

Ácido hialurónico: eventos adversos y su manejo. Análisis de 41 casos en México

Hyaluronic Acid: Adverse Events and their Treatment. Analysis of 41 Cases in Mexico

Silvia Mora,¹ Silvia Espinosa,² Gabriela Campos,³ Rodrigo Gutiérrez,¹ Olga Labastida,⁴ Martín Nava,⁴ Marco Antonio Navarro,⁴ Patricia García⁵ y Fabiola Ponce⁶

¹ Dermatología y cirugía dermatológica, Ciudad de México

² Cirugía plástica y reconstructiva, Ciudad de México

³ Dermatología y cirugía dermatológica, Guadalajara, Jalisco

⁴ Dermatología y dermatooncología, Ciudad de México

⁵ Dermatología, Puerto Vallarta, Jalisco

⁶ Cirugía oftalmológica, órbita y oculoplástica, Ciudad de México

Fecha de aceptación: enero de 2021

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: el uso de rellenos de ácido hialurónico, aprobado desde 2004 por la Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos (ASPS), se ha incrementado importante y rápidamente, pues es uno de los procedimientos de rejuvenecimiento facial de mayor uso en Latinoamérica y en México. Como sucede con otros procedimientos cosméticos inyectables, es probable que se presenten complicaciones o eventos adversos (EA).

OBJETIVO: identificar las posibles complicaciones y eventos adversos que se presentan por el uso de este tipo de agentes, así como la forma en que se les maneja y trata en México.

METODOLOGÍA: se elaboró un cuestionario basado en las recomendaciones del Consenso del Panel de Especialistas de América Latina sobre el Diagnóstico y Tratamiento de Eventos Adversos por el Uso de Ácido Hialurónico. Participaron siete especialistas en dermatología, cirugía dermatológica y dermatooncológica, un cirujano plástico y un oculoplástico. Los participantes enviaron los reportes de eventos adversos a partir del uso de rellenos de ácido hialurónico y el manejo que se les dio.

RESULTADOS: todos los participantes reportaron la ocurrencia de complicaciones y eventos adversos. Se obtuvieron 41 reportes de caso, de los cuales 21 correspondieron a eventos adversos inmediatos, 11 a EA tempranos y nueve a EA tardíos.

CONCLUSIONES: el uso de rellenos de ácido hialurónico es uno de los procedimientos de rejuvenecimiento facial de mayor uso en Latinoamérica y puede presentar eventos adversos. Es muy importante contar con médicos expertos que capaciten a otros especialistas en el mejor manejo de estos productos, para evitar complicaciones.

PALABRAS CLAVE: ácido hialurónico, rellenos, evento adverso, complicaciones, evento inmediato, evento temprano, evento tardío.

ABSTRACT

INTRODUCTION: the use of hyaluronic acid fillers, approved since 2004 by the American Society of Plastic Surgeons (ASPS), has significantly increased in recent years, becoming one of the most utilized procedures for facial rejuvenation in Latin America and Mexico. As with other cosmetic injectable procedures it is possible that complications or adverse events (AE) occur.

OBJECTIVE: to identify the possible complications and adverse events that may develop from the use of these agents, as well as how are they treated in Mexico.

METHODOLOGY: a questionnaire was prepared based on the Diagnosis and Treatment of Hyaluronic Acid Adverse Event: Latin American Expert Panel Consensus Recommendations. Seven dermatologist (dermatological surgeon-oncologist), one plastic surgeon and one oculoplastic surgeon participated. Therefore, this group of physicians shared (by answering a questionnaire), data about patients who developed complications or adverse events derived from the use of hyaluronic acid fillers, as well as the treatment they received.

RESULTS: all of the participants reported the occurrence of complications and adverse events. In this report, we show the results from the analysis of 41 case reports. Of these, 21 corresponded to immediate adverse events, 11 were early AE, and nine corresponded to late AE.

CONCLUSION: the use of hyaluronic acid fillers is one of the most frequent facial rejuvenation procedures in Latin America and it can present adverse events. It is crucially important to have expert physicians on the field, capable to train other physicians interested in the use of these products.

KEYWORDS: hyaluronic acid, fillers, adverse event, complications, immediate event, early event, late event.

CORRESPONDENCIA

Dra. Silvia Mora ■ consultorio@silviamora.com ■ Teléfono: 55 5211 6278
Chilpancingo 71-703, Col. Hipódromo, C.P. 06100, Ciudad de México

Introducción

Las técnicas no quirúrgicas con rellenos de ácido hialurónico para rejuvenecer o resolver aspectos faciales no armónicos brindan resultados seguros y eficaces. Éstas permiten la corrección de arrugas o líneas de expresión, así como de los déficits de volumen en respuesta a los cambios de la edad o algunas enfermedades.¹⁻⁴

La Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos (ASPS) introdujo en 2004 las inyecciones con ácido hialurónico y, desde entonces, su uso ha ido creciendo de una forma importante y acelerada. Por ejemplo, en el año 2018 la ASPS reportó que tan sólo en Estados Unidos se utilizaron rellenos faciales en 810 240 pacientes, lo que hace que este procedimiento no quirúrgico sea el segundo más frecuente después de la aplicación de la toxina botulínica.⁴⁻⁷

Para 2019 la aplicación de rellenos de ácido hialurónico se incrementó en 1% con respecto a 2018, manteniendo su continuo aumento. Otro dato interesante que aporta la ASPS es la tendencia en la población latina en Estados Unidos que recurre a estos procedimientos, sobre todo mujeres, pero es una práctica que también ya solicitan algunos hombres.⁸

En América Latina esto no es la excepción, ya que el uso de inyecciones de ácido hialurónico se encuentra entre los procedimientos mayormente utilizados para el rejuvenecimiento facial.^{5,9}

Las indicaciones autorizadas para el uso de ácido hialurónico se han incrementado desde su aprobación, han aparecido nuevas marcas, se cambiaron algunas de las técnicas de estratificación, e incluso ha aumentado el volumen de producto que se inyecta. En general estos productos presentan un buen perfil de seguridad y baja incidencia de eventos adversos.^{5,10,11}

Como en cualquier otro procedimiento cosmético inyectable, es probable que se presenten complicaciones, aun cuando lo realice un profesional con experiencia. Por esto, es deber del médico (cirujano plástico o dermatólogo) no sólo conocer y dominar las técnicas adecuadas para la aplicación de estos productos, sino también ser capaz de identificar las complicaciones o eventos adversos (EA) de manera temprana y manejarlos adecuadamente.^{3-7,12,13}

Algunas de las complicaciones reportadas incluyen: aparición de equimosis o hematomas, alteraciones de la coloración, edema persistente, abscesos, celulitis, nódulos no inflamatorios, granulomas por cuerpo extraño, cicatrices y necrosis tisular, entre otros.^{2-4,7,8,10,12-15}

Este análisis se llevó a cabo con el objetivo de conocer algunas de las complicaciones y eventos adversos que se presentan con mayor frecuencia derivados del uso o aplicación de rellenos con ácido hialurónico, así como el manejo y tratamiento que comúnmente se da a éstos.

Metodología

A partir de la reunión de un grupo de médicos especialistas expertos en el uso de rellenos de ácido hialurónico (AH), llevada a cabo en el mes de noviembre de 2019, se observó la importancia de identificar las posibles complicaciones y eventos adversos por el uso de estos agentes. Con base en lo anterior, se planteó la necesidad de conocer más a fondo el tipo de complicaciones y eventos adversos que se presentan con mayor frecuencia, así como la forma en que se abordan y tratan en nuestro país. Participaron siete especialistas en dermatología, cirugía dermatológica y dermatooncológica, un cirujano plástico y un oculoplástico.

Como un primer acercamiento a esta necesidad, se solicitó a los participantes de la reunión de expertos que recopilaran información sobre pacientes que hubieran presentado complicaciones o eventos adversos derivados del uso de rellenos de AH. La información o reporte de cada evento adverso se registró por medio de un cuestionario que incluyó información general como especialidad de los médicos, número de años utilizando rellenos de AH, cantidad promedio de jeringas utilizadas por sesión y también información específica de las complicaciones o eventos adversos presentados.

Los eventos adversos y complicaciones se dividieron o clasificaron según su tiempo de inicio y de acuerdo con las recomendaciones del Consenso del Panel de Especialistas de América Latina sobre el Diagnóstico y Tratamiento de Eventos Adversos por el Uso de Ácido Hialurónico,¹⁰ las cuales se indican en las tablas 1 y 2.

Se elaboró un cuestionario y se envió a los médicos participantes por medio de correo electrónico para que éstos lo completaran y lo devolvieran por la misma vía. Una vez recabados todos los cuestionarios, se procedió a la compilación y análisis de los datos obtenidos.

Resultados

El grupo de expertos estuvo conformado por siete dermatólogos, una cirujana plástica y una cirujana oftalmóloga-oculoplástica, todos ellos reconocidos en sus áreas como profesores y médicos expertos en la aplicación de ácido hialurónico y con práctica en instituciones privadas. Sesenta y siete por ciento de estos médicos expertos cuenta con más de 10 años de experiencia, y el 33% restante tiene al menos cinco años de experiencia en la aplicación de rellenos de ácido hialurónico. Más de la mitad de estos expertos (56%) aplica en promedio tres a cuatro jeringas por sesión, y el 44% restante aplica entre una y dos jeringas.

Todos los especialistas reportaron que han tenido algún evento adverso (EA), complicación o resultados no deseados después de la aplicación de los rellenos de áci-

Tabla 1. Clasificación de los eventos adversos relacionados con el uso de ácido hialurónico: posibles signos y síntomas³

INICIO INMEDIATO (ANTES DE 24 HORAS)	INICIO TEMPRANO (24 HORAS A 30 DÍAS)	INICIO TARDÍO (DESPUÉS DE 30 DÍAS)
<ul style="list-style-type: none"> Alteraciones en la coloración: eritema, equimosis, hematoma, cianosis, decoloración Nódulo Prurito Dolor grave Edema grave Alteraciones visuales Irregularidades Alteraciones neurológicas 	<ul style="list-style-type: none"> Alteraciones en la coloración: eritema, equimosis, hematoma, cianosis, efecto Tyndall Nódulo Cicatriz Dolor grave Eritema grave Linfadenopatía grave Irregularidades Úlcera con pústula y costra cutáneas Telangiectasia Alteraciones neurológicas 	<ul style="list-style-type: none"> Alteraciones de la coloración: eritema Hipercromía Nódulo Cicatriz Edema grave Telangiectasia Neovascularización

Tabla 2. Clasificación de los eventos adversos relacionados con el uso de ácido hialurónico: posibles diagnósticos³

INICIO INMEDIATO (ANTES DE 24 HORAS)	INICIO TEMPRANO (24 HORAS A 30 DÍAS)	INICIO TARDÍO (DESPUÉS DE 30 DÍAS)
<ul style="list-style-type: none"> Alteraciones vasculares: embolización, oclusión arterial Reacción alérgica Hematoma Sobrecorrección Equimosis Parestesia 	<ul style="list-style-type: none"> Alteraciones vasculares: isquemia, telangiectasia Alteraciones de la coloración: eritema persistente, equimosis, efecto Tyndall, hiperpigmentación postinflamatoria Alteraciones sistémicas: infección, inflamación Parestesia Cicatrices: hipertróficas, atróficas Irregularidades: sobrecorrección, infiltración, nódulos 	<ul style="list-style-type: none"> Alteraciones vasculares: telangiectasia Alteraciones de la coloración: hiperpigmentación postinflamatoria, eritema persistente Cicatriz: atrófica, queloide Irregularidades: nódulos, edema tardío

do hialurónico; todos ellos atendieron y resolvieron los casos de EA sin que se requiriera la intervención de otros médicos especialistas.

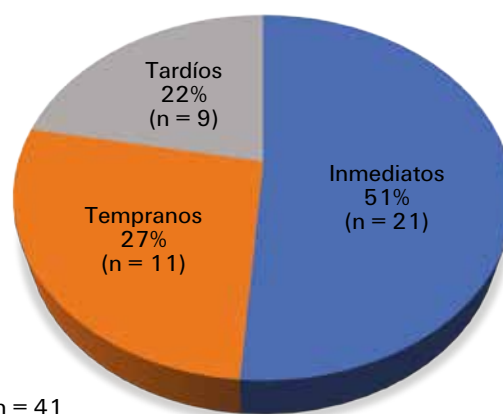
En total se recabaron los datos correspondientes a 41 reportes de evento adverso, los cuales se clasificaron de acuerdo con el Consenso del Panel de Especialistas de América Latina sobre el Diagnóstico y Tratamiento de Eventos Adversos por el Uso de Ácido Hialurónico.¹⁰

De los 41 reportes de evento adverso, 21 casos (51%) correspondieron a EA de aparición inmediata (presentación de una a 24 horas), 11 casos (27%) fueron de aparición temprana (de 24 horas a 30 días) y nueve casos (22%) fueron de aparición tardía (más de 30 días), como se muestra en la gráfica 1.

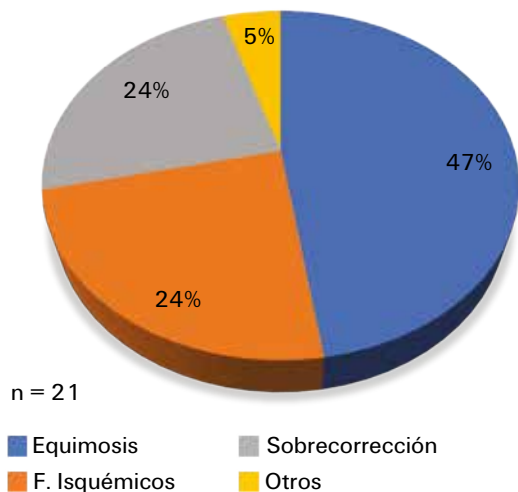
Eventos adversos inmediatos (aparición de una a 24 horas)

En total se presentaron 21 (51%) casos o reportes de eventos adversos de aparición inmediata (gráfica 2), los cuales correspondieron a lo siguiente:

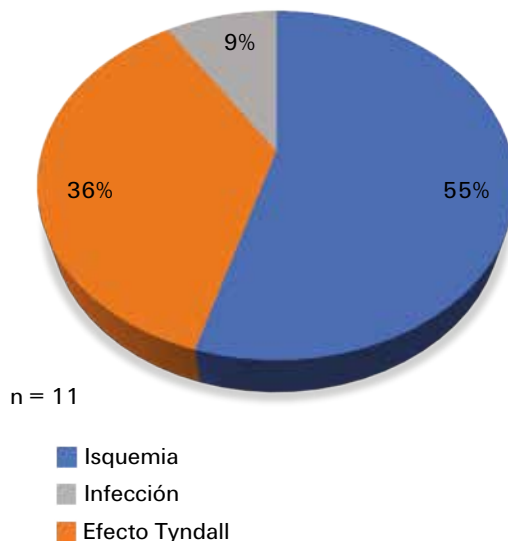
- Equimosis: se presentaron 10 casos (47.6%), los cuales se manejaron con diferentes medidas, esto es, con frío local cinco casos (50%); con vitamina K tópica tres ca-



Gráfica 1. Eventos adversos de acuerdo con el tiempo de aparición.



Gráfica 2. Eventos adversos inmediatos.



Gráfica 3. Eventos adversos tempranos.

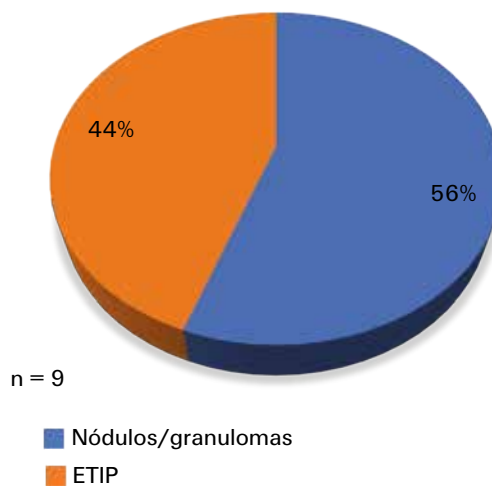
tos (30%) y el resto con hemostasia por compresión, árnica tópica y ribotripsina. Todos los casos tuvieron resolución satisfactoria total.

- Fenómenos isquémicos: se presentaron cinco casos (23.8%), de éstos cuatro se trataron con hialuronidasa (80%), y uno con calor local (20%). Dos casos recibieron además tratamiento con serratiopeptidasa y radiofrecuencia. En el 80% de estos casos el seguimiento fue a las 24 horas, a los siete días y después entre tres y ocho semanas. Un caso (20%) no tuvo seguimiento. Todos los casos se resolvieron totalmente sin dejar secuelas permanentes.
- Sobrecorrección: se reportaron cinco casos (23.8%), los cuales recibieron tratamiento con hialuronidasa. Se informó una respuesta satisfactoria en la totalidad de los casos. A 80% de éstos se le dio seguimiento de una a 12 semanas. No se reportaron secuelas permanentes.
- Otros (dolor neuropático): se encontró un caso (4.7%) que fue tratado con la administración del neuromodulador pregabalina y con cistidín-5' monofosfato + cistidín-5' trifosfato. Recibió seguimiento durante ocho semanas y presentó resolución total sin dejar secuelas permanentes.

Eventos adversos de inicio temprano (aparición de 24 horas a 30 días)

En total se presentaron 11 (27%) casos o reportes de eventos adversos de inicio temprano (gráfica 3), que correspondieron a lo siguiente:

- Isquemia: se presentaron seis casos (54.5%), todos fueron manejados mediante la aplicación de hialuro-



Gráfica 4. Eventos adversos tardíos.

nidasa; tres casos requirieron una sesión, en dos fueron necesarias dos sesiones y en un caso fueron tres sesiones de aplicación de hialuronidasa. Tres de estos casos recibieron tratamiento asociado, uno con ácido acetilsalicílico, uno con esteroides IM y uno con antibiótico. En cuatro casos se dio seguimiento (66.6%) en un tiempo que varió desde siete días hasta seis meses.

- Efecto Tyndall: se reportaron cuatro casos (36.4%), tres de éstos fueron tratados con hialuronidasa inyectable, de una a dos aplicaciones, con un mes de intervalo. Uno de los casos recibió tratamiento con hialuronidasa tópica que además se asoció con radiofrecuencia. El seguimiento fue de cuatro a ocho semanas, y en todos

los casos la respuesta al tratamiento fue satisfactoria y sin presentar secuelas permanentes.

- Infecciones: se presentó un caso (9%) al cual se le administró antibiótico (cefalexina 500 mg cada ocho horas durante siete días) y sólo se le aplicó una dosis de hialuronidasa, se le dio seguimiento por cuatro semanas, tras las cuales tuvo resolución completa y sin secuelas permanentes.

Eventos adversos de inicio tardío (aparición posterior a los 30 días)

En total se presentaron nueve (22%) casos o reportes de eventos adversos de inicio tardío (gráfica 4), los cuales correspondieron a:

- Nodulaciones/granulomas: fueron cinco casos (55,5%) y todos recibieron un manejo combinado, los agentes empleados fueron hialuronidasa, triamcinolona, prednisona, betametasona/loratadina VO, antibióticos y colagenasa. A los cinco se les dio seguimiento, aunque el rango de tiempo fue muy variable: desde una semana hasta un año. Tres casos presentaron una resolución total y sin secuelas y en los otros dos se reportó persistencia de la nodulación después de un año de seguimiento.
- Edema tardío intermitente persistente (ETIP): se presentaron cuatro casos (44,5%) que recibieron diferentes tratamientos con uno o más de los siguientes agentes: antibióticos (dos casos), antihistamínicos (un caso), hialuronidasa (tres casos), esteroides (un caso) y radiofrecuencia (un caso). Todos recibieron seguimiento en un rango que osciló entre cuatro semanas y un año. Tres de estos casos resolvieron totalmente y uno continuó presentando eventos de ETIP a un año de la aplicación del ácido hialurónico.

Discusión

La tendencia creciente de emplear procedimientos mínimamente invasivos en los últimos años ha ocasionado que los médicos especialistas los utilicen cada vez más.^{5,8,12}

Los rellenos de ácido hialurónico son, de acuerdo con la Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos (ASPS), el segundo procedimiento más frecuentemente utilizado, y año con año aumenta no sólo su empleo sino también el volumen aplicado en cada paciente, lo que genera, en consecuencia, un incremento de las complicaciones reportadas en la literatura médica.^{5-8,16,17}

En este trabajo se buscó documentar la experiencia de especialistas expertos en el tema y que además se encuentran en la posición de ser entrenadores en las técnicas de aplicación de rellenos de AH.

Todos los participantes reportaron la ocurrencia de complicaciones. En los correspondientes a eventos adversos de inicio inmediato (51%) se debe resaltar que los fenómenos isquémicos se resolvieron de manera satisfactoria con el empleo de hialuronidasa, y un efecto poco mencionado en la literatura pero que debemos tener presente (pues comúnmente los médicos solemos pensar más en complicaciones vasculares) es el dolor neuropático; en nuestro grupo de eventos adversos se encontró el reporte de un caso, en el cual la recuperación fue de ocho semanas, lo que quizá se debió a la lesión traumática directa de la terminación nerviosa. Todos los casos se resolvieron sin EA persistentes.

Con respecto a los eventos adversos tempranos (27%), el más frecuente fue el fenómeno isquémico, que correspondió a 55%; este evento se manejó exitosamente con hialuronidasa, al igual que los que presentaron efecto Tyndall. Ningún caso presentó complicaciones.

Finalmente, en relación con los eventos adversos tardíos, sólo observamos dos tipos: los nódulos o granulomas (56%) y el edema tardío intermitente persistente (ETIP) en el 44% restante. Esta última complicación o evento adverso se ha mencionado cada vez más en la literatura e igual se observa en la práctica diaria, por lo que toma una gran relevancia hacer un interrogatorio exhaustivo a los pacientes a tratar.

Cabe mencionar que en el cuestionario se incluyó una pregunta abierta sobre el empleo de la hialuronidasa, aquí es importante hacer notar que en ninguno de los casos se encontraron semejanzas ni coincidencias con respecto a las diluciones, dosis aplicadas, ni periodicidad en su administración, lo que pone de manifiesto la necesidad de guías, lineamientos o esquemas de tratamiento estandarizados sobre este tema en particular.

Conclusión

En México no hay reportes de especialistas acerca de su experiencia en el manejo de complicaciones debidas al uso de inyecciones de ácido hialurónico. La necesidad de compilar estas experiencias de acuerdo con las técnicas empleadas y con los recursos con que contamos en México para tratarlas debe ser uno de los temas prioritarios a trabajar. Esta muestra del grupo de expertos en la aplicación de rellenos de ácido hialurónico, con experiencia y capacitación en anatomía, técnica y manejo de efectos adversos y donde el 100% de ellos los presentó, nos hace reflexionar sobre la importancia en la formación de todo aquel especialista que desee agregar estas técnicas a su práctica médica. La curva de aprendizaje es lenta y compleja, por lo que la responsabilidad de quienes forman

en buenas prácticas de aplicación y el compromiso de los médicos interesados en buscar una capacitación seria, es fundamental para que se minimicen las complicaciones en esta área y nuestros pacientes reciban el mayor beneficio.

Conflicto de intereses

La reunión que permitió la elaboración de este trabajo fue convocada por Allergan.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Society of Plastic Surgeons, Plastic Surgery Statistics Report 2019. Disponible en: <https://www.plasticsurgery.org/documents/News/Statistics/2019/plastic-surgery-statistics-full-report-2019.pdf>.
2. Asz-Sigall D, Iñigo K, Ortega M, Vega M, Arenas R y Tosti A, Alopecia secondary to hyaluronic acid embolization: trichoscopic findings, *Skin Appendage Disord* 2019; 5(6):396-400.
3. Jiménez F, Hernández H y López K, Necrosis facial por aplicación de material de relleno. Un caso manejado con apósitos y fibroblastos cultivados, *Dermatología CMQ* 2018; 16(3):222-6.
4. Aguilar A, García P, Rebollo N, Segura G y Ruiz J, Revisión de materiales de relleno, *Dermatología CMQ* 2015; 13(1):54-64.
5. Signorini M, Liew S, Sundaram H, De Boule K, Goodman G, Monheit G *et al*, Global aesthetics consensus: avoidance and management of complications from hyaluronic acid fillers, evidence and opinion-based review and consensus recommendations, *Plast Reconstr Surg* 2016; 137:961-71.
6. Hernández A y Santana N, Enfermedad autoinmunitaria autoinflamatoria inducida por ácido hialurónico: ¿es acaso posible?, *Dermatol Rev Mex* 2020; 64(6):775-7.
7. Alcalá D y Martínez E, Rinomodelación con rellenos inyectables, *Dermatología CMQ* 2017; 15(1):55-8.
8. Plastic Surgery Statistics Report, ASPs National Clearinghouse of Plastic Surgery Procedural Statistics, 2019.
9. Vélez E, Cuenca J, Ramos G y Ramos K, Seguridad en la aplicación de rellenos faciales. Medicina basada en evidencia, *Cirugía Plástica* 2019; 29(1):67-77.
10. Almeida A, Banegas R, Boggio R, Bravo B, Braz A, Casabona G *et al*, Diagnóstico e tratamiento: dos eventos adversos do ácido hialurônico: recomendações de consenso do painel de especialistas da América Latina, *Surg Cosmet Dermatol* 2017; 9(3):204-13.
11. Castro M y Muñoz J, Evaluación de ácido hialurónico y coctel enzimático en cicatrices. Estudio multicéntrico, *Dermatología CMQ* 2020; 18(2):84-92.
12. Heydenrych I, Kapoor K, De Boule K, Goodman G, Swift A, Kumar M *et al*, A 10-point plan for avoiding hyaluronic acid dermal filler-related complications during facial aesthetic procedures and algorithms for management, *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2018; 11:603-11.
13. Alcalá D y Martínez E, Rellenos faciales: efectos adversos, *Dermatología CMQ* 2013; 11(1):1-7.
14. Kenneth D, Dermal fillers and neurotoxins. En *The unfavorable result in plastic surgery*, Stuttgart, Thieme Editors, 2018, p. 145.
15. Goodman G, An interesting reaction to a high and low-molecular weight combination hyaluronic acid, *Dermatol Surg* 2015; 41(suppl. 4):s164-6.
16. Turkmani M, De Boule K y Phillip W, Delayed hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler following influenza-like illness, *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2019; 12:277-83.
17. Urdiales F, Escoda N, Figueiredo V, Lajo J, Mira M, Moreno A *et al*, Treatment of soft tissue filler complications: Expert Consensus Recommendations, *Aesth Plast Surg* 2018; 42: 498-510.