

Implantes cosméticos en Dermatología: características y efectos adversos

Injectable soft tissue fillers in Dermatology: characteristics and adverse reactions

AM.^a Molina-Ruiz, L. Requena

Servicio de Dermatología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

Correspondencia:

Ana María Molina Ruiz

e-mail: anamaria.molinaruiz@gmail.com

Resumen

En este artículo se exponen los materiales de relleno más frecuentemente empleados en dermocosmética, los efectos secundarios más frecuentes, así como las características histopatológicas y ecográficas que permiten reconocer el tipo de relleno que se ha empleado.

Los materiales de relleno son utilizados como tratamiento cosmético destinado al aumento de tejidos blandos. Todos los materiales de relleno pueden producir reacciones adversas. En función de su duración en los tejidos, se clasifican en reabsorbibles y permanentes. Las sustancias reabsorbibles pueden generar efectos adversos graves pero suelen desaparecer de forma espontánea en pocos meses. Sin embargo, los materiales semipermanentes y los permanentes pueden producir complicaciones graves irreversibles o con escasa tendencia a la mejoría. Estos efectos adversos pueden aparecer años después del tratamiento, cuando muchos pacientes no recuerdan qué producto se usó y cuando las opciones terapéuticas suelen ser escasas y poco efectivas.

(AM.^a Molina-Ruiz, L. Requena.Implantes cosméticos en Dermatología: características y efectos adversos. Med Cutan Iber Lat Am 2012;40(5):131-146)

Palabras clave: Productos de relleno, reacciones adversas, colágeno, ácido hialurónico, dextranómeros, ácido poliláctico, hidroxiapatita cálcica, parafina, silicona, polivinilpirrolidona, polimetilmetacrilato, poliacrilamida, polialquilamida, polivinilhidróxido, histopatología, ecografía cutánea.

Summary

In this paper we review the most frequently used soft tissue fillers, their most common side effects as well as the characteristic histopathologic findings and cutaneous sonography patterns that allow the identification of the injected filler agent. Fillers are commonly used to counteract the effects of ageing, characterized as reshaping of soft tissues and body features. All of them may induce adverse reactions.

Quickly biodegradable or resorbable agents may induce severe complications, but they will normally disappear spontaneously in a few months. Slowly biodegradable or nonresorbable fillers may give rise to severe reactions that show little or no tendency to spontaneous improvement. They may appear several years after the injection, when the patient does not remember which product was injected, and treatment is often insufficient.

Key words: *Fillers, adverse reactions, collagen, hyaluronic acid, dextranomers, poly-L-lactic acid, calcium hydroxylapatite, paraffin, silicone, polyvinylpyrrolidone, polymethylmethacrylate, polyacrylamide, polyalkylimide, polyvinylhydroxide, histopathology, dermatologic sonography.*

La pérdida de volumen y elasticidad de la cara es uno de los signos de envejecimiento cutáneo más importantes y frecuentes. En los últimos años ha aumentado la demanda de intervenciones estéticas con sustancias de relleno inyectables, debido al creciente interés de la población en mantener una imagen juvenil. Las inyecciones con materiales de relleno se usan frecuentemente para el tratamiento de arrugas, el aumento de partes blandas y para la corrección de cicatrices y todo tipo de defectos cutáneos. Estos materiales

buscan reponer elementos de la matriz extracelular del tejido conectivo, que durante el proceso de envejecimiento se va perdiendo o modificando. Se utilizan materiales con propiedades similares a la matriz extracelular, que tengan un comportamiento estable durante largo tiempo, manteniendo así la corrección que se realiza[1].

El material de relleno idóneo no sólo debe ofrecer buenos resultados estéticos y de larga duración sino que debe aunar las siguientes características: debería ser biocompati-

ble con el área de implantación, inducir mínima reacción a cuerpo extraño, permanecer estable en el lugar implantado, mantener su volumen y no hacer prominencia en la piel, no migrar a distancia y no ser fagocitado[2, 3]. Sin embargo, aunque los materiales disponibles son numerosos y variados, todavía no existe ninguno que sea completamente seguro porque todos pueden producir efectos adversos. Quizá por ello, y a pesar de la relativa seguridad de la técnica y de los materiales, el número de efectos adversos publicados aumenta cada año[4]. Los agentes que son degradados en meses, como el colágeno, al ácido hialurónico (AH) y el gel de agarosa, pueden provocar efectos graves, pero suelen desaparecer de forma espontánea en un periodo variable de tiempo. Todos los otros materiales de relleno pueden producir complicaciones con escasa tendencia a la mejoría espontánea. Estos efectos pueden aparecer muchos años después del tratamiento y, en ocasiones, la extirpación del material inyectado es la única posibilidad terapéutica, occasionando un resultado cosmético peor que el que se intentó corregir inicialmente[5].

Las reacciones adversas por materiales de relleno cosmético se pueden dividir en inmediatas (0-2 días), tempranas (menos de 14 días), y tardías (pasados 14 días). Las reacciones adversas inmediatas son frecuentes pero en su mayor parte transitorias y banales, e incluyen dolor, prurito, hematomas e inflamación, entre otras. Los efectos adversos tempranos más frecuentes son las infecciones y el eczema. Los efectos secundarios tardíos pueden aparecer meses o años tras la infiltración, e incluyen infecciones, reacciones granulomatosas y migración.

En este artículo revisamos los distintos tipos de rellenos cutáneos empleados con mayor frecuencia en dermocosmética, así como los principales efectos secundarios que generan. Se presta especial atención a las características histopatológicas que permiten la identificación del material de relleno empleado. En casos de problemas médico-legales, el estudio histopatológico es la técnica más útil para demostrar la relación entre el material de relleno y el efecto adverso cutáneo, ya que cada material tiene unas características histopatológicas diferentes. Esto es especialmente importante cuando los efectos adversos aparecen muchos años después del tratamiento o cuando los pacientes no han sido correctamente informados sobre el material empleado y sus posibles efectos secundarios.

Recientemente, algunos autores han introducido la aplicación de la ecografía cutánea a la dermatología estética[6, 7]. Esta técnica resulta especialmente útil en la valoración de rellenos subcutáneos, en la evaluación del envejecimiento cutáneo y su tratamiento, así como en la guía de las punciones de implantes cosméticos y toxina botulínica. Los

productos de relleno inyectables en dermocosmética presentan una serie de patrones ecográficos que nos permiten determinar que tipo de implante tiene el paciente y su localización. La ecografía cutánea es también de utilidad en el caso de complicaciones del implante como granulomas o migración.

La tabla 1 muestra los materiales de relleno más frecuentemente utilizados. Han sido clasificados en dos categorías principales según el tiempo de duración: semipermanentes o reabsorbibles, y permanentes o no reabsorbibles. También se ha incluido el nombre comercial del material de relleno para facilitar la identificación del agente causante de la reacción adversa.

Productos de relleno no permanentes o reabsorbibles

Entre los diferentes productos de relleno no permanentes (duración de meses o años, normalmente inferior a 6-12 meses) destacan los que son reabsorbibles en meses, como el colágeno y el AH; y los que tardan años en reabsorberse como las combinaciones de AH con micropartículas de dextransómero, el ácido poliláctico (APLL) o la hidroxiapatita calcica (HC).

Colágeno

Aunque existen numerosos tipos de colágeno para relleno cosmético, se pueden clasificar esencialmente en dos, el colágeno de origen bovino y el de origen humano. La duración del efecto de una inyección de colágeno bovino (CB) es normalmente menor de 6 meses, pero puede variar dependiendo del tipo de colágeno empleado, la cantidad inyectada, el estrés mecánico inducido en el área tratada, la localización y la respuesta individual de cada paciente[8].

Indicaciones

Inicialmente, este material se inyectaba en la dermis y en el tejido subcutáneo para corregir cicatrices atróficas de acné y lipoatrofias[9], pero poco después se empezó a usar para el tratamiento de arrugas o para aumento de volumen de partes blandas, especialmente de labios[10].

Tipos de colágeno

Colágeno bovino

Este material de relleno es un preparado de origen bovino, aprobado por la FDA en 1981, en el que se han eliminado,

Tabla 1. Materiales de relleno en dermocosmética.

Categoría	Composición química	Nombre comercial
Reabsorbibles		
En meses	Colágeno bovino Colágeno de origen humano Ácido hialurónico	Zyderm,® Zyplast® Autologen,® Cosmoderm,® Cosmoplast,® Cymetra® Hylaform,® Restylane,® Juvederm,® Perlane,® Macrolane®
En años	Alginato reticulado en solución Ringer lactato Ácido hialurónico + micropartículas de dexanómero Microesferas de ácido poliláctico + carboximetilcelulosa sódica, manitol apirógeno, agua estéril Hidroxiapatita cálcica + carboximetilcelulosa y glicerina	Novabel® Matridex,® Reviderm intra® Sculptra,® New Fill® Radiance,® Radiesse®
Permanentas	Parafina Silicona líquida Gel de silicona Elastómeros de silicona +polivinilpirrolidona Microesferas de polivinilmetacrilato y colágeno bovino Hidroxietilmetacrilato/fragmentos de etilmetacrilato y ácido hialurónico Dermalive,® Dermadeep® Hidrogel de poliacrilamida Gel de polialquilamida Microesferas de polivinilhidróxido + gel de poliacrilamida	Silikon 1000,® Silskin® MDX 4-4011,® Dow Corning® Bioplastique® Artecoll,® Arteplast,® Artefill® Aquamid,® Interfall,® OutLine,® Royamid,® Formacryl,® Argiform,® Amazing gel,® Bio-Formacryl,® Kosmogel® Bio-Alcamid® Evolution®

mediante un procedimiento químico, los dos extremos de las cadenas proteicas. Estos extremos son los responsables de la mayor parte de las reacciones alérgicas que podría producir la inyección de la proteína inalterada. Su eliminación permite inyectarla con un riesgo muy reducido de reacciones alérgicas. Sin embargo, al tratarse de una proteína extraña al organismo, puede inducir hasta un 4% de reacciones alérgicas por lo que es obligatorio la realización de tests de alergia dobles previos a su inyección[11]. Zyderm® fue el primer CB introducido en el mercado como material de relleno y se compone de una solución salina fosfatada de 35 mg/ dl de colágeno con 0.3% de lidocaína. Despues de Zyderm® I, llegaron Zyderm® II y Zyplast®. Zyderm® II es una concentración de 65 mg/mL de colágeno con 0,3% de lidocaína y Zyplast® se caracteriza por dar un efecto de mayor duración, al generar enlaces entre las fibras de colágeno con glutaraldehído. El Zyplast® es más resistente a la degradación proteolítica y menos inmunógeno[12]. Además, el Zyplast® tiene menor viscosidad que Zyderm® I y Zyderm® II y lo hace más útil para defectos profundos.

Colágeno humano

En 2004 se empezaron a comercializar los colágenos de origen humano, obtenidos a partir de cultivos celulares. Estos colágenos humanos (CHs) se pueden implantar sin necesidad de realizar pruebas cutáneas de alergia, lo que hace más cómodo su uso, ya que permite inyectarlos el mismo día de la consulta inicial, pero son más caros que el colágeno de origen animal. Los CHs incluyen a su vez tres subtipos: el CH sintético, el procedente de cadáver humano y los obtenidos a partir de fibroblastos del propio paciente. El CH sintético se obtiene a partir de cultivos de fibroblastos y es sometido a rigurosos controles para minimizar la transmisión de infecciones. Existen 3 tipos de CH sintético, el Cosmoderm® I, que contiene 35 mg/cc de CH en una solución salina fosfatada y 0,3% de lidocaína, Cosmoderm® II, que contiene aproximadamente el doble de concentración de colágeno que Cosmoderm® I, y Cosmoplast®, que tiene los mismos componentes de Cosmoderm® I, pero tiene la propiedad de unirse al glutaraldehído, haciéndolo más resistente a la degradación y permitiendo una colocación más profunda del implante[13, 14].

El colágeno obtenido de cadáver humano se comercializa con el nombre de Cymetra®. El colágeno obtenido de la piel del propio paciente es el Autologen®, que consiste en un material inyectable de tejido autólogo humano compuesto por fibras de colágeno del propio paciente[15, 16].

Histopatología

Histopatológicamente, el CB se puede diferenciar del CH porque las bandas de CB son mucho más gruesas y tienen una apariencia homogénea, prácticamente sin espacios entre ellas y con menos fibroblastos[17]. La tinción con hierro coloidal indica que esos fibroblastos segregan glicosaminoglicanos entre las fibrillas del implante[18]. Además, el CH es birrefringente bajo la luz polarizada y se tiñe verde con la tinción de tricrómico de Masson, mientras que el CB no es refráctil bajo la luz polarizada y se tiñe con un color gris-violeta pálido con dicha tinción[17-19].

Efectos adversos

Entre los efectos adversos debidos al colágeno inyectado destacan las reacciones alérgicas al de origen bovino que ya hemos citado. Éstas aparecen en un 3-4% de los pacientes y se pueden predecir realizando un test previo (inyección de 0.1 ml de colágeno en el antebrazo del paciente) que desarrollará en los casos positivos eritema y edema que aparecen a las 48 o 72 horas de la inyección[20]. Algunos autores, recomiendan un segundo test cutáneo a las 2 o 4 semanas después de un test negativo, porque un 2% de los pacientes desarrollan hipersensibilidad retardada después de una exposición repetida a pesar de la ausencia de respuesta inicial[21]. Otras reacciones adversas del CB incluyen formación de granulomas a cuerpo extraño (8) (Figura 1), granuloma en empalizada similar al del granuloma anular en el punto de inyección[22], formación de quistes o abscesos, e incluso casos raros con paniculitis granulomatosa de tipo sarcoideo[23]. Otros efectos secundarios más raros incluyen hematomas, reactivación de infección herpética, infecciones bacterianas y necrosis localizada. También se han descrito casos de pérdida de visión uni o bilateral después de la inyección de CB, probablemente secundaria a una oclusión de la arteria retiniana[24]. También se han descrito otras complicaciones muy infrecuentes tras la inyección de este material como síntomas de tipo gripal, parestesias, dificultad respiratoria y shock anafiláctico grave[25].

En lo que se refiere a los implantes de colágeno de origen humano, se han descrito reacciones adversas locales como equimosis, eritema e inflamación en el área inyectada. Existen muy pocos casos descritos de reacciones granulo-

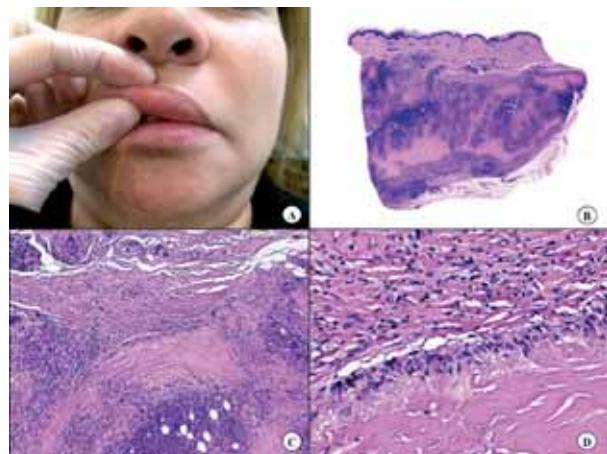


Figura 1. Granuloma por colágeno bovino. A) Reacción granulomatosa tras la infiltración de colágeno bovino en los labios. B) Imagen panorámica en la que se observan granulomas en empalizada en dermis reticular y tejido subcutáneo. C) Mayor aumento mostrando granulomas en empalizada. D) A gran aumento se observa el colágeno bovino en el centro de los granulomas (H-E, B x 10, C x 200, D x 400).

matosas locales en las zonas de inyección o donde se han realizado los test cutáneos mediante la inyección de colágeno humano acelular[26]. Las reacciones de hipersensibilidad se asocian con anticuerpos contra el CB, que no producen reacciones cruzadas con el CH. Las reacciones alérgicas al CB, pueden tratarse con corticoides tópicos, intralesionales o con un curso breve de corticoides sistémicos. También existen casos descritos con respuesta favorable a ciclosporina oral y tacrolimus tópico[27, 28].

Ácido hialurónico

El AH es un polisacárido que pertenece al grupo de los glicosaminoglicanos y forma parte de la matriz extracelular de la dermis normal. Su estructura química es uniforme en todas las especies por lo que su potencial inmunógeno es mínimo. Tiene función mecánica y de transporte y confiere volumen a la piel (las moléculas de AH se unen al agua y crean volumen). El AH aumenta la firmeza y el espesor de la piel. Numerosos trabajos demuestran que además estimula la formación de colágeno nuevo por parte de los fibroblastos, lo que conduce a una reestructuración de la piel[29]. El AH es probablemente el relleno reabsorbible más empleado en la actualidad. Sus ventajas con respecto al colágeno son que no requiere conservación en nevera, no precisa sobreconservación, no es obligatorio hacer un test de alergia previo y su duración en los tejidos prácticamente duplica la del colágeno, ya que persiste una media de 6 meses.

Indicaciones

El AH está indicado para su inyección en labios, pliegues nasolabiales, glabella, mejillas, surco lacrimonasal, frente, mandíbula, orejas, nariz e incluso como relleno en zonas extrafaciales como manos, mamas o glúteos. Se trata de un material muy versátil con gran número de aplicaciones además del relleno de arrugas y cicatrices, como la corrección de deformidades y asimetrías, el tensado de la piel y la restauración del "hidrobalance" o equilibrio hídrico de la piel[30].

Tipos de ácido hialurónico

Existen dos fuentes para la producción industrial del AH que se utiliza como material de relleno: un AH animal producido a partir de la cresta de gallo (Hylaform®) y un AH no animal producido por la fermentación bacteriana de cepas específicas de estreptococos (Restylane®, Juviderm®, Perlane®, Macrolane®).

Histopatología

El AH se tiñe positivamente azul alcián a un pH de 2.5 y no es birrefringente bajo la luz polarizada[31]. Existen casos raros de reacciones de hipersensibilidad retardada al AH inyectado con fines estéticos. En tales casos la biopsia demuestra una reacción granulomatosa a cuerpo extraño en la dermis con abundantes células gigantes multinucleadas que rodean un material amorfó y basófilo, que corresponde al AH inyectado[32] (Figura 2). También se puede encontrar

pequeñas cantidades de AH dentro de las células gigantes multinucleadas.

Pruebas de imagen

En la exploración con ultrasonidos, los depósitos de AH puro inyectados en piel humana se observan como estructuras redondeadas anecóicas, ecográficamente similares a quistes pero sin revestimiento de epitelio ni restos de detritus en el interior, que se denominan "seudoquistes"[7]. Cuando el AH ha sido mezclado con lidocaína para su inyección, se observan ecos internos o detritus dentro de los "seudoquistes".

Efectos adversos

El AH no tiene especificidad por ningún órgano o especie, por tanto, en teoría, no existe riesgo de desarrollar reacciones alérgicas si un AH exógeno es inyectado en la piel. En consecuencia, no se necesitan test cutáneos previos a la inyección del AH porque es biodegradable. De hecho, pese a que se utiliza con mucha frecuencia con fines cosméticos, existen muy pocos casos descritos de reacciones de hipersensibilidad secundarias a la inyección de este tipo de relleno en la piel (5). Micheels describió la presencia de anticuerpos circulantes frente a AH en pacientes que habían recibido varias inyecciones con este material[33], pero estos hallazgos no han podido confirmarse por otros autores[34]. Además, los pocos casos descritos de reacciones de hipersensibilidad por este material de relleno podrían deberse a impurezas procedentes de la fermentación bacteriana, como la presencia de DNA, más que por el AH propiamente dicho[35]. Las inyecciones intralesionales con hialuronidasa son el tratamiento de elección para revertir estas reacciones de hipersensibilidad locales[36]. Las reacciones sistémicas de hipersensibilidad secundarias a inyecciones con AH son incluso más raras que los efectos secundarios locales[37]. Sin embargo, se observan con frecuencia otro tipo de reacciones locales no alérgicas en las áreas tratadas, como dolor, inflamación y formación de pequeños hematomas. Todos estos efectos suelen desaparecer en pocos días y normalmente no necesitan tratamiento. Se ha sugerido que la razón de que el AH cause más inflamación y formación de hematomas que otros materiales de relleno se debe al efecto anticoagulante del AH, que posee una estructura similar a la heparina[38]. Otras reacciones adversas más raras incluyen reactivación de infecciones herpéticas, infecciones bacterianas, abscesos asépticos, escleromixedema generalizado, cicatrices sarcoideas, sarcoidosis sistémica inducida por interferón en pacientes con hepatitis C crónica, necrosis y lesiones

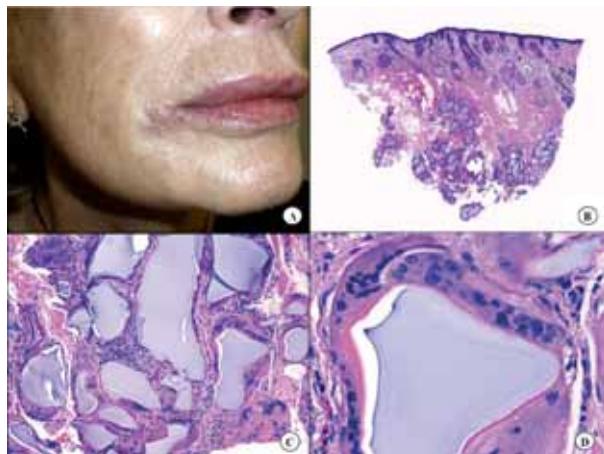


Figura 2. Granuloma por ácido hialurónico. A) Reacción granulomatosa tras la inyección de ácido hialurónico en comisura labial derecha. B) Imagen panorámica en la que se observa un material basófilo en diferentes niveles de la dermis. C) A mayor aumento se observa el material basófilo rodeado de histiocitos y células gigantes multinucleadas. D) Detalle del ácido hialurónico (H-E, B x 10, C x 200, D x 400).

livedoides tras una embolización arterial accidental, e infección por *Mycobacterium chelonae*[39-41].

Ácido hialurónico + micropartículas de dextranómero

Es un material de relleno bastante reciente, empleado desde 2004 con fines cosméticos. Es una suspensión de un gel reabsorbible compuesto por una mezcla de AH no animal y microesferas de dextranómero (Matrixdex[®], Revidermintra[®]). Su duración se estima en uno o dos años, que es el tiempo que tardan en degradarse las esferas de dextranómeros en azúcares. El AH desaparece antes, en una media de 6 meses. Su efecto, además de por el volumen intrínseco obtenido, se debe también a una inducción indirecta de síntesis de colágeno.

Indicaciones

Se utiliza para el tratamiento cosmético de líneas faciales, arrugas y para aumento de labios.

Efectos adversos

Sólo existe un caso publicado de reacción granulomatosa por Matrixdex[®], en la mejilla de una mujer a las 4 semanas de la inyección[42]. La biopsia mostró un granuloma supurativo en torno a un material extraño representado por el AH, a modo de pequeños restos fibrilares amorfos gris azulados, y las microesferas de dextranómeros que aparecían como cuerpos esféricos densos de color azul muy oscuro casi negro y algunas de ellas, ya iniciando su degradación, consistían en bandas densas amorfas con las mismas características tintoriales que las esferas. Los nódulos se resolvieron en unos 6 meses con incisión, drenaje y antibióticos por vía oral.

Alginato reticulado en solución ringer lactato

Se han descrito cincocasos de reacciones granulomatosas a un nuevo material de relleno consistente en alginato reticulado suspendido en una solución de Ringer lactato (Novabel[®]), cuando se ha inyectado en pliegue nasoyugal (corrección de la deformidad de caída de lágrima) y dorso de manos[43, 44]. La ecografía cutánea demostró estructuras subcutáneas hipoecogénicas. Histopatológicamente, la reacción granulomatosa se localizaba en dermis profunda y tejido subcutáneo. Mostraba numerosos histiocitos y células gigantes multinucleadas en torno a un material exógeno no birrefringente con luz polarizada consistente en depósitos basófilos de tamaños y formas

variadas. Estas partículas de Novabel[®] mostraban positividad de con azul alcíán PAS (periodic acid-Schiff), y se teñían intensamente con azul de toluidina.

Ácido poliláctico

El APLL, (Sculptra[®], New Fill[®]), es un polímero sintético biocompatible y biodegradable de la familia de los alfa-hidroxíacidos. Es un material muy similar al utilizado en ciertas suturas reabsorbibles (Vicril[®]). El polvo se reconstituye antes de su uso con agua destilada para obtener una suspensión inyectable en la dermis. En modelos animales, este polímero sintético parece que estimula la actividad y la proliferación de los fibroblastos dérmicos con la subsecuente producción de colágeno[45]. El APLL se degrada gradualmente mediante hidrólisis no enzimática en agua y dióxido de carbono en un tiempo que varía entre los 9 y los 24 meses después de la inyección, pero el colágeno neoformado permanece y el efecto cosmético se nota durante más de 24 meses[46].

Indicaciones

Aunque se introdujo para corregir la lipoatrofia facial inducida por el tratamiento anti-retroviral en pacientes infectados por el VIH, actualmente está muy de moda en dermocosmética y generalmente se inyecta para aumento de volumen y remodelación del rostro. También se emplea en el relleno del dorso de las manos y como tensor en zonas corporales específicas. No está indicado en la mucosa de los labios[30]. Debe inyectarse en la dermis reticular profunda y en el tejido subcutáneo.

Histopatología

El aspecto de este material es histológicamente muy similar al de los restos de una sutura intradérmica de Vicril[®], y al igual que esta, las partículas de NewFill[®] son birrefringentes con luz polarizada. Las biopsias de los pacientes que desarrollan reacciones granulomatosas al NewFill[®] muestran numerosos histiocitos y células gigantes multinucleadas en torno a unos cuerpos extraños que corresponden al material de relleno[47, 48] (Figura 3). Este material aparece en forma de partículas de morfología espiculada, que pueden recordar a los cristales de colesterol aunque son más cortos y gruesos.

Efectos adversos

Aproximadamente un 30-40% de los pacientes tratados con este material de relleno, desarrollan nódulos palpables

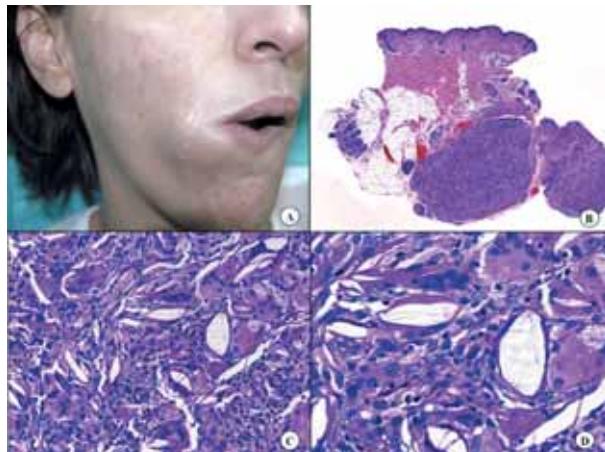


Figura 3. Granuloma por ácido poliláctico-New Fill. A) Reacción granulomatosa tras la inyección de New Fill para la corrección de lipoatrofia facial en una paciente con infección por VIH. B) Imagen panorámica mostrando una reacción granulomatosa en tejido subcutáneo. C y D) Imágenes histopatológicas a mayor aumento en las que se observan múltiples partículas fusiformes u ovaladas, translúcidas, rodeadas por células gigantes multinucleadas (H-E, B x 10, C x 200, D x 400).

en el área implantada. Estos nódulos generalmente no son visibles y tienden a persistir durante meses o años sin tratamiento[49] (Figura 3A). Como con otros materiales de relleno, son frecuentes los efectos locales a corto plazo después de la inyección, incluyendo eritema, hematomas, inflamación, dolor y prurito, pero se resuelven de forma espontánea en pocos días. También se han descrito infecciones de aparición tardía y granulomas a cuerpo extraño en las zonas inyectadas[50]. Son muy raras las reacciones sistémicas graves frente al APLL y sólo se ha descrito una reacción anafiláctica que requirió suspender el tratamiento[51].

Hidroxiapatita cálcica

La HC inyectada (Radiance[®], Radiesse[®]) es un material reabsorbible compuesto por microesferas sintéticas de HC disueltas en un gel de glicerina, carboximetilcelulosa sódica y agua, que actúa como mero vehículo y que se reabsorbe en unos días. El producto se reabsorbe completamente y se elimina del cuerpo de forma natural, ya que todos sus componentes carecen de potencial alergénico, por lo que no se precisan pruebas cutáneas antes de su uso. De hecho, la HC forma parte de la matriz normal del hueso. Las microesferas de HC estimulan la producción endógena de colágeno y su duración habitual es de más de un año.

Indicaciones

Las inyecciones de HC se han utilizado con éxito para corregir lipoatrofias en pacientes infectados por VIH o para el tratamiento de pequeñas arrugas. Está contraindicada su inyección en zonas glabulares y no se recomienda su uso en el surco lagrimal ni en mucosa labial[30]. En los labios es frecuente que se produzcan nódulos que no se deben generalmente a reacciones granulomatosas sino a acumulaciones del material por el movimiento frecuente de la boca[52], por lo que el uso de corticoides intralesionales no será de utilidad.

Histopatología

Histopatológicamente, las microesferas de HC se ven agrupadas, con una coloración azulada y una morfología oval o redonda, con un tamaño de 25-40 µm, y rodeadas de algunas fibrillas de fibrina con escaso infiltrado inflamatorio.

Pruebas de imagen

Una peculiaridad de este material de relleno es su naturaleza radiopaca. Además, en los estudios con ecografía cutánea la HC inyectada se observa como depósitos hiperecogénicos con grados variables de sombra acústica posterior[7].

Efectos adversos

Las reacciones granulomatosas por implantes de HC son raras. La reacción inflamatoria inducida es mínima y por el contrario es gruesa la malla de colágeno creada en torno a las partículas de HC. La reabsorción de las esferas de HC parece deberse a una degradación enzimática de las mismas en productos del calcio y el fósforo, más que a una auténtica fagocitosis[2]. En algunos pacientes, sin embargo, la HC puede inducir reacciones granulomatosas a cuerpo extraño, observándose microesferas azul-grisáceas en la matriz extracelular o dentro de células gigantes multinucleadas[2].

Productos de relleno permanentes o no reabsorbibles

Los materiales para relleno cosmético denominados permanentes persisten durante años en el sitio de implantación. A este grupo pertenecen la parafina, la silicona, el Bioplastique[®], el Artecoll[®], el Dermalive[®] y el Aquamid[®].

Parafina

La parafina ya no es un relleno cosmético de uso actual. Se utilizó en el pasado y de forma fraudulenta contenida en

aceites o cremas inyectadas para aumento de tejidos blandos, sobre todo en el pene, región glútea y pechos. No obstante, aún se pueden observar reacciones granulomatosas por parafina, en pacientes psiquiátricos que se la autoinyectan o por pinchazos fortuitos en personal médico. Se han descrito varios casos en la literatura de una forma específica de parafinoma en el pene, el denominado *lipogranulomaesclerosante*, que resulta de la inyección de parafina en el pene causando fibrosis y deformidad del cuerpo del pene[53-58]. Clínicamente los parafinomas suelen manifestarse como placas o nódulos inflamatorios que se desarrollan sobre las áreas de inyección, pero también existen casos de migración por vía linfática a los ganglios regionales o hematógena hacia los pulmones. El aspecto histopatológico del parafinoma es el de un infiltrado granulomatoso en dermis reticular e hipodermis, mostrando una panícula preferentemente lobulillar, en la que el tejido subcutáneo tiene una apariencia en “queso suizo”. Esto se debe a que la parafina aparece en forma de espacios seudoquísticos vacíos, de tamaños y formas variables.

Silicona

La silicona es un polímero compuesto por dimetilsiloxano, que puede inyectarse como líquido (Silikon 1000®, Silskin®) o gel (MDX 4-4011®, Dow Corning®), o implantado como silicona sólida (Silastic®). La silicona que se utiliza en ámbitos médicos es una preparación pura y estéril con una viscosidad de 360 centistokes.

Indicaciones

En sus formas líquidas y en gel, las inyecciones de silicona se han usado en más de 100.000 pacientes para correcciones cosméticas de pequeñas arrugas o cicatrices faciales así como para el aumento de tejidos blandos. Más recientemente, se han empleado para el tratamiento de lipoatrofias en pacientes infectados por VIH. Probablemente la silicona líquida represente el material de relleno que más se ha utilizado en cosmética de todos los existentes. Ello se debe esencialmente a su versatilidad y a su bajo precio.

Pruebas de imagen

Mediante ecografía cutánea se han identificado dos formas de silicona, la silicona pura y el gel de silicona[7]. La silicona pura muestra un aspecto anecóico cuando se estudia mediante ultrasonografía. Por el contrario, el gel de silicona se observa como depósitos hiperecóicos (“tormenta de nieve”) con alto grado de dispersión del sonido, similar a los

patrones descritos en la literatura en casos de pacientes con rotura de implantes mamarios, donde la silicona que inicialmente es anecóica, es liberada fuera de la prótesis y se mezcla con los lobulillos de grasa del tejido subcutáneo[59, 60].

Efectos adversos

Pese a su mala fama, en la práctica los problemas derivados de su uso correcto probablemente sean bajos en comparación con otros rellenos permanentes. El problema con la silicona es que se ha utilizado de forma marginal y fraudulenta por personal no cualificado, habiéndose inyectado cantidades enormes de silicona líquida y/o productos formas de silicona que contenían impurezas. De hecho, hasta 1994 no existía en el mercado ninguna silicona inyectable líquida normalizada para ninguna indicación. Los efectos adversos asociados al uso de silicona son de dos tipos: las reacciones locales tras inyecciones de pequeñas cantidades con fines estéticos en la cara (Figura 4) y los efectos secundarios debidos a fenómenos de migración linfática y a embolismos sistémicos.

Las reacciones locales en las áreas tratadas incluyen dolor, eritema, equimosis, hiperpigmentación e hipopigmentación cutánea, induración y formación de nódulos inflamatorios, también conocidos como “siliconomas”, que pueden resolverse dejando cicatrices atróficas[61]. En ocasiones, el diagnóstico no se sospecha clínicamente porque las reacciones pueden aparecer muchos años después de la implantación.

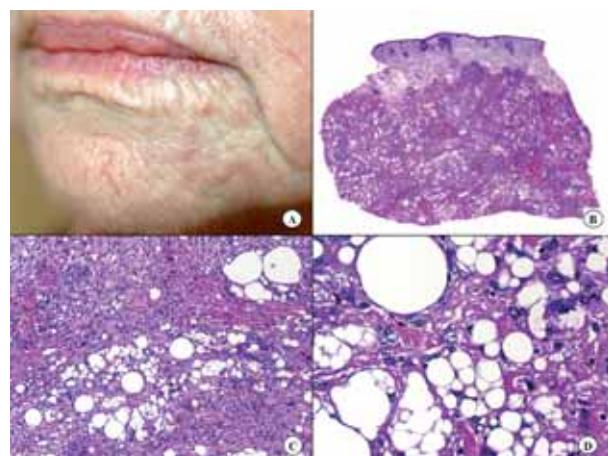


Figura 4. Granuloma por silicona. A) Reacción granulomatosa tras la inyección de silicona en los labios. B) Imagen panorámica mostrando una importante reacción granulomatosa en tejido subcutáneo. C y D) Histopatológicamente la silicona implantada aparece en forma de vacuolas intersticiales y espacios quísticos de diferentes tamaños entre las bandas de colágeno y con escasos macrófagos alrededor (H-E, B x 10, C x 200, D x 400).

En cuanto a la migración linfática, los casos más habituales se deben a roturas de prótesis mamarias. También existen comunicaciones de casos fatales por embolismos sistémicos de silicona líquida, que casi siempre se deben a inyecciones de grandes cantidades de dicho material. Estos casos muchas veces se deben a tratamientos de aumentos de partes blandas, sobre todo de pechos o glúteos en varones transexuales realizados de forma fraudulenta. Los pacientes suelen tener cuadros graves, que pueden ser mortales debidos a embolismos pulmonares o incluso con fallo multiorgánico[62].

Histopatología

La silicona no es refráctil con luz polarizada, y de hecho si se encuentran algunas partículas con esta propiedad suelen corresponder a impurezas. Los hallazgos histopatológicos en las reacciones locales a los implantes de silicona son variables dependiendo principalmente del tipo de silicona inyectada (líquida, en gel o sólida) y de la cantidad de producto implantado en los tejidos. El elastómero sólido de silicona induce una exuberante reacción granulomatosa a cuerpo extraño en la dermis y en tejido subcutáneo, mientras que la silicona líquida y el gel inducen menor respuesta inflamatoria. La silicona implantada aparece en forma de vacuolas intersticiales y espacios quísticos de diferentes tamaños entre las bandas de colágeno y con escasos macrófagos alrededor, algunos con citoplasma espumoso por la silicona fagocitada[63] (Figura 4). Este patrón histopatológico se ha denominado “en queso suizo” y no deberá confundirse con un liposarcoma bien diferenciado[64].

Partículas de silicona sólida suspendidas en polivinilpirrolidona (bioplastique®)

Este material de relleno está compuesto por partículas de silicona polimerizada dispersas en un vehículo portador, polivinilpirrolidona (Bioplastique®). La polivinilpirrolidona pertenece a una familia de polímeros que se han utilizado como expansores y vehículos de medicamentos durante las últimas décadas. Este vehículo gel se reabsorbe en su mayor parte en cuestión de pocos días por los tejidos y se excreta sin metabolizar por el riñón. Las partículas de silicona sólida por el contrario, permanecen durante años.

Indicaciones

Este material de ha usado preferentemente para corregir arrugas faciales y aumentar el volumen de los labios. Debe inyectarse en el tejido subcutáneo.

Efectos adversos

Las partículas de silicona son esféricas y su gran tamaño impide su migración e imposibilita la fagocitosis. Por eso persisten en el área inyectada, donde producen fibrosis y una reacción local a cuerpo extraño. Los efectos adversos locales que se han descrito por inyecciones con Bioplastique® incluyen induración, inflamación y formación de granulomas[65] (Figura 5).

Histopatología

El estudio histopatológico de los granulomas por Bioplastique® demuestra ocupación de la dermis e hipodermis superficial por unos espacios de aspecto quístico, de formas y tamaños variables, que recuerdan por su morfología a “palomitas de maíz”. Estos cuerpos extraños corresponden a las partículas de silicona sólida que son transparentes y no birrefringentes con luz polarizada (Figura 5).

Microesferas de polimetilmetacrilato suspendidas en colágeno bovino (artecoll®, arteplast®, artefill®)

Es un material de relleno bifásico que contiene una fase sólida compuesta por microesferas de polimetilmetacrilato (PMMA)

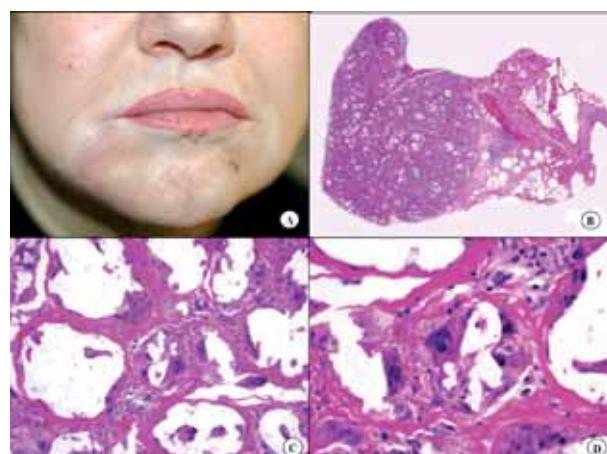


Figura 5. Granuloma por polivinilpirrolidona (Bioplastique®). A) Reacción granulomatosa tras la inyección de Bioplastique® en los labios. B) Imagen histopatológica panorámica en la que se observa una ocupación de la dermis e hipodermis superficial por unos espacios de aspecto quístico. C) Espacios quísticos que por su morfología recuerdan a “palomitas de maíz” y están rodeados de células gigantes multinucleadas. D) Detalle de estos cuerpos extraños que corresponden a partículas de silicona sólida que son transparentes y no birrefringentes con luz polarizada (H-E, B x 10, C x 200, D x 400).

de 30 a 42 μm , suspendidas en una solución de CB al 3.5% (fase líquida), en una proporción de 4:1 (Artecoll[®], Arteplast[®], Artefill[®]). También contiene hidroclorato de lidocaína al 0.3% como anestésico local. El colágeno es el vehículo que facilita la inyección de las microesferas. El 80% del colágeno inyectado se reabsorbe en uno a tres meses tras la inyección, mientras que las microesferas de PMMA persisten durante años e inducen una reacción granulomatosa a cuerpo extraño, que contribuye a conseguir el efecto deseado. Su inyección requiere pruebas de alergia previas debido a su contenido de CB.

Indicaciones

Se ha utilizado en Europa desde 1994 para la corrección de arrugas y surcos faciales, líneas periorales, aumento de labios, corrección de cicatrices y otros defectos cutáneos. Debe ser inyectado en la dermis profunda.

Pruebas de imagen

Ecográficamente, PMMA en estadios precoces (< 3 meses tras la inyección), produce depósitos pequeños (< 1 cm) que se observan como múltiples puntos hiperecóicos brillantes que producen un mínimo artefacto en forma de "cola de cometa" (reverberancia posterior). En estadios tardíos (> 6 meses tras la inyección), algunos de los depósitos más grandes de PMMA desarrollan artefactos en forma de sombra acústica posterior[7].

Efectos adversos

Aunque no es muy frecuente, este material puede causar efectos indeseados, con una tasa total estimada de un 3%, incluyendo telangiectasias, cicatrices hipertróficas, reacciones alérgicas, y reacciones granulomatosas[66] (Figura 6). Los granulomas generalmente aparecen entre 6 y 24 meses después de la inyección, con una incidencia del 0.6%, pero también pueden ocurrir muchos años después. Además, recientemente, algunos autores han demostrado experimentalmente que el Artecoll[®] inyectado en la oreja de ratones se observaba después en el hígado (con infiltrado periportal e intralobular) y en los riñones (con nefritis intersticial y pielonefritis crónica) de esos ratones, lo que demuestra la absorción de las partículas de Artecoll a órganos internos y la posibilidad de producir daño a estos niveles[67].

Histopatología

Los hallazgos histopatológicos de las reacciones granulomatosas por Artecoll[®] se caracterizan por un denso infiltrado

granulomatoso en la dermis salpicado de unas vacuolas translúcidas, de aspecto vacío, esféricas, perfectamente circunscritas, marcadamente uniformes en morfología y tamaño, que pueden recordar a adipocitos, pero carecen de núcleo[68]. El infiltrado granulomatoso muestra abundantes células gigantes multinucleadas, histiocitos, linfocitos y algunos eosinófilos (Figura 6).

Partículas de hidrogel acrílico suspendidas en ácido hialurónico

Es un material de relleno bifásico compuesto por un 40% de hidrogel acrílico y un 60% de AH producido por técnicas de ingeniería microbiológica (Dermalive[®], Dermadeep[®]). El hidrogel acrílico se compone de partículas de etilmetacrilato (EMA) e hidroxietilmecrilato (HEMA) de tamaño variable.

Ambos componentes son de origen no animal, por tanto las reacciones alérgicas son menos frecuentes que con Artecoll[®]. El hidrogel acrílico que contiene el Dermalive[®] es el mismo que se usa para las lentes intraoculares en cirugía de cataratas. El AH se usa como vehículo, se desintegra por acción de la hialuronidasa y desaparece en tres meses, mientras que los fragmentos de EMA y HEMA persisten durante años.

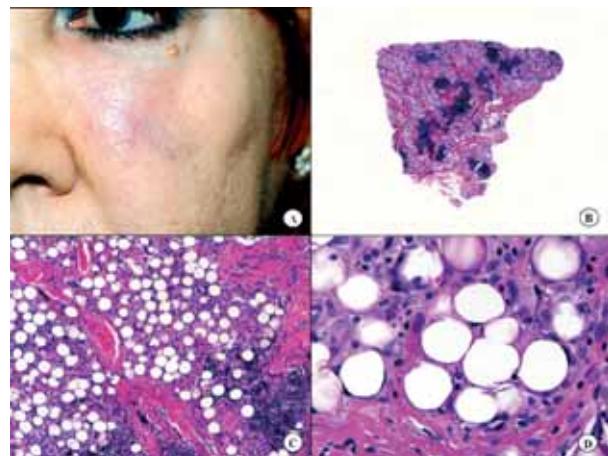


Figura 6. Granuloma por polimetilmecrilato (Artecoll[®]). A) Reacción granulomatosa tras la inyección de Artecoll[®] en los pómulos. B) Imagen panorámica mostrando un denso infiltrado granulomatoso en la dermis. C) A mayor aumento se observan unas vacuolas translúcidas, de aspecto vacío, que recuerdan a adipocitos, pero carecen de núcleo. D) Detalle de estas vacuolas que son esféricas, perfectamente circunscritas y marcadamente uniformes en morfología y tamaño (H-E, B x 10, C x 200, D x 400).

Indicaciones

Las indicaciones para el uso de Dermalive® son similares a las de Artecoll®. El Dermadeep® contiene partículas de mayor tamaño que Dermalive® y se usa para corrección de defectos mayores. Debe ser inyectado en la dermis profunda o en la unión de la dermis y el tejido subcutáneo.

Efectos adversos

Los efectos adversos inmediatos son similares a los que ocurren después de las inyecciones de otros materiales cosméticos e incluyen enrojecimiento, dolor, edema, y formación de hematomas, que desaparecen espontáneamente en pocos días. Los efectos adversos a largo plazo aparecen meses después de la inyección y producen induraciones, edema y formación de nódulos (Figura 7).

Histopatología

Las reacciones granulomatosas a Dermalive® consisten en infiltrados granulomatosos afectando la dermis reticular y la hipodermis superficial, en los que se observan muchas estructuras seudoquísticas de diferentes tamaños y morfologías que contienen cuerpos extraños poligonales, rosados y translúcidos[69, 70]. Estas partículas extracelulares tienen

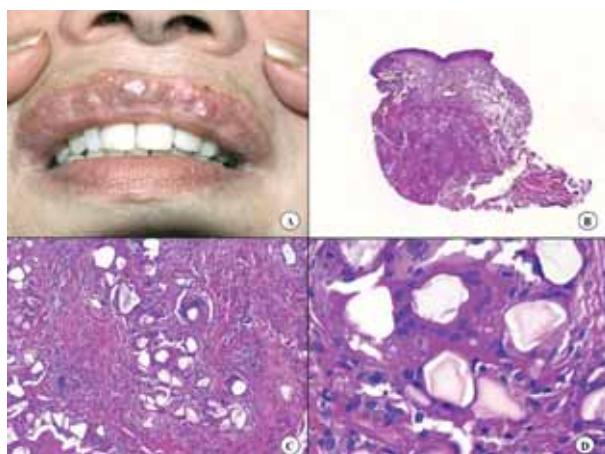


Figura 7. Granuloma por Dermalive®. A) Reacción granulomatosa tras la inyección de Dermalive® en los labios. B) Imagen panorámica mostrando un infiltrado granulomatoso afectando la dermis reticular y la hipodermis superficial. C) Se observan estructuras seudoquísticas de diferentes tamaños y morfologías que contienen cuerpos extraños poligonales, rosados y translúcidos. D) Detalle de las partículas de Dermalive® que tienen una morfología cristaloide y no son refráctiles, rodeadas por histiocitos y células gigantes multinucleadas (H-E, B x 10, C x 200, D x 400).

una morfología cristaloide y no son refráctiles. El infiltrado granulomatoso se compone de histiocitos epitelioides, células gigantes multinucleadas y linfocitos (Figura 7).

Hidrogel de poliacrilamida

El gel hidrofílico de poliacrilamida (Aquamid®, Interfall®, OutLine®, Royamid®, Formacryl®, Argiform®, Amazingel®, Bio-Formacryl®, Kosmogel®) está compuesto por un 2.5% de polímero de poliacrilamida y un 97.5% de agua y debe ser inyectado profundamente en el tejido subcutáneo, el músculo o en el plano supraperióstico.

Indicaciones

Este relleno se ha usado en numerosos casos en China, Ucrania y en la Unión Soviética para el aumento de mamas, glúteos y gemelos. Más recientemente, se ha utilizado en Europa para el tratamiento de la lipoatrofia facial en pacientes infectados por VIH y para la corrección de malformaciones congénitas o adquiridas con atrofia del tejido subcutáneo.

Efectos adversos

Cuando se inyectan cantidades moderadas o grandes de este hidrogel, se puede observar histológicamente una reacción granulomatosa a cuerpo extraño, pero pocos casos desarrollan nódulos visibles, que se producen por infecciones bacterianas localizadas[71] (Figura 8). Otros efectos adversos del hidrogel de poliacrilamida, descritos fundamentalmente en aumentos mamarios, incluyen pigmentación de la piel por exacerbaciones de un proceso inflamatorio prolongado, formación de hematomas, infecciones, induraciones, mastodinia, alteraciones en el contorno mamario, disestesias, migración del gel y linfadenitis axilar[72-74].

Histopatología

El gel de poliacrilamida es positivo con azul alcián y no muestra birrefringencia con luz polarizada. El aspecto histopatológico del granuloma por Aquamid® puede recordar al inducido por el AH, ya que el material extraño es también basófilo y amorfó. Pero el Aquamid® tiene un aspecto más bien microespumoso si se observa a grandes aumentos, en contraposición al aspecto microfibrilar que se aprecia en el detalle del AH. Por otro lado, la reacción granulomatosa que induce el Aquamid® es mucho más marcada que la que origina el AH, con células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño más abundantes y de mayor tamaño (Figura 8).

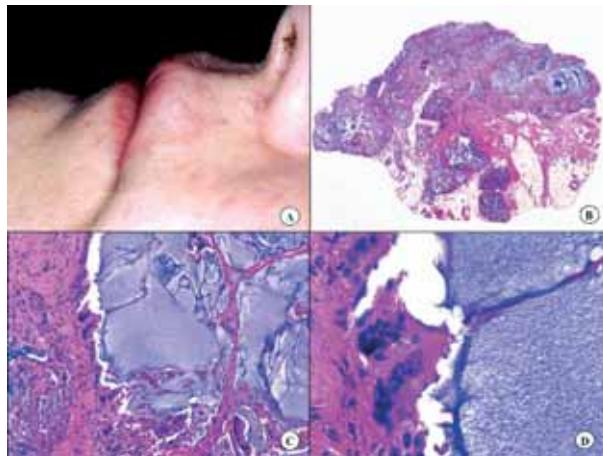


Figura 8. Granuloma por poliacrilamida (Aquamid®). A) Reacción granulomatosa tras la inyección de Aquamid® en los labios. B) Imagen panorámica mostrando granulomas a diferentes niveles de la dermis. C) A mayor aumento se observan macrófagos y células gigantes multinucleadas en torno a un material basófilo que corresponde al gel de poliacrilamida. D) Detalle mostrando el aspecto microespumoso de este material (H-E, B × 10, C × 200, D × 400).

Gel de polialquilamida

Es un gel translúcido y permanente compuesto por un gel hidrofílico con un 96% de agua estéril y un 45% de polímero de polialquilamida (Bio-Alcamid®).

Indicaciones

Este gel se ha utilizado para incrementar el volumen de mejillas en pacientes infectados por VIH, para el aumento de glúteos, corrección de irregularidades después de liposucciones, cicatrices atróficas, atrofia postraumática del tejido subcutáneo, pectusexcavatum y otras malformaciones del esqueleto óseo[75, 76].

Efectos adversos

Las complicaciones secundarias a las inyecciones por Bio-Alcamid® incluyen edema, equimosis, nódulos y característicamente infecciones. No se han descrito reacciones granulomatosas por Bio-Alcamid®.

Histopatología

Existen pocos estudios histopatológicos que describan las reacciones por este material. La biopsia del material obtenido de un nódulo indurado muestra un material amorfó basófilo que corresponde al material implantado, rodeado

de histiocitos epiteloides, células gigantes multinucleadas y neutrófilos[77] (Figura 9).

Microesferas de polivinilhidróxido suspendidas en gel de poliacrilamida

Este material se compone de una suspensión al 6% de microesferas de polivinilhidróxido suspendidas en gel de poliacrilamida al 2.5% (Evolution®). Se ha utilizado preferentemente para el aumento de volumen de labios. Sólo existe un caso en la literatura describiendo un efecto adverso por este material que consistía en una discreta reacción inflamatoria local que desapareció progresivamente en los 9 meses siguientes[2].

Conclusiones

Existe una gran cantidad de materiales de relleno disponibles en todo el mundo, y probablemente aparecerán nuevos materiales en los próximos años. Todos los materiales de relleno son capaces de inducir reacciones adversas. Estos efectos secundarios son menos graves cuando se utilizan materiales reabsorbibles y la mayoría de ellos desaparecen de forma espontánea en pocos meses. Sin embargo, cuando se utilizan materiales no reabsorbibles, pueden aparecer efectos adversos cutáneos permanentes. El tratamiento no invasivo de estos efectos secundarios es con frecuencia insatisfactorio y la extracción quirúrgica del material implantado puede ser la única opción terapéutica.

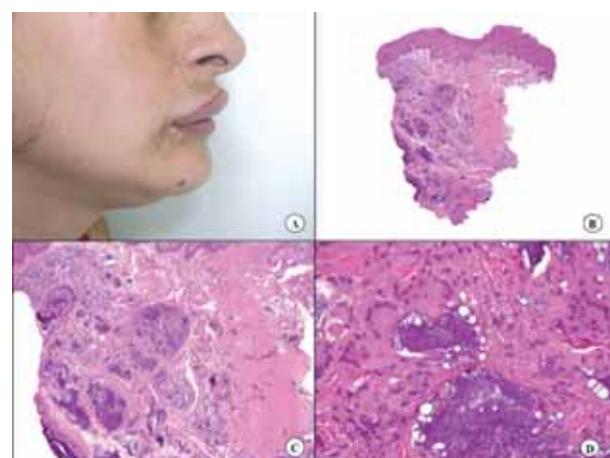


Figura 9. Granuloma por polialquilamida (Bio-Alcamid®). A) Nódulos tras la inyección de Bio-Alcamid® en los labios. B) Imagen panorámica. C y D) A mayor aumento se observa un material amorfó basófilo que corresponde al Bio-Alcamid®, rodeado de histiocitos epiteloides, células gigantes multinucleadas y neutrófilos (H-E, B × 10, C × 200, D × 400).

Pueden surgir problemas legales por el uso fraudulento de estos materiales o por la escasa información que algunos pacientes reciben sobre el tipo de material que se ha implantado. En estos casos, la histopatología es la técnica de elección para identificar el material de relleno. Más recientemente, se ha introducido también la ecografía cutánea

como una técnica diagnóstica no invasiva útil en la identificación del material de relleno empleado y en el diagnóstico de las reacciones adversas a estos materiales. Esto es especialmente importante para identificar materiales de relleno en pacientes que rechazan la realización de una biopsia cutánea.

Bibliografía

- Negrín-Díaz ML, Vásquez L, Sardi J, Camejo O. Reacciones adversas a materiales de relleno. Presentación de una serie de casos y revisión de la literatura. *Dermatol Venez* 2009; 47: 14-29.
- Lemerle G, Morhenn V, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesthetic Plast Surg* 2003; 27: 354-66.
- Laeschke K. Biocompatibility of microparticles into soft tissue fillers. *Semin Cutan Med Surg* 2004; 23: 214-7.
- Pimentel VN, Capote A, Santos E, Sánchez M. Efectos indeseables de los materiales de relleno. *Monogr Dermatol* 2011; 24: 244-8.
- Requena L, Requena C, Christensen L, Zimmerman US, Kutzner H, Cerroni L. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 1-34.
- Alfageme-Roldán F. Aplicaciones prácticas de la ecografía cutánea. *Piel* 2012; 27: 204-9.
- Wortsman X, Wortsman J, Orlandi C, Cardenas G, Szunica I, Jemec GB. Ultrasound detection and identification of cosmetic fillers in the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 292-301.
- Robinson JK, Hanke CW. Injectable collagen implant: Histopathologic identification and longevity of correction. *J Dermatol Surg Oncol* 1985; 11: 124-30.
- Knapp TR, Kaplan EN, Daniels JR. Injectable collagen for soft tissue augmentation. *Plast Reconstr Surg* 1977; 60: 389-405.
- Wallace DG, McPherson JJ, Ellingsworth LE. Injectable collagen for tissue augmentation. En: Nimni ME (ed) : Collagen, Vol III, Biotechnology. Boca Raton, FL, CRC Press, 1988, pp 117-44.
- Castrow II FF, Krull EA. Injectable collagen implant –updated. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 889-93.
- DeLustro F, Smith ST, Sundsmo J, Salem G, Kincaid S, Ellingsworth L. Reaction to injectable collagen: results in animal models and clinical use. *Plast Reconstr Surg* 1987; 79: 581-94.
- Baumann L, Kaufman J, Saghari S. Collagen fillers. *Dermatol Ther* 2006; 19: 134-40.
- Bauman L. CosmoDerm/CosmoPlast (human biengineered collagen) for the aging face. *Facial Plast Surg* 2004; 20: 125-8.
- Sclafani A, Romo T, Jacono AA, McCormick SA, Cocker R, Parker A. Evaluation of acellular dermal graft in sheet (Alloderm) and injectable (micronized Alloderm) forms for soft tissue augmentation: clinical observations and histologic findings. *Arch Facial Plast Surg* 2000; 2: 130-6.
- Fagien S. Facial soft-tissue augmentation with injectable autologous and allogenic human tissue collagen matrix (autologen and dermalogen). *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 362-73.
- Ackerman AB, Guo Y, Vitale P. Clues to Diagnosis in Dermatopathology II. Chicago, ASCP Press, 1992, p. 385-8.
- Kligman AM, Armstrong RC. Histologic response to intradermal Zyderm and Zyplast (glutaraldehyde cross-linked) collagen in humans. *J Dermatol Surg Oncol* 1986; 12: 351-7.
- Burke KE, Naughton G, Cassai NA. Histological, immunological and electron microscopic study of bovine collagen implants in the human. *Ann Plast Surg* 1985; 14: 515-22.
- Stegman S, Chu S, Armstrong R. Adverse reactions to bovine collagen implant: clinical and histologic features. *J Dermatol Surg Oncol* 1988; 14: 39-48.
- Elson ML. The role of skin testing in the use of collagen injectable materials. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 301-3.
- Rapaport MJ. Granuloma annulare caused by injectable collagen. *Arch Dermatol* 1984; 120: 837-8.
- García-Domingo MI, Alijotas Rey J, Cistero-Bahima A, Treserra F, Enrique E. Disseminated and recurrent sarcoid-like granulomatous panniculitis due to bovine collagen injection. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000; 10: 107-9.
- McGraw RN, Wilson RS, Havener WH. Sudden blindness secondary to injection of common drugs in the head and neck. Part 1: Clinical experiences. *Otolaryngology* 1978; 86: 147-51.
- Douglas RS, Donsoff I, Cook T, Shorr N. Collagen fillers in facial aesthetic surgery. *Facial Plast Surg* 2004; 20: 117-23.
- Sclafani A, Romo T, Jacono AA, McCormick SA, Cocker R, Parker A. Evaluation of acellular dermal graft in sheet (Alloderm) and injectable (micronized Alloderm) forms for soft tissue augmentation: clinical observations and histologic findings. *Arch Facial Plast Surg* 2000; 2: 130-6.
- Baumann LS, Kerdel F. The treatment of bovine collagen allergy with cyclosporine. *Dermatol Surg* 1999; 25: 247-9.
- Moody BR, Sengelmann RD. Topical tacrolimus in the treatment of bovine collagen hypersensitivity. *Dermatol Surg* 2001; 27: 789-91.
- Wang F, Garza LA, Kang S, Varani J, Orringer JS, Fisher GJ, Voorhees JJ. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photo damaged human skin. *Arch Dermatol* 2007; 143: 155-63.
- Asín-Ilorca M, Elipe-Rives I. Selección de materiales. Tendencias actuales y futuras. *Monogr Dermatol* 2010; 24: 188-95.
- Dadzie OE, Mahalingam M, Parada M, El Helou T, Philips T, Bhawan J. Adverse reactions to soft tissue fillers – a review of the histological features. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 536-48.
- Parada MB, Michalany NS, Hassun KM, Bagatin E, Talarico S. A histologic study of adverse effects of different cosmetic skin fillers. *Skinmed* 2005; 4: 345-9.
- Micheels P. Human anti-hyaluronic acid antibodies: is it possible? *Dermatol Surg* 2001; 27: 185-91.
- Hamilton RG, Strobo J, Adkinson NF Jr. Immunogenicity studies of cosmetically administered nonanimal-stabilized hyaluronic acid particles. *Dermatol Surg* 2007; 33 Suppl 2: S176-85.
- Pinheiro MV, Bagatin E, Hassun KM, Talarico S. Adverse affect of soft tissue augmentation with hyaluronic acid. *J Cosmet Dermatol* 2005; 4: 184-6.
- Brody HJ. Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hyaluronic acid misplacement. *Dermatol Surg* 2005; 31: 893-7.
- Grossman KL. Hyaluronic acid gel fillers: hypersensitivity reactions. *Aesthet Surg J* 2005; 25: 403-5.
- Barbucci R, Lamponi S, Magnani A, Renier D. The influence of molecular weight on the biological activity of heparin like sulphated hyaluronic acids. *Biomaterials* 1998; 19: 801-6.

39. Dal Sacco D, Cozzani E, Parody A, Rebora A. Scar sarcoidosis after hyaluronic acid injection. *Int J Dermatol* 2005; 44: 411-2.
40. Schanz S, Schipper W, Ulmer A, Rassner G, Fierlbeck G. Arterial embolization caused by injection of hyaluronic acid (Restylane). *Br J Dermatol* 2002; 146: 928-9.
41. Pope J Jr, Sternberg P Jr, McLane NJ, Potts DW, Stulting RD. *Mycobacterium cheloneae* scleral abscess after removal of a scleral buckle. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 557-8.
42. Massone C, Horn M, Kerl H, Ambros-Rudolph CM, Brunasso AMG, Cerroni L. Foreign body granuloma due to Matrixidex injection for cosmetic purposes. *Am J Dermatopathol* 2009; 31: 197-9.
43. Moulouquet I, de Goursac V, Plantier F. Granulomatous reaction after injection of a new resorbable filler Novabel. *Am J Dermatopathol* 2011; 33: 710-11.
44. Schuller-Petrovi S, Pavlovi MD, Schuller SS, Schuller-Lukic B, Neuhold N. Early granulomatous foreign body reactions to a novel alginate dermal filler: the system's failure? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; Sep 20 (Epub ahead of print).
45. Gogolewski S, Jovanovic M, Perren SM, Dillon JG, Hughes MK. Tissue response and in vivo degradation of selected polyhydroxyacids: poly(lactides) (PLA), poly(3-hydroxybutyrate) (PHB) and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) (PHB/VA). *J Biomed Mater Res* 1993; 27: 1135-48.
46. Spenlehauer G, Vert M, Benoit JP, Boddaert A. *In vitro* and *in vivo* degradation of poly(D,L-lactide/glycolide) acid microspheres made by solvent evaporation method. *Biomaterials* 1989; 10: 557-63.
47. Goldan O, Garbov-Nardini G, Regev E, Orenstein A, Winkler E. Late-onset infections and granuloma formation after facial polylactic acid (New-Fill) injections in women who are heavy smokers. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121: 336e-8.
48. Azizzadeh B. Late-onset infections and granuloma formation after facial polylactic acid (new-fill) injections in women who are heavy smokers. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124: 316-7.
49. Levy RM, Redbord KP, Hanke CW. Treatment of HIV lipoatrophy and lipoatrophy of aging with poly-L-lactic acid: a prospective 3-year follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 923-33.
50. Dijkema SJ, van der Lei B, Kibbelaar RE. New-fill injections may induce late-onset foreign body granulomatous reaction. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115: 76-8.
51. Lafaurie M, Dolivo M, Porcher R, Rudant J, Madelaine I, Molina JM. Treatment of facial lipoatrophy with intradermal injections of poly(lactic acid) in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38: 393-8.
52. Duffy DM. Complications of fillers. Overview. *Dermatol Surg* 2005; 31: 1626-33.
53. Foucar E, Downing DT, Gerber WL. Sclerosing lipogranuloma of the male genitalia containing vitamin E: a comparison with classical "paraffinoma". *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 103-10.
54. Steffens J, Kossharsky B, Hiebl R, Schönberger B, Röttger P, Loening S. Paraffinoma of the external genitalia after autoinjection of vaseline. *Eur Urol* 2000; 38: 778-81.
55. Cohen JL, Keoleian CM, Krull EA. Penile paraffinoma: self-injection with mineral oil. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 222-4.
56. Santos P, Chaveiro A, Nunes G, Fonseca J, Cardoso J. Penile paraffinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 583-4.
57. Oertel YC, Johnson FB. Sclerosing lipogranuloma of male genitalia. *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101: 321-6.
58. Clady A, Garcier F, Schmitt D. Sclerosing lipogranuloma of the male genitalia: ultrastructural study. *Br J Dermatol* 1981; 105: 451-5.
59. López H, Harris K. Ultrasound interactions with free silicone in a tissue-mimicking phantom. *J Ultrasound Med* 1998; 17: 163-170.
60. Harris KM, Ganott MA, Shestak KC, Losken HW, Tobon H. Silicone implant rupture: detection with US. *Radiology* 1993; 187: 761-8.
61. Rapaport MJ, Vinnik C, Zarem H. Injectable silicone: cause of facial nodules, cellulites, ulceration, and migration. *Aesthetic Plast Surg* 1996; 20: 267-76.
62. Restrepo CS, Artunduaga M, Carrillo JA, Rivera AL, Ojeda P, Martínez Jiménez S et al. Silicone pulmonary embolism: report of 10 cases and review of the literature. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 33: 233-7.
63. Krayenbühl BH, Panizzon RG. Silicone granuloma. *Dermatology* 2000; 200: 360-2.
64. Mustacchio V, Cabibi D, Minervini MI, Barresi E, Amato S. A diagnostic trap for the dermatopathologist: granulomatous reactions from cutaneous microimplants for cosmetic purposes. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 281-3.
65. Rudolph CM, Soyer HP, Schuller-Petrovic S, Kerl H. Foreign body granulomas due to injectable aesthetic microimplants. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 113-7.
66. McClelland M, Egbert B, Hanko V, Berg RA, DeLustro F. Evaluation of artecoll polymethylmethacrylate implant for soft-tissue augmentation: biocompatibility and chemical characterization. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 1466-74.
67. Rosa SC, de Magalhães AV, de Macedo JL. An experimental study of tissue reaction to polymethyl methacrylate (PMMA) microspheres (Artecoll) and dimethylsiloxane (DMS) in the mouse. *Am J Dermatopathol* 2008; 30: 222-7.
68. Requena C, Requena L, Sanmartín O, Botella R. Histopathologic findings of granuloma caused by polymethylmethacrylate microspheres. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1505.
69. Sidwell RU, Dhillon AP, Butler PE, Rustin MH. Localized granulomatous reaction to a semi-permanent hyaluronic acid and acrylic hydrogel cosmetic filler. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 630-2.
70. Vargas-Machuca I, González-Guerra E, Angulo J, Fariña MC, Martín L, Requena L. Facial granulomas secondary to Dermalive microimplants: Report of a case with histopathologic differential diagnosis among the granulomas secondary to different injectable permanent filler materials. *Am J Dermatopathol* 2006; 28: 173-7.
71. Alijotas-Reig J, García Jiménez V, Miró M, Vilardel Tarrés M. Delayed immune-mediated adverse effects related to polyacrylamide dermal fillers: clinical findings, management, and follow-up. *Dermatol Surg* 2009; 35 Suppl 1: 360-6.
72. Xie PB, Shi AP. Complications of breast augmentation with injected hydrophilic polyacrylamide gel. *Aesthetic Plast Surg* 2002; 26: 375-82.
73. Patrick T. Polyacrylamide gel in cosmetic procedures: experience with Aquamid. *Semin Cutan Med Surg* 2004; 23: 233-5.
74. Christensen L. Normal and pathologic tissue reactions to soft tissue gel fillers. *Dermatol Surg* 2007; 33: S168-S175.
75. Clauque BL, Rabineau P. The polyalkylimide gel. Experience with Bio-Alcamid. *Semin Cutan Med Surg* 2004; 23: 236-40.
76. Loutfy MR, Raboud JM, Antoniou T, Kovacs C, Shen S, Halpenny R et al. Immediate versus delayed polyalkylimide gel injections to correct facial lipoatrophy in HIV-positive patients. *AIDS* 2007; 21: 1147-55.
77. Gómez-de la Fuente E, Alvárez-Fernández JG, Pinedo F, Naz E, Gamo R, Vicente Martín FJ, López Esteban JL. Reacción cutánea tras implante con Bio-Alcamid. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98: 271-5.

Cuestionario de autoevaluación

1. El material de relleno idóneo debe cumplir las siguientes características excepto una:
 - a) Ser biocompatible con el área de implantación.
 - b) Mantener su volumen.
 - c) Ser fagocitado.
 - d) Inducir mínima reacción a cuerpo extraño.
 - e) Permanecer estable en el lugar implantado.
2. Todos los materiales de relleno expuestos a continuación son permanentes excepto uno:
 - a) Silicona.
 - b) Poliacrilamida.
 - c) Polivinilhidróxido.
 - d) Parafina.
 - e) Ácido hialurónico.
3. ¿En cual de los siguientes materiales de relleno es necesario realizar tests de alergia previos a su inyección?
 - a) Silicona.
 - b) Colágeno bovino.
 - c) Ácido hialurónico
 - d) Hidroxiapatita cálcica.
 - e) Colágeno humano.
4. Todas las siguientes afirmaciones respecto al ácido hialurónico son ciertas excepto una:
 - a) Aumenta la firmeza y el espesor de la piel.
 - b) Su potencial inmunógeno es alto.
 - c) Estimula la formación de colágeno nuevo por parte de los fibroblastos de la piel.
 - d) Es el relleno reabsorbible más empleado en la actualidad.
 - e) En la exploración con ultrasonidos se aprecian estructuras denominadas "seudoquistes".
5. Respecto al ácido hialurónico + micropartículas de dextranómero (Matridex[®], Reviderm intra[®]), señale la respuesta verdadera:
 - a) Es un material de relleno permanente.
 - b) Los efectos adversos a este material de relleno son bastante frecuentes.
 - c) Se utiliza para el tratamiento cosmético de líneas faciales, arrugas y para aumento de labios.
 - d) Su duración se estima en 8-10 años.
 - e) a y b son ciertas.
6. Señale la respuesta falsa respecto al ácido poliláctico:
 - a) Es un polímero sintético de la familia de los alfa-hidroxiácidos.
 - b) Está indicado en el relleno de dorso de las manos y de labios.
 - c) El aspecto de este material histológicamente es muy similar a los restos de una sutura intradérmica de Vicril[®].
 - d) Son muy raras las reacciones sistémicas graves frente al APLL.
 - e) Aproximadamente un 30-40% de los pacientes tratados desarrollan nódulos palpables en el área implantada.
7. Señale cual de los siguientes materiales de relleno es radiopaco:
 - a) Silicona.
 - b) Parafina.
 - c) Hidroxiapatita cálcica.
 - d) Ácido hialurónico.
 - e) Polimetilmetacrilato.
8. ¿Qué material se observa como depósitos hiperecoicos ("tormenta de nieve") con alto grado de dispersión del sonido cuando se estudia mediante ecografía cutánea?
 - a) Parafina.
 - b) Colágeno bovino.
 - c) Gel de silicona.
 - d) Gel de polialquilamida.
 - e) Polivinilpirrolidona.
9. ¿Cuál de los siguientes implantes cosméticos no es un material de relleno bifásico?
 - a) Artecoll[®].
 - b) Dermalive[®].
 - c) Bioplastique[®].
 - d) Dermadeep[®].
 - e) Aquamid[®].
10. Señale la respuesta falsa respecto al gel de polialquilamida:
 - a) Está compuesto por un gel hidrofílico con un 96% de agua estéril y un 4% de polímero de polialquilamida.
 - b) Su nombre comercial es Bio-Alcamid[®].
 - c) Se ha utilizado para incrementar el volumen de mejillas en pacientes infectados por el VIH.
 - d) Las reacciones granulomatosas por este material se observan hasta en un 30-40% de los pacientes tratados.
 - e) Algunas de las reacciones adversas por este material incluyen edema, equimosis, nódulos e infecciones.
11. Señale la respuesta verdadera respecto a la hidroxiapatita cálcica:
 - a) La hidroxiapatita cálcica forma parte de la matriz normal del hueso.
 - b) En los estudios con ecografía cutánea se observa como depósitos hiperecogénicos con grados variables de sombra acústica posterior.
 - c) Las reacciones granulomatosas por implantes de hidroxiapatita cálcica son frecuentes.
 - d) Puede producir reacciones alérgicas.
 - e) a y b son ciertas.
12. Respecto a las microesferas de polimetilmetacrilato suspendidas en colágeno bovino (Artecoll[®]), señale la respuesta falsa:
 - a) Es un material de relleno bifásico.
 - b) No requiere pruebas de alergia previas.
 - c) Debe ser inyectado en la dermis profunda.
 - d) Algunos autores han demostrado la absorción de este material a órganos internos cuando se inyecta en la oreja de ratones.
 - e) Los granulomas por este material aparecen generalmente entre 6 y 24 meses tras la inyección.
13. Respecto a las partículas de hidrogel acrílico suspendidas en ácido hialurónico (Dermalive[®]), señale la respuesta verdadera:
 - a) Es un material de relleno bifásico.
 - b) Sus dos componentes son de origen animal.
 - c) Sus indicaciones son similares a las de Artecoll[®].
 - d) Debe ser inyectado a nivel de la dermis papilar.
 - e) a y c son ciertas.
14. Señale cual de las siguientes opciones no es una indicación de la ecografía cutánea en dermatología estética:
 - a) Evaluación del envejecimiento cutáneo.
 - b) Guía en la inyección de toxina botulínica.
 - c) Identificación del material de relleno empleado.
 - d) Evaluación del tipo de células implicadas en la formación del granuloma.
 - e) Evaluación de complicaciones del implante cosmético (granulomas, migración).

15. ¿Qué material de relleno de los expuestos a continuación posee una estructura molecular similar a la heparina y por ello puede causar más hematomas que otros implantes cosméticos?
- Matridex®.
 - Colágeno humano.
 - Silicona.
 - Ácido hialurónico.
 - Ácido poliláctico.
16. Señale la respuesta falsa respecto al colágeno humano:
- Frecuentemente causa reacciones granulomatosas locales en las zonas de inyección.
 - Se puede inyectar el mismo día de la consulta inicial.
 - Existen tres subtipos: sintético, procedente de cadáver y procedente del propio paciente.
 - Se obtiene a partir de cultivos celulares.
 - Histopatológicamente el colágeno bovino se puede diferenciar del colágeno humano porque las bandas de colágeno bovino son mucho más gruesas.
17. ¿Cuál de las siguientes no es una característica del colágeno bovino?
- Fue aprobado por la FDA en 1981.
 - Es obligatorio la realización de tests de alergia dobles previos a su inyección.
 - Es birrefringente bajo la luz polarizada.
 - Se han descrito casos de pérdida de visión tras su inyección.
 - Se han descrito casos de reactivación de una infección herpética tras su inyección.
18. Las reacciones adversas por materiales de relleno cosmético se pueden dividir en:
- Inmediatas (0-2 días), tempranas (menos de 14 días), y tardías (pasados 14 días).
 - Inmediatas (0-2 días), tempranas (menos de 30 días), y tardías (pasados 30 días).
 - Inmediatas (0-10 días), tempranas (menos de 10 días), y tardías (pasados 10 días).
 - Inmediatas (0-2 días), tempranas (menos de 2 meses), y tardías (pasados 2 años).
 - Inmediatas (0-1 día), tempranas (menos de 30 días), y tardías (pasado 1 año).
19. Señale cual de los siguientes no es un efecto secundario tardío:
- Inflamación.
 - Migración.
 - Reacción granulomatosa.
 - Formación de hematomas.
 - a y d.
20. Señale la respuesta falsa respecto a los materiales de relleno empleados en dermocosmética:
- Todos los materiales de relleno son capaces de inducir reacciones adversas.
 - Los efectos secundarios son menos graves cuando se utilizan materiales reabsorbibles.
 - La histopatología es la técnica de elección para identificar el material de relleno empleado.
 - En los pacientes que rechazan la biopsia cutánea, la ecografía puede ayudar en la identificación del material de relleno implantado.
 - Los efectos adversos tempranos más frecuentes son las infecciones, el eczema y las reacciones granulomatosas.

Respuestas del cuestionario: Aparecerán en esta página en el número 1 de 2013.

Respuestas del cuestionario del número 1 de 2012: 1d, 2b, 3c, 4a, 5e, 6e, 7d, 8a, 9e, 10e
