronic acid fillers". *Arch Dermatol Res*. 2010; 302(10): 757-762.
32. Andre P, Lowe N, Parc A, Clerici T, Zimmermann U. "Adverse reactions to dermal fillers: a review of European experiences". *J Cosmet Laser Ther* 2005; 7: 171-176.
33. Friedman PM, Mafong EA, Kauvar ANB, Geronemus RG. "Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation". *Dermatol Surg* 2002; 28(6): 491-494.
34. Bachmann F, Erdmann R, Hartmann V, Wiest L, Rzany B. "The spectrum of adverse reactions after treatment with injectable filler in the glabellar region: results from the injectable filler safety study". *Dermatol Surg* 2009; 35: 1629-1634.
35. Odunze M, Cohn A, Few JW. "Restylane and people of color". *Plast Reconstr Surg* 2007; 120(7): 2011-2016.
36. Monheit G, Baumann L, Gold M, Goldberg D, Goldman M, Narins R, et al. "Novel Hyaluronic Acid Dermal Filler: Dermal Gel Extra Physical Properties and Clinical Outcome". *Dermatol Surg* 2010; 36: 1833-1841.
37. Piacquadio D. "Crosslinked hyaluronic acid (hylan gel) as a soft tissue augmentation material: a preliminary assessment". En: Elson ML, editor. *Evaluation and treatment of the aging face*. New York (NY): Springer-Verlag 1994: 304-308.
38. Andre P. "Evaluation of the safety of a non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA-Q-Medical, Sweden) in European countries: a retrospective study from 1997 to 2001". *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 422-425.
39. Arsiwala SZ. "Safety and persistence of non-animal stabilized hyaluronic acid fillers for nasolabial folds correction in 30 indian patients". *J Cutan Aesthet Surg* 2010; 3(3): 156-161.
40. Van Dyke S, Hays GP, Caglia AE, Caglia M. "Severe Acute Local reactions to a Hyaluronic Acid-derived Dermal Filler". *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3(5): 32-35.
41. Cockerham K, Hsu VJ. "Collagen-based dermal fillers: past, present, future". *Facial Plast Surg* 2009; 25(2): 106-113.
42. Braun M, Braun S. "Nodule formation following lip augmentation using porcine collagen-derived filler". *J Drugs Dermatol* 2008; 7(6): 579-581.
43. Sage RJ, Lopiccolo MC, Liu A, Mahmoud BH, Tierney EP, Kouba DJ. "Subcuticular incision versus naturally sourced porcine collagen filler for acne scars: a randomized split-face comparison". *Dermatol Surg* 2011; 37(4): 426-431.
44. Goldberg DJ. "Correction of tear trough deformity with novel porcine collagen dermal filler (Dermicol-P35)". *Aesthet Surg J* 2009; 29(3 Suppl): S9-S11.
45. Narins RS, Brandt FS, Lorenc ZP, Maas CS, Monheit GD, Smith SR. "Twelve-month persistency of a novel ribose-cross-linked collagen dermal filler". *Dermatol Surg* 2008; 34 Suppl 1: S31-S39.
46. Lorenc ZP, Nir E, Azachi M. "Characterization of physical properties and histologic evaluation of injectable Dermicol-p35 porcine-collagen dermal filler". *Plast Reconstr Surg* 2010; 125(6): 1805-1813.
47. Tagle JM, Macchietto PC, Durán Páramo RM. "Clinical performance of a dermal filler containing natural glycolic Acid polymer results of a clinical trial in human immunodeficiency virus subjects with facial lipoatrophy". *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3(2): 42-47.
48. Schierle CF, Casas LA. "Nonsurgical rejuvenation of the aging face with injectable poly-L-lactic acid for restoration of soft tissue volume". *Aesthet Surg J* 2011; 31(1): 95-109.
49. Lowe NJ. "Optimizing poly-L-lactic acid use". *J Cosmet Laser Ther* 2008; 10(1): 43-46.
50. Lam SM, Azizzadeh B, Graivier M. "Injectable poly-L-lactic acid (Sculptra):technical considerations in soft-tissue contouring". *Plast Reconstr Surg* 2006; 118(3 Suppl): 55S-63S.
51. Narins RS. "Minimizing adverse events associated with poly-L-lactic acid injection". *Dermatol Surg* 2008; 34 Suppl 1: S100-104.
52. Jacobella PF. "Use of calcium hydroxylapatite (Radiesse) for facial augmentation". *Clin Interv Aging* 2008; 3(1): 161-174.
53. Vagefi MR, McMullan TF, Burroughs JR, White GL Jr, McCann Jd, Anderson RL. "Injectable calcium hydroxylapatite or orbital volume augmentation". *Arch Facial Plast Surg* 2007; 9(6): 439-442.
54. Godin MS, Majmundar MV, Chrzanowski DS, Dodson KM. "Use of Radiesse in combination with Restylane for facial augmentation". *Arch Facial Plast Surg* 2006; 8(2): 92-97.
55. Edelson KL. "Hand recontouring with calcium hydroxylapatite (Radiesse)". *J Cosmet Dermatol* 2009; 8(1): 44-51.

56. Bank DE. "A novel approach to treatment of the aging hand with Radiesse". *J Drugs Dermatol* 2009; 8(12): 1122-1126.
57. Sankar V, Mc Guff HS. "Foreign body reaction to calcium hydroxylapatite after lip augmentation". *J Am Dent Assoc* 2007; 138(8): 1093-1096.
58. Sires B, Laukaitis S, Whitehouse P. "Radiesse-induced herpes zoster". *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2008; 24(3): 218-219.
59. Beer KR. "Radiesse nodule of the lips from a distant injection site: report of a case and consideration of etiology and management". *J Drugs Dermatol* 2007; 6(8): 846-847.
60. Alam M, Havey J, Pace N, Pongprutthipan M, Yoo S. "Large-particle calcium hydroxylapatite injection for correction of facial wrinkles and depressions". *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(1): 92-96.
61. Jones DH. "Semipermanent and permanent injectable fillers". *Dermatol Clin* 2009; 27(4): 433-444, vi.
62. Lemerle G, Knapp TR, Sadick NS, Lemerle SM. "ArteFill permanent injectable for soft tissue augmentation: I. Mechanism of action and injection techniques". *Aesthetic Plast Surg* 2010; 34(3): 264-272.
63. Lemerle G, Sadick NS, Knapp TR, Lemerle SM. "ArteFill permanent injectable for soft tissue augmentation: II. Indications and applications". *Aesthetic Plast Surg* 2010; 34(3): 273-286.
64. Epstein RE, Spencer JM. "Correction of atrophic scars with ArteFill: an open-label pilot study". *J Drugs Dermatol* 2010; 9(9): 1062-1064.
65. Hilinski JM, Cohen SR. "Soft tissue augmentation with ArteFill". *Facial Plast Surg* 2009; 25(2): 114-119.
66. Sachdev M, Anantheswar Y, Ashok B, Hameed S, PAI SA. "Facial granulomas secondary to injection of semi-permanent cosmetic dermal filler containing acrylic hydrogel particles". *J. Cutan Aesthet Surg* 2010; 3(3): 162-166.
67. Bergeret-Galley C, Latouche X, Illouz YG. "The value of a new filler material in corrective and cosmetic surgery: DermaLive and Derma-Deep". *Aesthetic Plast Surg* 2001; 25(4): 249-255.
68. Rossner M, Rossner F, Bachmann F, Wiest L, Rzany B. "Risk of severe adverse reactions to an injectable filler based on a fixed combination of hydroxyethylmethacrylate and ethylmethacrylate with hyaluronic acid". *Dermatol Surg* 2009; 35 Suppl 1: 367-374.
69. Prather CL, Jones DH. "Liquid injectable silicone for soft tissue augmentation". *Dermatol Ther* 2006; 19(3): 159-168.
70. Narins RS, Beer K. "Liquid injectable silicone: a review of its history, immunology, technical considerations, complications, and potential". *Plast Reconstr Surg* 2006; 118(3 Suppl): 77S-84S.
71. Cakmak O, Turkoz HK, Polat S, Serin GM, Hizal E, Tanveri H. "Histopathologic response to highly purified liquid silicone injected intradermally in rats skin". *Aesthetic Plast Surg* 2011; 35(4): 538-544.
72. James SJ, Pogribna M, Miller BH, Bolon B, Muskhelishvili L. "Characterization of cellular response to silicone implants in rats: implications for foreign-body carcinogenesis". *Biomaterials* 1997; 18(9): 667-675.
73. Jacinto SS. "Ten-year experience using injectable silicone oil for soft tissue augmentation in the Philippines". *Dermatol Surg* 2005; 31(11 Pt 2): 1550-1554; discussion 1554.
74. Barnett JG, Barnett CR. "Treatment of acne scars with liquid silicone injections: 30-year perspective". *Dermatol Surg* 2005; 31(11 Pt 2): 1542-1549.
75. Duffy DM. "Silicone: A critical review". *Adv Dermatol* 199; 5: 93-107.
76. Gómez de la Fuente E, Álvarez-Fernández JG, Naz E, Gamo R, Pinedo F, Vincente Martín FJ, et al. "Cutaneous adverse reaction to Bio-Alcamid implant". *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98(4): 271-275.
77. Karim RB, Hage JJ, Van Rozelaar L, Lange CA, Raaijmakers J. "Complications of polyalkylimide 4% injections (Bio-Alcamid): a report of 18 cases". *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006; 59(12): 1409-1414.
78. Aljotas-Reig J, Miró-Mur F, Planells-Romeu I, García-Aranda N, García-Giménez V, Viladerell-Tarrés M. "Are bacterial growth and/or chemotaxis increased by filler injections? Implications for the pathogenesis and treatment of filler-related granulomas". *Dermatology* 2010; 221(4): 356-364.
79. Ross AH, Malhotra R. "Long-term orbitofacial complications of polyalkylimide 4% (bio-alcamid)". *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2009; 25(5): 394-397.
80. Schelke LW, Van den Elzen HJ, Canninga M, Neumann MH. "Complications after treatment with polyalkylimide". *Dermatol Surg* 2009; 35 Suppl 2: 1625-1628.
81. Wolters M, Lampe H. "Prospective multicenter study for evaluation of safety, efficacy, and esthetic results of cross-linked polyacrylamide hydrogel in 81 patients". *Dermatol Surg* 2009; 35(1): 338-343.
82. Rauso R, Gherardini G, Parlato V, Amore R, Tartaro G. "Polyacrylamide Gel for Facial Wasting Rehabilitation: How Many Milliliters per Session?". *Aesthetic Plast Surg* 2011, Epub ahead.
83. von Buelow S, Pallua N. "Efficacy and Safety of Polyacrylamide Hydrogel for Facial Soft-Tissue Augmentation in a 2-Year Follow-Up: A Prospective Multicenter Study for Evaluation of Safety and Aesthetic Results in 101 Patients". *Plastic & Reconstructive Surgery* 2006; 118(3S): 85S-91S.
84. Ono S, Ogawa R, Hyakusoku H. "Complications after polyacrylamide hydrogel injection for soft-tissue augmentation". *Plast Reconstr Surg* 2010; 126(4): 1349-1357.
85. Pallua N, Wolter TP. "A 5-year assessment of safety and aesthetic results after facial soft-tissue augmentation with polyacrylamide hydrogel (Aquamid): a prospective multicenter study of 251 patients". *Plast Reconstr Surg* 2010; 125(6): 1797-804.

Conteste correctamente todos los cuestionarios que se publicarán en *DCMQ* y obtendrá 2 puntos de validez para la recertificación del Consejo Mexicano de Dermatología. Envíe todas sus respuestas juntas antes del **31 de enero de 2016** a la dirección de la revista: Medipiel Servicios Administrativos, SC; Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México DF, Tel. 5659-9416, Tel/Fax 5575-5171.

**Incluya su correo electrónico para recibir la constancia.**

1. Cómo se clasifican a los materiales de relleno según la duración del beneficio cosmético?
  - a) Temporales, semi-permanentes, permanentes.
  - b) Sólidos, líquidos, acuosos.
  - c) Corto, mediano, largo y muy largo.
  - d) Ninguno de los mencionados.
2. Cómo se clasifican a los materiales de relleno según su reversibilidad?
  - a) Temporales, semi-permanentes, permanentes.
  - b) Sólidos, líquidos, acuosos.
  - c) Corto, mediano, largo y muy largo.
  - d) Ninguno de los mencionados.
3. Qué porcentaje del ácido hialurónico de todo el organismo se encuentra en la piel ?
  - a) 10%
  - b) 20%
  - c) 40%
  - d) 50%
4. De los rellenos abajo mencionados cual requiere de prueba de alergia previa a su colocación.
  - a) Ácido hialurónico.
  - b) Colágeno.
  - c) Hidroxiapatita de calcio.
  - d) Silicón.
  - e) Ninguno.
5. El tamaño de la partícula del ácido hialurónico...
  - a) Influye en el tiempo de degradación del producto.
  - b) No influye en el tiempo de degradación del producto.
  - c) No se sabe.
  - d) Es irrelevante.
6. Cuáles son las complicaciones inmediatas de la colocación de rellenos de ácido hialurónico más frecuentes?
  - a) Edema, eritema, hematomas y dolor en el sitio de la inyección.
  - b) Hemorragia, reacción granulomatosa, prurito, supuración.
  - c) Anafilaxia, sobre corrección, asimetría y erupciones acneiformes .
  - d) Alergia, nódulos, absceso, pigmentación.
7. Dentro de las reacciones tardías a ácido hialurónico encontramos?
  - a) Nódulos.
  - b) Cambios de pigmentación (efecto Tyndall).
  - c) Abscesos.
  - d) Granulomas.
  - e) Todas.
8. La longevidad del relleno de hidroxiapatita de calcio (Radiesse) es de?
  - a) 3 meses.
  - b) 6 meses.
  - c) 9 meses.
  - d) Arriba de 12 meses.
9. El relleno de hidroxiapatita de calcio (Radiesse) debe colocarse en ?
  - a) Dermis superficial.
  - b) Dermis media.
  - c) Dermis profunda.
  - d) Subdérmico.
10. El relleno de hidroxiapatita de calcio (Radiesse) está contraindicado utilizarse en que zona anatómica de las siguientes?
  - a) Surcos nasogenianos.
  - b) Reborde infraorbitario.
  - c) Borde bermellón.
  - d) Mentón.
  - e) b y c.