



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y
ODONTOLOGÍA

UNIVERSIDAD CATOLICA DE VALENCIA
“San Vicente Mártir”



**COMPLICACIONES AGUDAS DE LOS
MATERIALES DE RELLENO**

TRABAJO DE FIN DE GRADO PARA OPTAR AL
TÍTULO DE “GRADO EN MEDICINA”

Presentado por: Dra. Paula Echaniz Arrese

Tutora: Dra. Rebeca Bella Navarro

Valencia, a 22 abril de 2021

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dar las gracias a mi tutora Rebeca Bella por darme la oportunidad de realizar este trabajo junto a ella y por enseñarme esta parte tan bonita de la dermatología.

Agradecer a mis padres, mi hermano, mis amigos y mi compañera de piso por acompañarme durante toda la carrera, confiar en mí y saberme sacar una sonrisa cuando más lo necesitaba, sin vosotros hubiese sido imposible.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	6
RESUMEN.....	7
PALABRAS CLAVE.....	7
1. INTRODUCCIÓN.....	9
1.1. Historia natural de los materiales de relleno.....	9
1.2. Qué son los materiales de relleno.....	9
1.3. Ácido hialurónico.....	11
1.3.1. Indicaciones.....	12
1.3.2. Contraindicaciones.....	13
1.3.3. Complicaciones.....	14
1.4. Definición del problema y justificación del motivo de interés.....	17
2. OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	19
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
3.1. Estrategia de búsqueda y criterios de selección.....	20
3.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	21
3.3. Variables analizadas.....	22
4. RESULTADOS.....	23
4.1. Necrosis.....	24
4.2. Pérdida de visión.....	36
4.3. Hialuronidasa.....	50
5. DISCUSIÓN.....	57
6. CONCLUSIONES.....	62
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Tipos de materiales de relleno y sus características principales.....	10
Tabla 2: Clasificación de complicaciones perioculares relacionados con la ceguera después de rellenos de AH.....	16
Tabla 3: Componentes del equipo de manejo de complicaciones de los rellenos de AH.....	17
Tabla 4: Características de algunas hialuronidasas disponibles comercialmente...	18
Tabla 5: Características principales de los estudios incluidos.....	23
Tabla 6: Resumen de las recomendaciones de tratamiento informadas en el momento de la administración de la hialuronidasa.....	34
Tabla 7: Resumen de las recomendaciones de tratamiento en la dosificación de hialuronidasa.....	35
Tabla 8: Tratamiento nuevo versus tradicional.....	55
Tabla 9: Características principales de los artículos asociados a episodios de necrosis.....	58
Tabla 10: Características principales de los artículos asociados a episodios de ceguera.....	59
Tabla 11: Características principales de los artículos relacionados con el uso de hialuronidasa en pacientes que habían utilizado AH como material de relleno.....	61

ABREVIATURAS

AAS: Ácido Acetilsalicílico

AH: Ácido Hialurónico

AMCPER: Asociación Mexicana de Cirugía Plástica Estética y Reconstructiva

APL: Ácido Poliláctico

BRAO: Oclusión de Rama de la Arteria Retiniana

Coll: Colaboración

FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos

FFA: Angiografía de Fondo de ojo con Fluoresceína

G: Guage

HDPH: Protocolo de Hialuronidasa Pulsada a Altas Dosis

HYAL: Hialuronidasa

MEC: Matriz Extracelular

NTG: Nitroglicerina

OAO: Oclusión de la Arteria Oftálmica

OHA Ca: Hidroxiapatita de Calcio

PION: Neuropatía Óptica Isquémica Posterior

PMMA: Polimetilmetacrilatos

RAPD: Defecto Pupilar Aferente Relativo

RM: Resonancia Magnética

TC: Tomografía Computarizada

U: Unidades

UV: Ultravioleta

RESUMEN

FUNDAMENTO Y OBJETIVOS: La hialuronidasa es el gold standard en el tratamiento de las complicaciones vasculares asociadas a los rellenos de ácido hialurónico. La dosificación de la misma ha ido variando a lo largo de los años, pasando de dosis estándar diarias a dosis elevadas y reiteradas cada hora. El objetivo del estudio es analizar el impacto de esta nueva dosificación en la disolución de la obstrucción vascular.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se ha realizado una búsqueda en la base de datos electrónica de Pubmed de los últimos 5 años para identificar estudios que valoren los efectos adversos vasculares asociados a los rellenos de AH tratados con hialuronidasa a distintas dosis. Dentro de esta búsqueda se incluyeron casos de necrosis y pérdida de visión. Se ha valorado el uso del nuevo protocolo de hialuronidasa pulsada a altas dosis en el manejo de estas complicaciones.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES: Se incluyeron 19 estudios en la revisión sistemática. Los resultados muestran que este nuevo protocolo es más eficaz que el tradicional en el tratamiento de la necrosis. Sin embargo, no se ha conseguido restaurar la visión de los pacientes con ceguera con ninguno de los dos métodos, siendo necesario llevar a cabo más estudios e investigaciones para así poder llegar a un consenso.

PALABRAS CLAVE

“ácido hialurónico”, “hialuronidasa”, “necrosis”, “pérdida de visión”, “hialuronidasa pulsada a altas dosis”

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Hyaluronidase is the gold standard in the treatment of vascular complications associated with hyaluronic acid fillers. Its dosage has varied over the years, going from standard daily doses to high and repeated doses every hour. The objective of the study is to analyze the impact of this new dosage on the dissolution of vascular obstruction.

MATERIAL AND METHODS: A search has been carried out in the Pubmed electronic database for the last 5 years to identify studies that assess the vascular adverse effects associated with HA fillers treated with hyaluronidase at different doses. Necrosis and vision loss were included in this search. The use of the new high-dose pulsed hyaluronidase protocol in the management of these complications has been evaluated.

RESULTS AND CONCLUSIONS: 19 studies were included in the systematic review. The results show that this new protocol is more effective than the previous one in the treatment of necrosis. However, it has not been possible to restore the vision of blind patients with either of the two methods, being necessary to carry out more studies and research in order to reach an agreement.

KEY WORDS

“hyaluronic acid“, “hyaluronidase” ,“necrosis”, ”vision loss” ,“high dose hyaluronidase”

1. INTRODUCCIÓN:

1.1 HISTORIA NATURAL DE LOS MATERIALES DE RELLENO:

Los materiales de relleno llevan más de un siglo utilizándose. El primero en emplearlos fue Neuber en el año 1893, quien utilizó la grasa autóloga con el fin de aumentar tejidos blandos. Unos años más tarde, Robert Gersuny, utilizó la vaselina en un paciente castrado con ausencia de un testículo¹. Este hecho supuso un gran avance médico, pero poco tiempo después, comenzaron a verse complicaciones relacionadas con el uso de esta, lo que hizo que este material cayera en desuso.

En el año 1977, comenzó a inyectarse colágeno bovino, a pesar de que no recibió la autorización por parte de la FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos) hasta el año 1981, convirtiéndose en el primer material inyectable para aumento de tejidos blandos. Sin embargo, no fue hasta el año 1995, cuando el colágeno quedó sustituido por la aparición del ácido hialurónico¹.

Desde entonces se ha visto una alta demanda de estos materiales, junto con la aparición de otros nuevos que veremos a continuación. Todo ello deriva del perfil de seguridad que tienen, la facilidad en su aplicación y los buenos resultados encontrados.

1.2 QUÉ SON LOS MATERIALES DE RELLENO:

Los materiales de relleno son compuestos que se inyectan en tejidos blandos formados por una o más sustancias que tienen como objetivo modificar el volumen de los tejidos para lograr resultados estéticos, corregir afecciones cutáneas o defectos estéticos. Todos ellos son utilizados en la práctica clínica diaria con fines médicos y cosméticos.

Existen numerosas maneras de clasificarlos en función de ^(2,3,4,5):

-Su origen: autólogos (procedentes de la propia grasa corporal del paciente), biológicos (consisten en colágenos de origen bovino, porcino o humano o ácido hialurónico de origen bacteriano) y sintéticos (parafina, silicona, hidroxiapatita de calcio etc.).

-Su durabilidad (entendido como el periodo de tiempo durante el cual el material queda en el organismo sin degradarse completamente): reabsorbibles o temporales, con una duración en torno a 18 meses y no reabsorbibles o permanentes, los cuales duran más de 3 años. El término de relleno semipermanente quedó obsoleto por su poca utilidad científica.

-Su composición: colágeno (bovino, porcino y humano), ácido hialurónico (AH) (animal y sintético), silicona, parafina, ácido poliláctico (APL), hidroxiapatita de calcio (OHA Ca), polimetilmetacrilatos (PMMA) y geles de poliacrilamida, entre otros.

-Su lugar de aplicación: dérmicos, subdérmicos y periósticos.

Las diferencias entre ellos estriban en la duración que tienen una vez implantados hasta que se absorben y su mecanismo de acción. A continuación, podemos ver una tabla con algunos tipos de materiales de relleno y sus características principales.

Grasa autóloga	Temporal y biodegradable
Ácido hialurónico	Temporal y biodegradable
Colágeno	Temporal y biodegradable
Hidroxiapatita de calcio	Semipermanente y biodegradable
Ácido poliláctico	Semipermanente y biodegradable
β-fosfato tricálcico con ácido hialurónico	Semipermanente y biodegradable
Gel de poliacrilamida	Permanente y no biodegradable
Polimetilmetacrilatos	Semipermanente y no biodegradable
Polímeros de dimelsiloxane	Permanente y no biodegradable

Tabla. 1: Tipos de materiales de relleno y sus características principales. Fuente: Unidad de Dermatología, Clínica Rúber, Madrid, España ⁴.

Hoy en día, los rellenos temporales son los que más se emplean con fines estéticos. Esto se debe a una explicación lógica: el proceso de envejecimiento es algo dinámico, por lo que no es recomendable corregir un defecto en un momento dado de forma permanente sino ir aplicando los rellenos a medida que se van produciendo los signos de envejecimiento.

1.3 ÁCIDO HIALURÓNICO:

El ácido hialurónico es un polisacárido esencial del tipo de glucosaminoglucano compuesto por unidades repetitivas disacáridos, que incluyen Ac D-glucurónico y N-acetilglucosamina⁸. Forma parte de la matriz extracelular (MEC) de todos los tejidos animales, siendo especialmente abundante en la piel y estando presente en el cordón umbilical, tejido conectivo, articulaciones, líquido sinovial, humor vítreo etc⁷. Al poseer la misma estructura en los diversos órganos y especies, ha sido considerado un polisacárido ideal para su uso en medicina por su perfil favorable de biocompatibilidad⁹.

Se sintetiza predominantemente en las células mesenquimales, aunque para su uso en medicina, puede obtenerse a partir de aletas de tiburón, crestas de gallos o por fermentación bacteriana de cepas no patógenas para humanos, como son el *S.equii* o *S.zooepidemicus*⁶, aunque el riesgo de mutaciones o infección por productos exógenos o toxinas endobacterianas puede limitar el papel de este método.

Es una molécula altamente hidrófila, lo que le confiere la capacidad de atraer y retener agua en grandes cantidades, con el fin de mantener la humedad de la piel y de esta forma conseguir que los tejidos se mantengan en buenas condiciones⁷. Sin embargo, durante el proceso de envejecimiento su presencia en el organismo va disminuyendo progresivamente, al tiempo que se modifican sus propiedades y se produce una disminución de su peso molecular⁹. De esta forma, ya no se retiene el agua de manera tan eficiente como en la juventud, quedando en torno la mitad del ácido hialurónico corporal a la edad de 50 años⁷. Esto supone cambios en la piel, la cual pierde hidratación, elasticidad y firmeza y se va tornando más flácida, con la consiguiente aparición de arrugas.

A su vez, a nivel articular ocurre algo similar, de manera que los cartílagos se hacen más rígidos, pudiendo romperse y hacer que se sienta dolor con cada movimiento a causa del roce entre los huesos.

Pertenece al grupo de los rellenos inyectables temporales, con una duración estimada de 6-9 meses o incluso mayor⁴, dependiendo del producto que se comercialice. El hecho de que se prolongue su efecto depende del preprocesamiento y de la reticulación, las cuales consiguen que los rellenos aumenten su durabilidad. Cabe destacar que hoy en día es uno de los rellenos más utilizados debido a su seguridad, mínimos efectos secundarios y reversibilidad.

1.3.1 INDICACIONES:

El ácido hialurónico tiene como función principal mantener una buena hidratación de la piel y, dado que logra restablecer las fibras que se encargan de sostener los tejidos que componen la misma, consigue mantener su volumen, grosor y tensión.

A lo largo de los años, se han ido estudiando las propiedades de este, abriendo un campo cada vez más amplio para uso tanto a nivel estético como médico.

A nivel estético se emplea principalmente para atenuar, retrasar o evitar las arrugas u otros signos del envejecimiento en zonas como los surcos nasogenianos, las comisuras labiales, el contorno de los labios, alrededor de los ojos (comúnmente conocidas como patas de gallo), las cejas y frente, entre otras^(7,12,13). Además, puede tener aplicabilidad en los labios con el objetivo de hidratarlos, perfilarlos o rellenarlos, no solo a nivel estético, sino también con el fin de corregir anomalías¹². Por último, cabe destacar que se ha visto su utilidad a nivel capilar¹⁴, ya que consigue optimizar notablemente la vida de los folículos, al mismo tiempo que les brinda un mayor brillo, hidratación y nutrición de forma totalmente natural.

A nivel médico se emplea principalmente en enfermedades degenerativas de las articulaciones, tal y como ocurre en la artrosis, ya que consigue inducir la normalización de

la viscoelasticidad del líquido sinovial, así como activar procesos reparadores de tejidos a nivel del cartílago articular ^(7,11,12,13). Su aplicación se realiza mediante infiltraciones, consiguiendo disminuir el dolor y logrando la regeneración del cartílago. A su vez, se puede utilizar para sustituir el líquido sinovial perdido en la realización de artroscopias, mejorar los síntomas de envejecimiento del cartílago y para una mayor rapidez en la recuperación de lesiones articulares.

Debido a que es un estimulante de la formación de tejido de granulación y acelera los procesos de cicatrización y reepitelización de lesiones externas, está indicado en el tratamiento de las heridas tanto agudas como crónicas proporcionando un medio hidratado que protege frente a la abrasión, fricción y deshidratación de la zona ^(10,12). Cabe destacar que el empleo en odontología se dirige a fines correctivos de las disfunciones de la articulación temporo-mandibular, cicatrizadores y regeneradores de las encías y de la mucosa oral ^(7,13). No obstante, también puede utilizarse para tratar otros problemas como la lipodistrofia, cistitis intersticial, atrofia vaginal etc.

1.3.2 CONTRAINDICACIONES:

El ácido hialurónico es una sustancia muy segura y su rechazo por parte del paciente es algo poco frecuente. En general, siempre y cuando su aplicación sea realizada por un personal sanitario autorizado, manteniendo la asepsia y con productos que cumplan todas las normativas, no debería causar problemas.

A pesar de ello, existen una serie de consideraciones a tener en cuenta:

-Esta contraindicado en pacientes con alergias graves, hipersensibilidad y antecedentes de shock anafiláctico ^(11,12,15) (dado que contiene trazas de proteínas Gram positivas que pueden provocar reacciones de hipersensibilidad o incluso anafilácticas) y en pacientes con trastornos de la coagulación ^(12,15).

-A su vez, en aquellos pacientes que estén bajo tratamiento anticoagulante (Sínrom, principalmente) se aconseja interrumpir los mismos un par de días antes de la intervención, ya que puede producir hematomas ¹².

-En el caso de las inyecciones intraarticulares está contraindicado en caso de infección o enfermedad de la piel de la zona a inyectar ¹¹.

-Debido a la falta de experiencia en mujeres embarazadas, aunque no se hayan observado efectos embriotóxicos ni teratogénicos en animales, se recomienda valorar la relación beneficio/riesgo antes de iniciarlo, ocurriendo lo mismo con la lactancia materna ^(11,12).

1.3.3 COMPLICACIONES:

Tal y como hemos afirmado con anterioridad, el ácido hialurónico es hoy en día uno de los materiales de inyección más utilizados debido a su seguridad, mínimos efectos adversos y reversibilidad. En los últimos años, se han ido aumentando el número de procedimientos en relación con su uso, lo cual ha provocado la aparición de un mayor número de complicaciones que antes se desconocían ^(17,21,24). Existen muchas maneras de dividir las: en función del tiempo de aparición, gravedad, naturaleza etc como podemos ver a continuación ^(17,19,15,22) :

-**Tempranas** (< 1 mes después del procedimiento): A su vez, las podemos dividir en:

- Leves:

- Relacionadas con la inyección: dolor, hematoma, edema, eritema, equimosis, parestesias, infecciones, pequeñas elevaciones superficiales, derrames y brotes herpéticos.

- Reacciones alérgicas/hipersensibilidad.

- Asimetrías.

- Nódulos: inflamatorios o no dolorosos e inflamatorios o dolorosos.

- Graves: infarto vascular/necrosis de tejido blando, embolismos y compromiso vascular.

-Tardías (> de 1 mes después del procedimiento): angioedema, telangiectasias, hiperpigmentación y granulomas.

Es importante señalar que la mayoría de las complicaciones mostradas anteriormente son transitorias, sin embargo, la creciente popularidad de este relleno ha hecho que aumente la prevalencia de las complicaciones vasculares, las cuales, pese a ser poco frecuentes, presentan una marcada gravedad e irreversibilidad¹⁹. Dentro de estas, la complicación más precoz es la oclusión arterial o venosa, la cual conduce a la isquemia, con posterior necrosis de la piel y/o pérdida de visión²². La oclusión suele estar provocada por inyecciones intravasculares accidentales directas del relleno en el propio vaso, el cual queda comprimido u obstruido provocando una interrupción del suministro vascular²⁴. El material inyectado, se transportará junto con el flujo sanguíneo a arterias más pequeñas, llegando finalmente a los lechos capilares²³.

Dependiendo de la cantidad que se inyecte, la probabilidad de producir isquemia varía: si solo se inyecta una pequeña cantidad, es posible que el material quede alojado en un lugar donde los vasos colaterales aun manejan suficiente suministro de sangre, produciéndose un grado de isquemia mínimo o nulo, el cual casi nunca se manifiesta clínicamente.

Dentro de las zonas posibles a inyectar, las que mayor riesgo presentan son la glabella (frente) y el área nasal, aunque se han visto casos en los labios, el surco nasolabial y la sien^(18,23).

Todas estas complicaciones realmente dependen de la técnica y es conveniente el reconocimiento temprano de los signos o síntomas principales en relación con la oclusión vascular con el objetivo de realizar un tratamiento rápido y agresivo para así poder evitar estos cambios irreversibles. Sin embargo, los síntomas iniciales de estas complicaciones vasculares a menudo pasan desapercibidos y se diagnostican como simples molestias post-procedimiento. La historia natural de los episodios vasculares comienza con dolor, así como blanqueamiento o palidez debido a la interrupción del flujo sanguíneo²³. En el curso, pueden

producirse manifestaciones como el livedo reticularis, la eritromelalgia, la formación de ampollas, ulceraciones y la decoloración azulada (efecto Tyndall)¹⁷ hasta la aparición de la necrosis²⁰.

Por otro lado, cabe destacar que las complicaciones visuales en el área periorbitaria son poco frecuentes, pero graves²⁵. Estas arterias, pueden tener anastomosis con las ramas distales de las arterias retinianas u oftálmicas, de manera que el material de relleno puede viajar desde estas zonas distales a otras más proximales de manera retrógrada²⁶, causando un dolor brusco e incapacitante, el cual lleva a la pérdida de visión (en el caso de alcanzar la arterial central de la retina), la disminución del movimiento ocular (oftalmoplejía), el párpado caído (ptosis) y el infarto cerebral ^(17,20,21).

Dentro de las “áreas de alto riesgo” de compromiso vascular visual destacan la glabella, la frente, la región nasal, los pliegues nasolabiales y la sien¹⁸, debido a que las arterias en estas áreas tienen una comunicación directa con las arterias oftálmicas y retinianas²³.

Myung y coll ^(15,22) realizaron una clasificación de las complicaciones perioculares relacionadas con la ceguera después de los rellenos de AH:

Tipo 1	Ceguera sin ptosis u oftalmoplejía
Tipo 2	Ceguera y ptosis sin oftalmoplejía
Tipo 3	Ceguera y oftalmoplejía sin ptosis
Tipo 4	Ceguera con ptosis y oftalmoplejía

Tabla. 2: Clasificación complicaciones perioculares relacionadas con la ceguera después de los rellenos de AH. Fuente: *Postepy Dermatol Alergol* ^(15,22).

Aunque la mejoría de la agudeza visual en estos pacientes es bastante rara, la mayoría experimentan una recuperación total de la ptosis y la oftalmoplejía, no ocurriendo así en los pacientes tipo 4. Cabe añadir que la trombosis vascular está directamente relacionada con el material de relleno²². Esta se presenta con mayor frecuencia en las arterias supratrocleares y angulares, las cuales pueden conducir a la necrosis de piel en las cejas y la nariz.

1.4 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN DEL MOTIVO DE INTERÉS DE LA REVISIÓN:

En relación con todas las complicaciones expuestas en el apartado anterior, queda claro que las complicaciones vasculares relacionadas con el uso de rellenos de ácido hialurónico (AH) suponen un problema creciente debido al aumento de la prevalencia en el uso de este material. Aunque sean complicaciones que presentan baja prevalencia, es importante minimizar el riesgo de estas mediante una buena comprensión de la anatomía vascular y emplear técnicas cuidadosas debido a la gravedad que presentan.

Para su manejo, se recomienda el uso de los siguientes fármacos³¹, siendo la hialuronidasa, tal y como luego veremos, el gold standard en el tratamiento de las complicaciones vasculares asociadas a los rellenos de AH (27,29,30,31,32).

Componentes del equipo de manejo de complicaciones de rellenos de AH

Hialuronidasa
Esteroides: oral e intralesional
Antibióticos
Antivirales
Nitroglicerina tópica al 1%
Vaselina
Compresas calientes/frías
Aspirina: 325 mg vía oral
Antihistamínicos
Heparinas de bajo peso molecular
Adrenalina y atropina
Teléfono de urgencias del oftalmólogo
Oxígeno hiperbárico

Tabla. 3: Componentes del equipo de manejo de complicaciones de rellenos de AH. Fuente: AMCPER (Asociación Mexicana de Cirugía Plástica Estética y Reconstructiva)³¹.

La hialuronidasa es una enzima proteica que se considera un "factor de difusión", ya que modifica la permeabilidad del tejido conectivo gracias a la hidrólisis del enlace 1-4 entre los residuos Ac D-glucurónico y N-acetilglucosamina ^(28,30,32) del ácido hialurónico, lo que provoca una disminución temporal de la viscosidad de la matriz extracelular, promoviendo la rápida difusión del material inyectado y facilitando su absorción. Podemos encontrarla de forma natural en el acrosoma de los espermatozoides, en algunas bacterias patógenas, en tumores cutáneos malignos y en el veneno de serpientes, abejas, avispa y escorpiones ^{28,30}. A nivel médico, las hialuronidasas actualmente disponibles y aprobadas por la FDA son la humana recombinante purificada, producida por biotecnología a partir de células de ovario de hámster chino (Hyalenex), la testicular ovina purificada (Vitrax) y la testicular bovina (Amphadase) ^(30,32).

Producto	Origen
Hyalenex	Recombinante humana
Vitrax	Testicular ovino
Amphadase	Testicular bovino

Tabla. 4: Características de algunas hialuronidasas disponibles comercialmente. Fuente: Sociedad Estadounidense de Cirugía Dermatológica ³².

Las reacciones alérgicas relacionadas con la hialuronidasa son poco frecuentes y están bien documentadas en la literatura³². Cuando se trata de complicaciones no urgentes, se debe realizar una prueba cutánea previa con el objetivo de ver si hay reacción. Esta se hace inyectando tres unidades de hialuronidasa por vía intradérmica. Si el habón local ocurre dentro de los primeros 5 minutos y persiste a los 20-30 minutos se considera una reacción positiva (el eritema por sí solo no constituye una reacción positiva). Sin embargo, en situaciones de extrema urgencia, como son las oclusiones vasculares, no se realiza ninguna prueba previa. En tales circunstancias, se recomienda el uso de epinefrina.

Los venenos de abejas y avispa contienen hialuronidasa y se encontró que algunos individuos, alérgicos a sus picaduras, eran sensibles a la hialuronidasa. No existen estándares claros para este tipo de pacientes: en general, en situaciones que no son de emergencia, cuando existen antecedentes de reacciones alérgicas importantes a las picaduras de abejas o

avispas, se recomienda realizar pruebas preliminares de la piel por parte del alergólogo, mientras que en situaciones en las que se requiere una inyección urgente, se deben sopesar los riesgos/beneficios de no realizar una prueba cutánea.

En cuanto a la dosificación, al principio, se recomendaba una dosis de 200 a 300 unidades al día en toda el área necrosada, durante al menos 2-4 días hasta que apareciesen signos que indicasen una reinstauración del flujo sanguíneo²⁹. Con el paso de los años se ha desarrollado un novedoso protocolo llamado “protocolo de hialuronidasa pulsada a altas dosis (HDPH)”²⁹. Dicho protocolo implica la inyección de la hialuronidasa a altas dosis repetidas cada hora en el tejido isquémico, con el objetivo de “inundar” los tejidos que contienen los vasos ocluidos en una concentración suficiente para poder disolver la obstrucción. Este tratamiento se basa en la determinación clínica de los signos de isquemia (color de la piel, relleno capilar etc.). La dosis a inyectar varía según la cantidad de tejido isquémico, utilizando dosis más grandes para áreas con mayor compromiso.

Tales cambios de dosificación, pasando de unas dosis estándar fraccionadas a unas dosis elevadas reiteradas, parecen aumentar la capacidad de disolución de la obstrucción de una manera más efectiva. Por otra parte, es importante analizar el posible riesgo-beneficio y, por tanto, evaluar la efectividad del protocolo actual de la hialuronidasa. De esta manera, consideramos necesario realizar una revisión bibliográfica que esclarezca principalmente las consecuencias clínicas de dicho tratamiento y nos oriente hacia un manejo terapéutico y clínico adecuado del mismo.

2. OBJETIVO DEL TRABAJO:

○ OBJETIVO PRINCIPAL:

El presente trabajo tiene como objetivo principal analizar el uso de la hialuronidasa a altas dosis en el manejo de las complicaciones vasculares asociadas a los rellenos de AH.

○ **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

-Establecer cuales son las complicaciones vasculares principales y analizar como han sido tratadas hasta el momento.

-Analizar el beneficio/riesgo en relación con el uso del nuevo protocolo de AH y su efectividad.

-Establecer unas directrices en cuanto al tratamiento de estas complicaciones y cual sería su manejo terapéutico más adecuado.

3. MATERIAL Y MÉTODOS:

3.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y MÉTODOS DE SELECCIÓN:

Con el fin de cumplir el objetivo planteado, se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura mediante la búsqueda en la base de datos electrónica de Pubmed, restringiendo el idioma al inglés y castellano. Las palabras clave en dicha búsqueda fueron: “(hyaluronidase AND necrosis AND hyaluronic acid) OR (hyaluronidase AND vision loss AND hyaluronic acid) OR (high dose hyaluronidase)”

La búsqueda en Pubmed localizó un total de 239 artículos. Con el objetivo de restringir la búsqueda a los artículos más recientes, se estableció un límite temporal de los últimos 5 años (2015-2020), encontrando un total de 113 publicaciones. Al revisar estos artículos por título y abstract se comprobó que muchos no se centraban en los objetivos del estudio, ya que aportaban información que se alejaba del mismo o se centraban en otros temas. De esta forma se descartaron 67 artículos. Un total de 19 artículos fueron eliminados ya que no estaban disponibles en las revistas de medicina estética que tenía a mi alcance. A su vez, se descartaron otros 8 artículos ya que se trataban de anexos o comentarios de los propios

artículos originales, así como casos duplicados. Por lo tanto, se realizó la revisión bibliográfica de un total de 19 artículos.

3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

En la selección de los artículos se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

○ **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

-Se incluyeron artículos con datos referentes al uso de hialuronidasa en el tratamiento de la necrosis cutánea.

-Se incluyeron artículos con datos referentes al uso de hialuronidasa en el tratamiento de la pérdida de visión o ceguera.

-Se incluyeron artículos que incluyesen la hialuronidasa en el manejo de las complicaciones vasculares asociadas al AH.

-Se incluyeron artículos que tratasen sobre el uso de hialuronidasa pulsada a altas dosis.

-Se incluyeron artículos publicados en los últimos 5 años.

-Se incluyeron artículos en inglés y en español.

○ **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

-Se excluyeron artículos en los que la hialuronidasa no fuese el eje principal del tratamiento en las complicaciones vasculares asociadas a los rellenos de AH.

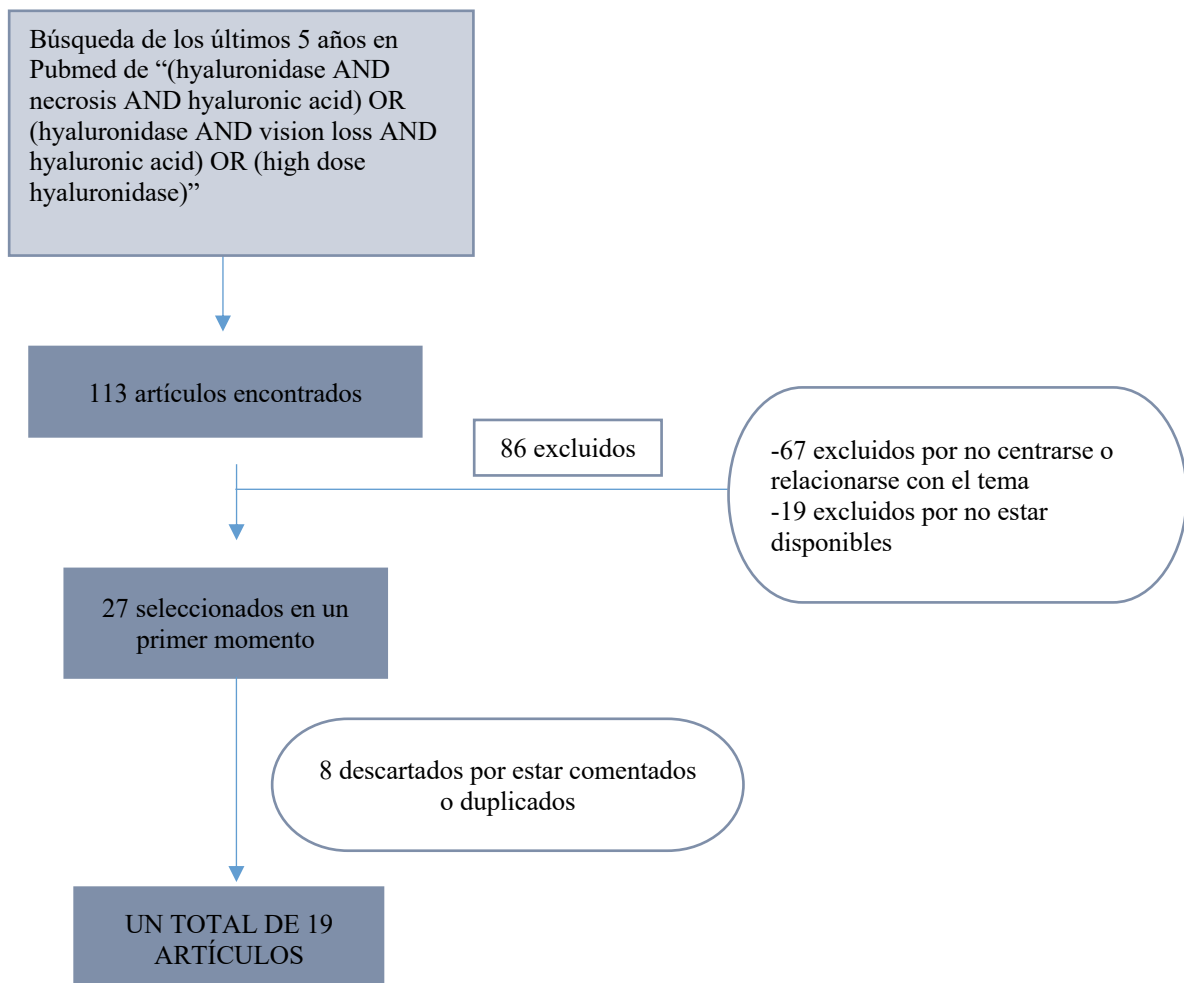
-Se excluyeron publicaciones que no aportasen información relevante en cuanto al objetivo del tema.

-Se excluyeron aquellos no estuviesen relacionados con las complicaciones vasculares mencionadas anteriormente.

-Se excluyeron artículos que estuviesen duplicados.

3.3 VARIABLES ANALIZADAS:

Se evaluaron los resultados del tratamiento con hialuronidasa en las complicaciones vasculares asociadas al AH, extrayendo datos en relación con la necrosis cutánea y la pérdida de visión. Además, se examinaron los resultados obtenidos al usar el nuevo protocolo y el impacto que ha supuesto el uso del mismo. Por último, se intentó establecer unas directrices en cuanto al tratamiento de estas complicaciones y cual sería su manejo terapéutico más adecuado.



4. RESULTADOS:

Un total de 19 artículos cumplieron los criterios de inclusión. La tabla que se muestra a continuación resume las características principales de los estudios incluidos, el año de publicación, las variables estudiadas y la dosis de hialuronidasa que se utilizó en cada caso para tratar a cada paciente.

ARTÍCULO	AÑO	VARIABLES ESTUDIADAS	DOSIS DE HIALURONIDASA
Cohen J et all	2015	Necrosis	>200 U
Loh KT et all	2018	Necrosis	3 pulsos de 1000 U
Fang M et all	2018	Necrosis	4 pulsos de 1000 U
Cutan J et all	2019	Necrosis	4 pulsos de 500 U
Ciancio F et all	2019	Necrosis	40 U por cm ²
Zeltzer A et all	2020	Necrosis	3 pulsos de 150 U
Oh BL et all	2014	Pérdida de visión	700 U
Zhu G et all	2017	Pérdida de visión	1 o 2 pulsos de 150 a 300 U
Thanasarnaksorn W et all	2018	Pérdida de visión	150-600 U
Humzah MD et all	2018	Pérdida de visión	1500 U
Chesnut C et all	2018	Pérdida de visión	3 pulsos de 150 U
Sharudin SN et all	2018	Pérdida de visión	60 U/ml
Mccann M et all	2019	Pérdida de visión	200-250 U
Zhang L et all	2019	Pérdida de visión	1500 U
Zhang L et all	2020	Pérdida de visión	1500 U
Zhang L et all	2020	Pérdida de visión	-
Landau M et all	2015	Complicaciones vasculares	-
DeLorenzi C et all	2017	Complicaciones vasculares	500-1500 U
Rauso R et all	2020	Complicaciones vasculares	300 U

Tabla. 5: Características principales de los estudios incluidos.

Los artículos seleccionados fueron divididos en tres grupos en función de su objetivo principal:

-6 estudios que evaluaban los casos de necrosis asociados a los rellenos de AH y su tratamiento con hialuronidasa.

-10 estudios que evaluaban el uso de hialuronidasa en casos de pérdida de visión o ceguera asociada a rellenos de AH.

-3 estudios centrados en el uso de hialuronidasa como tratamiento principal de estas complicaciones.

4.1 NECROSIS:

1. Tratamiento de la necrosis inminente inducida por relleno de ácido hialurónico con hialuronidasa: recomendaciones de consenso³³.

Este artículo recoge las recomendaciones principales sobre el uso de hialuronidasa ante la sospecha de compromiso vascular que se desarrollaron mediante una discusión y un debate exhaustivo en una reunión el miércoles 18 de junio del año 2014 en Las Vegas. Dicho artículo trata de los siguientes puntos:

1. Usar una cantidad significativa de hialuronidasa en el área de necrosis: Los autores recomiendan el uso inmediato de un mínimo de 200 U de Vitrase en todos los casos de necrosis, ya que dosis más bajas, podrían tener consecuencias muy importantes, como la aparición de costras y cicatrices. En experimentos con animales, la inyección temprana de una hialuronidasa (4 horas después de la inyección) redujo el tamaño de las áreas necróticas en comparación con la inyección retardada (24 horas después). Algunos expertos recomiendan diluir la hialuronidasa con lidocaína para facilitar la vasodilatación y la dispersión. Una alternativa sería la solución salina, pero se vio que esta última no tenía propiedades vasodilatadoras potenciales a las de la lidocaína.

Por último, destacan que se debe inyectar en las áreas donde la circulación parece estar reducida, considerando apropiada una inyección por cada 3-4 cm de piel que presente signos de necrosis.

2. Al reconocer por primera vez el compromiso vascular, aplicar una compresa tibia y masajear vigorosamente: Recomiendan el uso de las compresas calientes durante 5-10 minutos cada 30-60 minutos ya que estas favorecen la vasodilatación y el masaje debido a que puede ayudar a romper la obstrucción focal.
3. Masajear pasta de nitroglicerina tópica (NTG) en el área: hasta 2-3 veces al día, no sobrepasando esos límites, ya que puede provocar cierto grado de cefalea, mareo e incluso ortostasis. Aunque tenga propiedades vasodilatadoras, su uso cuando se trata de casos de necrosis parece ser algo controvertido.
4. Introducir un régimen de aspirina oral de 2 pastillas de 325 mg al día durante incluso 1 semana con el fin de prevenir la formación de más coágulos y a su vez, un antiácido para evitar las gastritis asociadas a la propia aspirina.
5. Seguir a los pacientes diariamente con el fin de detectar signos de mejoría o cualquier otro signo de oclusión o necrosis. Si se nota una mejoría, los masajes con pasta de NTG pueden detenerse. En cambio, si no la hay o si se produce una progresión de la necrosis, el régimen anterior de hialuronidasa, pasta NTG y aspirina debe repetirse diariamente, por lo general durante 2-3 días.
6. Otras consideraciones: Se ha sugerido que el oxígeno hiperbárico podría usarse en casos de necrosis grave o presentaciones tardías en las que el tejido no se está curando bien, ya que tiene el potencial de suministrar oxígeno profundamente a la piel y puede ayudar a mantener viables los tejidos que dependen del oxígeno. A su vez, se han dado recomendaciones de uso de otros productos tales como heparinas de bajo peso molecular, prostaglandinas E, Sildenafil etc.

7. El cuidado posterior del paciente implica el cuidado de rutina de la herida, asegurando una hidratación adecuada, desbridamiento frecuente y apropiado de la piel necrótica, cuidados generales de apoyo y monitoreo de infecciones secundarias.



Figura. 1: 4 horas post-inyección de AH, el paciente comenzó con palidez y posterior coloración de los labios.



Figura. 2: Mejoría clínica tras unos días desde la inyección de 400 U de HYAL.

En conclusión, la experiencia colectiva ha demostrado que un diagnóstico rápido y un tratamiento inmediato con una hialuronidasa a altas dosis (un mínimo de 200 unidades) es eficaz y esencial en el tratamiento de las complicaciones vasculares asociadas a los rellenos de AH (Figuras 1 y 2). Sin embargo, los beneficios de la dilución, el uso de pasta de NTG y los demás tratamientos son aún objeto de debate.

2. Manejo exitoso de la necrosis cutánea inminente después de la inyección de relleno de ácido hialurónico, utilizando hialuronidasa pulsada de dosis alta ³⁴.

Este artículo trata del reporte de un caso de una mujer de 50 años que fue inyectada en múltiples áreas de la cara con un relleno que tenía una concentración de ácido hialurónico de 20 mg / ml y lidocaína.

A los 15 minutos de completar la sesión, se observó un blanqueamiento en el área malar derecha, el cual no mejoró pese a el uso de compresas térmicas. 20 minutos más tarde, se observó un patrón de livedo reticularis en el lado derecho que se extendía desde la base de la nariz hasta la punta, el ala nasal derecha y la mejilla derecha (Fig.3).

La zona afectada se correspondía con la zona de irrigación de la arteria infraorbitaria y su comunicación con la arteria facial. Además, la decoloración se extendió a través de la línea media hacia el lado izquierdo en algunos puntos.

Se tomó la decisión de disolver el material de relleno de AH mediante la técnica de “hialuronidasa pulsada de alta dosis” con tres pulsos de hialuronidasa de 1.000 U, administrados cada hora, en toda el área afectada, junto con 1cm de superposición en el área de piel no afecta. Se logró una reperusión completa y un buen llenado capilar después de completar estos 3 pulsos. La paciente fue dada de alta con aspirina oral y cobertura antibiótica. A los 20 días, la paciente mostraba recuperación completa sin cicatrices (Fig.4).



Figura. 3: Livedo reticularis (mostrado por la flecha) junto con palidez.



Figura. 4: A lo 20 días post-hialuronidasa, la paciente mostraba una recuperación completa sin cicatrices.

En conclusión, la hialuronidasa es una modalidad importante en el tratamiento de las complicaciones cutáneas relacionadas con los rellenos de AH intravascular. Se ha sugerido una estimación de 500 unidades para 1 territorio vascular y 1000 unidades para 2 áreas en el protocolo de hialuronidasa pulsada de dosis alta. El periodo dorado de iniciar el tratamiento es tan pronto como se realiza el diagnóstico, y no debe ser posterior a las 72 horas, con el fin de evitar la necrosis cutánea y la aparición de cicatrices.

3. Manejo de las complicaciones de la afectación de la arteria submentoniana después de la inyección de relleno de ácido hialurónico en la región del mentón ³⁵.

Este artículo trata del reporte de un caso de una mujer de 31 años que fue inyectada con un relleno de una concentración de 20 mg / ml de AH y premezclado con lidocaína para un aumento de mentón.

Inmediatamente después de completar las inyecciones, la paciente notó palidez de la piel en el lado derecho del mentón y en la parte superior del cuello y un dolor excesivo que se extendía a la mandíbula y el área gingival además de dolor intenso al tragar, siendo todas estas características cruciales para diagnosticar la afectación isquémica tras la afectación accidental de la arteria submentoniana (Fig. 5).

Diez minutos después, se tomó la decisión de disolver el material de relleno de AH con hialuronidasa pulsada a altas dosis (1000 U). En cuestión de minutos, se observó reperfusión en la mayor parte del área afectada. Después de 1 hora, todavía se veían algunas manchas de moteado en la zona junto con la persistencia de dolor al tragar y se inyectaron 1.000 U más de hialuronidasa.

Se observó nuevamente una reperfusión inmediata en los parches de piel moteados residuales y el dolor durante la deglución también se redujo notablemente. 6 horas más tarde, se volvió a inyectar el tercer pulso de 1.000 U de hialuronidasa.

La paciente fue enviada a su domicilio y 24 horas después de la inyección de relleno, y aunque la mayoría de las áreas estaban bien perfundidas con algo de dolor residual, se le inyectó el cuarto pulso de hialuronidasa de 1.000 U.

Dos días después, la paciente desarrolló múltiples pústulas pequeñas en todo el territorio (Fig. 6), las cuales comenzaron a secarse y fue al séptimo día cuando cicatrizaron sin dejar cicatrices residuales y desapareció el dolor en el vértice del mentón y durante la deglución.



Figura. 5: Decoloración de la piel y demarcación del área isquémica tras la inyección de AH.



Figura. 6: 5 días post-hialuronidasa, con cambios en la piel como pústulas y costras.

En conclusión, podemos observar que el uso de hialuronidasa pulsada a altas dosis junto con un diagnóstico precoz y la identificación del territorio afectado resulta ser exitoso en el manejo de las complicaciones vasculares asociadas a los rellenos.

4. Tratamiento de la necrosis cutánea tardía tras la inyección de relleno de ácido hialurónico con hialuronidasa pulsada ³⁶.

Este artículo trata del reporte de un caso de un hombre de 50 años que fue inyectado en cuatro sitios diferentes en cada mitad de la cara (el arco cigomático, la eminencia cigomática, debajo del nivel del agujero infraorbitario y en la región nasolabial) con un relleno que tenía una concentración de ácido hialurónico de 20 mg / ml y lidocaína.

No fue hasta pasadas más de 48 horas cuando el paciente acudió a la clínica quejándose de enrojecimiento y dolor pulsátil en el área de la mejilla derecha. Al observarlo, se apreciaban microvesículas necrosadas en el territorio de la arteria infraorbitaria con signos de necrosis cutánea inminente y enrojecimiento (livedo reticularis) extendiéndose desde la región infraorbitaria hasta el pliegue nasolabial y ligeramente medial (Fig. 7) sospechándose compromiso vascular del área del territorio de la arteria infraorbitaria con mínima afectación de la comunicación con la arteria facial.

Se trató de inmediato con tres dosis pulsadas de hialuronidasa de 500 unidades cada hora. El color de la piel mejoró junto con disminución del dolor, y al día siguiente, después de 14 horas, se inyectaron otras 500 unidades de hialuronidasa ya que todavía había un ligero enrojecimiento. Al día siguiente, el enrojecimiento y la hinchazón habían desaparecido por completo y la curación había comenzado bien.

El paciente estaba en seguimiento regular y fue revisado de 15 días después encontrándose una curación completa de los tejidos sin cicatrices residuales. A los 3 meses, la piel se había curado por completo sin cicatrices ni pigmentación residual (Fig.8).



Figura. 7: Microvesículas necrosadas con signos de necrosis inminente.



Figura. 8: Tres meses después de las inyecciones de relleno.

En conclusión, este informe es una advertencia de que las complicaciones vasculares pueden ocurrir incluso después de 48 horas de haber realizado las inyecciones. El paciente fue tratado con altas dosis pulsadas de hialuronidasa (500 unidades) consiguiéndose la resolución del problema de sus lesiones.

5. Uso temprano de la hialuronidasa para prevenir la necrosis cutánea después de rellenos: informe de dos casos ³⁷.

Este estudio presenta dos casos (Figuras 9- 12) de afectación vascular tras infiltrados de AH tratados con un protocolo creado por los autores del mismo, el cual dice que la hialuronidasa se debe microinyectar a dosis de 40 U por cm cuadrado a nivel dérmico distribuida homogéneamente para que desde el punto de infiltración se dirija a los vasos afectados. Las áreas por tratar se establecen en base a los signos clínicos de distribución de daño / isquemia. El tratamiento se repite a las pocas horas si la zona isquémica no mejora con el doble de dosis diarias, pero, en todos los casos, nunca se debe prolongar más allá de las 72h. A su vez, se deben administrar: corticoesteroides sistémicos (prednisona 25 mg al día por vía oral durante 4 días) para reducir el edema y aumentar la perfusión de la microcirculación, ácido salicílico (100 mg por vía oral, iniciándose en las primeras 24 horas y con una duración de 10 días) ya que actúa como antiplaquetario, profilaxis antibiótica (levofloxacino 500 mg al día durante 4 días) para cualquier infección, óxido nítrico tópico (3 veces al día) para mejorar la perfusión sanguínea y compresas con gasa y agua.

Los dos casos expuestos en el artículo fueron tratados con este protocolo, lográndose la resolución completa de las complicaciones vasculares que les habían surgido debido a los rellenos de AH.



Figura. 9: Mujer de 36 años con afectación del pliegue nasolabial izquierdo (eritema y ampollas) tras infiltración de AH.

CASO 1



Figura. 10: 45 días post-inyección de hialuronidasa. Como podemos observar no quedaron cicatrices residuales.

CASO 2



Figura. 11: Mujer de 45 años con eritema, ampollas y livedo reticularis tras infiltración de AH.



Figura. 12: Resolución de las lesiones 45 días post-tratamiento con hialuronidasa (la luz verde es el resultado la cámara dañada).

En conclusión, los autores de este artículo señalan que están de acuerdo con el protocolo de altas dosis de hialuronidasa de Lorenzi (el cual cuantifica la dosis en función de las regiones de rostro afectas) en cuanto a que se requieren cantidades elevadas de hialuronidasa para el tratamiento de los efectos adversos vasculares, sin embargo, consideran que la distribución por cm^2 es más precisa.

6. El "ART" de las inyecciones de relleno facial: evitar, reconocer y tratar complicaciones inducidas por el ácido hialurónico ³⁸.

En este artículo se presenta el caso de una mujer de 21 años que recibió una inyección de AH en el labio superior. Esa misma noche, comenzó a sentir dolor. A la mañana siguiente regresó a su médico, quien realizó un bloqueo nervioso para aliviar el dolor, sin detectar el signo de isquemia del labio y la pared lateral de la nariz. El dolor persistente y la aparición de isquemia llevaron a la paciente a buscar una evaluación adicional y no fue hasta el cuarto día post-inyección, cuando la paciente fue finalmente evaluada. En el examen inicial, la presentación clínica sugirió una inyección intravascular en la arteria labial superior y / o arteria facial (Fig. 13).

La paciente fue tratada inmediatamente con tres inyecciones seriadas de 150 unidades de hialuronidasa, después de la inyección de lidocaína para facilitar la vasodilatación. Se inició tratamiento adicional con: AAS, piracetam, nadroparina, diclofenaco, metilprednisolona y amoxicilina-clavulánico.

A su vez, se aplicó pomada tópica de nitroglicerina al 2% en la zona afectada, cubierta con gasa de parafina y un vendaje ligero. El día 6 después de la inyección, un examen de ecografía dúplex no reveló trombosis en la arteria angular, la arteria labial superior y la arteria labial inferior, ni en las venas concomitantes. Para aumentar el flujo de oxígeno hacia los tejidos isquémicos, se inició la terapia con oxígeno hiperbárico del día 11 al 17. El día 14, la escara se cayó y la necrosis continuó cicatrizando por segunda intención. Una vez epitelizado, se recomendó hidratación y protección UV (Fig. 14). La paciente expresó como la carga psicológica influyó negativamente en su vida social y profesional. Se programó un injerto de grasa para mejorar el contorno del labio superior izquierdo.



Figura. 13: Costras, blanqueamiento regional, livedo reticularis y decoloración violácea tras la inyección de AH.



Figura. 14: Aunque la escara necrótica se desprendiese, resultó en un defecto cutáneo de espesor total.

El autor presenta el acrónimo “ART” (evitar, reconocer y tratar) en el manejo de las complicaciones del relleno, como una nueva pauta universal para los médicos estéticos:

-A: EVITAR: es importante señalar que en general, ninguna región de la cara es completamente segura, pero el conocimiento anatómico y vascular, así como la experiencia y el entrenamiento nos ayudarán a evitar este tipo de complicaciones. Además, se recomienda inyectar el producto lentamente, con una jeringa de 0,5-1,0 ml, para administrarlo de forma controlada con baja presión y durante varias sesiones en lugar de una inyección de gran volumen.

-R: RECONOCER: después de la inyección, debemos saber detectar los posibles problemas de inmediato. Para ello, debemos estar familiarizados con los signos iniciales de isquemia, es decir, palidez, enrojecimiento inusual o dolor excesivo. Por lo tanto, es preferible mantener al paciente en observación durante unos minutos. A su vez, informaremos a los pacientes que se revisen la cara y les daremos instrucciones claras sobre lo que es normal y lo que no y se les proporcionará un número de contacto de emergencia.

-T: TRATAR: se debe utilizar HYAL como medicamento de rescate ante este tipo de complicaciones. Cabe destacar que existen diferentes recomendaciones en cuanto a la dosificación y el momento en el que debemos usarla como podemos ver a continuación.

Autor Recomendación de tiempo de AH

Li	La inyección de HYAL más de 4h después de la oclusión inducida por AH no tuvo un beneficio significativo en el tratamiento del área necrótica. Se recomienda inundar el área isquémica lo antes posible con HYAL, ya que su modelo animal ha demostrado una corrección positiva entre el retraso en la administración de HYAL y la superficie del área necrótica.
Kim	Se inyectó AH en las arterias auriculares posteriores de conejos, seguido de la administración subcutánea de HYAL 4h y 24h más tarde. Cuando se trató con HYAL 4h después de la inyección de AH, el área necrótica pareció ser significativamente más pequeña que cuando se usó HYAL 24h después. Además, en comparación con el control, HYAL no tuvo ningún beneficio después de 24h. Los autores destacan la ventaja de la administración extravascular subcutánea de HYAL en caso de necrosis inminente debido a la inyección intraarterial de AH, y abogan especialmente por el uso urgente de HYAL para reducir las complicaciones vasculares.
Dom	Retrasar el tratamiento con HYAL durante más de 2 días después de la inyección de AH es un factor de riesgo importante de necrosis cutánea irreversible, como se muestra en este caso.
Hirsh	Un paciente con necrosis inminente 48h después de la inyección de AH en el surco nasolabial fue tratado inicialmente con AAS, nitroglicerina tópica y calor, que no mejoró el aspecto mientras que el dolor empeoró. Finalmente, se le realizó la inyección de HYAL, que mejoró significativamente la región isquémica.

Chauhan	Un paciente con necrosis cutánea inminente en el territorio de la arteria infraorbitaria, 48h después de la inyección de AH, fue tratado con éxito con una dosis pulsada de hialuronidasa.
----------------	--

Tabla. 6: Resumen de las recomendaciones de tratamiento informadas en el momento de la administración de hialuronidasa.

Autor	Resumen de dosificación de AH
Kleydman	16-50 U de HYAL en el mismo volumen que se utilizó de AH.
Landó	150-200 U de HYAL.
Dom	150 U hasta 300 U de HYAL para grandes superficies.
Cohen	Una inyección de HYAL de al menos 200 U cada 3-4 cm en la zona blanqueada, violácea o reticulada. Repita las inyecciones cada hora si no se observa mejora en el color de la piel.
DeLorenzi	Hipótesis de inundación: Se inyectan altas dosis de HYAL para inundar toda la zona isquémica, repetidas cada hora hasta que se produzca un mejor llenado capilar, color de piel y alivio del dolor. El objetivo es bañar el tejido y mantener una alta concentración de HYAL alrededor de los vasos afectados para descomponer el AH, de modo que las partículas de AH hidrolizadas puedan pasar por los capilares. La cantidad de unidades de HYAL depende de la superficie del área isquémica y no del volumen de AH inyectado.
Rey	Pinchazos en serie para infiltrar un total de 450-500 U de HYAL en toda el área afectada, incluido el curso del vaso. Si el llenado capilar es más de 4s después de 1h, se debe repetir la inyección de HYAL (máximo de 4 ciclos en 4h).

Tabla. 7: Resumen de las recomendaciones de tratamiento en la dosificación de hialuronidasa

En conclusión, el autor subraya la importancia del reconocimiento temprano y el tratamiento con hialuronidasa a altas dosis (150 unidades) en los casos de complicaciones vasculares asociadas a los rellenos de AH. El autor presenta el acrónimo ART (evitar (A), reconocer (R) y tratar (T)) como una nueva pauta universal para los médicos estéticos en el manejo de estos efectos adversos.

4.2 PÉRDIDA VISIÓN-CEGUERA:

1. Infusión terapéutica de hialuronidasa intraarterial para la oclusión de la arteria oftálmica después de la inyección de relleno facial cosmético ³⁹.

Este documento informa del caso de una mujer de 33 años la cual fue remitida a urgencias por presentar pérdida visual súbita en el ojo derecho. Diez horas antes, se había sometido a una inyección de relleno de AH en la glabella y el ala nasal. Inmediatamente después de la misma, la paciente refirió pérdida de visión en el ojo derecho, teniendo una visión normal en el ojo izquierdo. El examen oftálmico reveló pupila dilatada y no reactiva, extropia de gran ángulo, ptosis del párpado superior y oftalmoplejía total del ojo derecho. También se observó decoloración de la piel alrededor de la glabella derecha y el ala nasal. El examen del fondo de ojo mostró una retina isquémica con segmentación de la columna de sangre arterial y la angiografía de fondo de ojo con fluoresceína (FFA) reveló un llenado arterial retiniano mínimo y perfusión coroidea.

Con el fin de degradar el AH, se inyectaron 700 unidades de hialuronidasa y 20.000 unidades de uroquinasa en la arteria oftálmica. A continuación, se infundieron 800 unidades de hialuronidasa en las ramas de la ECA derecha. La angiografía realizada después de la infusión de hialuronidasa reveló una recanalización parcial de la arteria oftálmica y la ECA, especialmente en la arteria temporal profunda anterior. Sin embargo, no se vio una mejora significativa en el flujo sanguíneo alrededor de la órbita derecha.

Al día siguiente, aunque la fotografía del fondo de ojo mostrase un mejor llenado de los vasos retinianos, la FFA no mostró ninguna mejora en la perfusión arterial retiniana. En las fotografías de mirada primaria, horizontal y vertical, la elevación, la depresión y la aducción del ojo derecho estaban casi ausentes. Sin embargo, la abducción del ojo derecho se recuperó casi por completo (Fig. 15). Después de 1 mes, la visión del ojo derecho no había mejorado y cinco meses después, la visión del ojo derecho todavía carecía de percepción de la luz. El examen del fondo de ojo del ojo derecho mostró atrofia retiniana generalizada, mientras que la FFA reveló una mejor perfusión coroidea y retiniana.



Figura. 15: La elevación, depresión y aducción del ojo derecho estaban casi ausentes en la mirada primaria, horizontal y vertical. Sin embargo, la abducción del ojo derecho se recuperó casi por completo tras el uso de HYAL.

En conclusión, aunque la infusión intraarterial de hialuronidasa a dosis de 700-800 unidades no logró restaurar la perfusión de la arteria retiniana ni mejorar la visión, se logró una recanalización parcial de la arteria oftálmica y sus ramas, una recuperación parcial de la perfusión retiniana y coroidea y la recuperación completa del movimiento ocular. Estos hallazgos demuestran que esta técnica puede recanalizar las arterias oftálmicas y faciales más rápidamente que el tratamiento conservador sin intervención quirúrgica y que sirve para preservar la piel del rostro y prevenir la atrofia del iris, la hipotonía y la tisis bulbi.

2. Eficacia de la inyección de hialuronidasa retrobulbar para la pérdida de la visión resultante de la embolización con relleno de ácido hialurónico ⁴⁰.

Este estudio incluye a cuatro pacientes que presentaron pérdida de visión monocular asociada a inyecciones de relleno facial de AH, los cuales fueron tratados con inyecciones de hialuronidasa retrobulbar.

Las patologías subyacentes de la pérdida de visión fueron: BRAO (oclusión de rama de la arteria retiniana) y PION (neuropatía óptica isquémica posterior) para el paciente I, BRAO para el paciente II, OAO (oclusión de la arteria oftálmica) para el paciente III y PION para el paciente IV.

Todos ellos fueron tratados con una o dos inyecciones retrobulbares de 1500 o 3000 U de hialuronidasa, además del protocolo de tratamiento conservador estándar, el cual incluye acetazolamida, timolol, paracentesis de cámara anterior, masaje ocular, aspirina, nitroglicerina, manitol, oxígeno hiperbárico y corticoides.

Una vez tratados, se analizaron los resultados:

-En el paciente I, los BRAO permanecieron sin cambios ocho horas después de la primera inyección retrobulbar de 1500 U de hialuronidasa. La segunda inyección solo abrió gradual y ligeramente algunos BRAO en unos pocos días, mientras que los BRAO principales permanecieron sin cambios.

-En el paciente II, no hubo alivio de la opacidad retiniana o BRAO una semana después de una inyección.

-En el paciente III, sólo la BRAO inferotemporal pareció recanalizarse un día después de la primera inyección retrobulbar de 3000 U de hialuronidasa. La segunda no generó recanalización adicional de las BRAO.

-El paciente IV presentó una agudeza visual de 20/200 OS con amplio defecto del campo visual en su ojo izquierdo, que permaneció sin cambios ocho horas después del tratamiento con hialuronidasa retrobulbar, pero progresó a ceguera total 16 horas después del mismo.

En conclusión, ningún paciente demostró una recanalización sustancial de la arteria retiniana o una mejora de la agudeza visual después de este tratamiento. Este fallo de recanalización se debe a que la hialuronidasa no puede penetrar de manera eficiente en las ramas oculares de la arteria oftálmica y alcanzar los émbolos de AH. Los autores sugieren que para asegurar que haya suficiente cantidad de esta activa en la circulación oftálmica, la enzima debe administrarse constantemente. Sin embargo, dado que las inyecciones retrobulbares repetidas conllevan el riesgo inherente de perforación ocular, puede ser que este tratamiento sea una técnica deficiente para la resolución de la pérdida de visión asociada a estos rellenos.

3. Pérdida severa de la visión causada por el aumento de relleno cosmético: serie de casos con revisión de la causa y el tratamiento ⁴¹.

Este artículo trata de la revisión de 6 casos de pacientes que experimentaron pérdida de visión secundaria a la embolización de ácido hialurónico en arterias retinianas u oftálmicas. En todos estos casos, la pérdida de visión ocurrió cuando se inyectó en el área nasal en cuatro de los seis pacientes, y en el área de la frente y la sien, en los otros dos pacientes. Una vez analizados y tratados (con hialuronidasa de 150-600 unidades), se llegó a las siguientes consideraciones:

1. El periodo dorado para revertir la oclusión retiniana es de 90 minutos, por lo que, ante la sospecha de un caso de estos, se debe cesar la inyección de AH, así como administrar hialuronidasa.
2. Debido a las mejorías que experimentaron los pacientes tras el masaje ocular, se recomienda el uso del mismo inmediatamente después de la embolia y durante más de 3 horas, con el fin de disminuir la presión intraocular, aumentar el flujo sanguíneo y desalojar los émbolos. La eficacia del mismo se vio en los casos 2,3,5,6, donde se consiguió una recuperación completa de la visión.
3. En cuanto a la hialuronidasa, se ha visto que su volumen debe ser limitado, ya que el efecto del mismo mayor o igual a 7ml puede causar un edema significativo del disco óptico, pudiendo complicar aún más la visión del paciente. Además, Zhu et al⁴¹. concluyeron que no es posible revertir la agudeza visual en pacientes con más de 4 horas de ceguera incluso con hialuronidasa en las dosis de 1500-3000 unidades.
4. Por último, los autores sugieren otra técnica de inyección de hialuronidasa en la muesca supratrocLEAR/supraorbitaria, ya que la eficacia de la misma fue mencionada por Goodman y Clague⁴¹ y confirmada por el tratamiento exitoso del caso 6, donde la paciente experimentó una recuperación completa de la visión y un examen ocular posterior al día siguiente completamente normal.

CASO 4

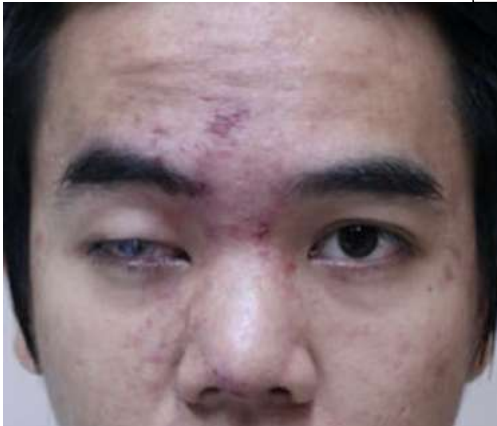


Figura. 16: ptoxis significativa en el ojo derecho tras la inyección de AH.



Figura. 17: 19 días después de 2 inyecciones retrobulbares de 500 U de HYAL.

En conclusión, los autores sugieren la inyección temprana de hialuronidasa supratrocLEAR / supraorbitario a dosis altas (150-600 unidades), el masaje ocular y la respiración en una bolsa de plástico (para aumentar la concentración de dióxido de carbono en el torrente sanguíneo) como métodos seguros, sencillos y efectivos para restaurar la circulación retiniana y la pérdida de visión inversa.

4. El tratamiento de la pérdida visual inducida por intervención estética con ácido hialurónico (AIIVL): consenso sobre orientación práctica ⁴².

Este artículo trata de un grupo de pautas para el tratamiento de la pérdida visual inducida por los rellenos de AH basándose en publicaciones actuales y/o opiniones de consenso, ya que no existe un tratamiento sólido basado en evidencia de Nivel 1 que pueda restaurar la visión.

Como consejos generales proponen:

1. Tener conocimientos esenciales de anatomía facial con respecto a los vasos (conocer sitios de anastomosis, sitios de alto riesgo etc).
2. Potencial de pérdida visual y necrosis cutánea en el formulario del consentimiento y discusión con en el paciente.

3. Preparar de manera cuidadosa y aséptica de la piel.
4. Para los sitios de entrada única, se debe minimizar el contacto de la piel adyacente en la entrada de la cánula para evitar la introducción de comensales. Mientras que, en los sitios con múltiples inyecciones, se debe considerar una limpieza adicional de la piel para reducir carga bacteriana y cambiar la aguja para comodidad del paciente.
5. Se debe administrar las inyecciones lentamente y con una presión mínima, para minimizar el trauma y también la posibilidad de embolia si un vaso se ha roto sin saberlo.
6. Inyectar pequeños volúmenes (menores de 0.1 ml por bolo).
7. Utilizar cánulas de calibres de 25G o mayores. Es un punto controvertido, ya que agujas más pequeñas dificultan la administración rápida de un gran volumen en un bolo, por lo que es menos probable que cause pérdida visual.
8. Tener precaución con las inyecciones, especialmente con aquellas de calibres de 27G o menores.

Además, el grupo pasó a considerar dos posibles escenarios en los que el paciente puede encontrarse después de una inyección de relleno a base de AH, los cuales son: la pérdida visual inminente y la pérdida visual tardía. En ambos se actúa de una manera similar.

1. Anotar la hora de inicio de los síntomas. En los casos de pérdida visual inminente, se debe dejar de inyectar el AH en primer lugar. A continuación, se debe comenzar con aspirina oral (2 píldoras de 325 mg al día para tratar de prevenir la formación de coágulos adicionales), respirar en bolsa de papel (con el fin de aumentar la concentración de dióxido de carbono en el torrente sanguíneo) y realizar un masaje ocular (para que el émbolo se desplace hacia la periferia). Por último, se debe de trasladar al paciente a un centro especializado (Hospital oftalmológico/ Departamento de oftalmología) de manera inmediata.

2. En cuanto a los consejos para dar a los especialistas de estos centros nos encontramos con: Acetazolamida IV 500 mg ya que mejora la vasodilatación arterial y el flujo sanguíneo, paracentesis de cámara anterior y extracción de 0.1-0.2 ml de solución acuosa para reducir la presión intraocular y permitir el movimiento de los émbolos distalmente, NTG sublingual para mejorar la vasodilatación y reducir las presiones del sistema venoso, trombolisis intraarterial superselectiva, aunque no ha habido evidencia convincente de reperfusión e inyección peribulbar de hialuronidasa a dosis de 1500 unidades cada hora, siendo aconsejable observar repetidamente las arterias retinianas y repetir la dosis cada hora (aunque la evidencia disponible de esta técnica aún no es sólida).
3. Se debe contactar con el fabricante (informando sobre el producto, dosis, tipo etc).
4. Dar consejos de apoyo al paciente (explicando lo que le ha sucedido, resolviendo dudas etc).
5. En cuanto a los temas medico-legales: informar la cobertura de indemnización, hacer fotografías relevantes etc.

En conclusión, este artículo propone unas pautas para el tratamiento de la pérdida visual asociada a los rellenos de AH usando hialuronidasa a altas dosis (1500 unidades). Los autores tienen como objetivo final que sus orientaciones sean evaluadas y que estimulen la investigación clínica que merece este tema ya que no hay un consenso en cuanto al tratamiento de este tipo de complicaciones.

5. Restauración de la pérdida visual con inyección de hialuronidasa retrobulbar después del relleno de ácido hialurónico ⁴³.

Se trata del reporte de un caso de una mujer 39 años que tras la inyección de un relleno que contenía una concentración de 20 mg/ml de ácido hialurónico en la hemicara derecha, comenzó a notar cambios visuales en el ojo ipsilateral que progresaban hacia una pérdida visual completa.

A su vez, refirió algo de dolor en el ojo y en el oído derecho, dolor de cabeza, mareos y debilidad subjetiva en la cara y el brazo del lado izquierdo. La inyección se suspendió de inmediato y se notificó el caso al departamento de emergencias, al equipo de accidentes cerebrovasculares y al oftalmólogo de guardia.

Se pidió el consentimiento a la paciente y inyectaron 150 unidades de hialuronidasa en el agujero infraorbitario en un intento de canular la rama arterial que probablemente se embolizó. A esto le siguió inmediatamente la inyección de otras 150 unidades en el área de la arteria supraorbitaria en un intento de canular la arteria, aunque no hubo signos inmediatos de resolución después de estas dos inyecciones. Inmediatamente, se realizó una inyección retrobulbar de 150 unidades de hialuronidasa; segundos después se repitió la misma dosis retrobulbar de 150 unidades. Poco después de esta segunda inyección retrobulbar, el paciente notó cierto retorno de la visión luminosa en el ojo derecho, que comenzó a mejorar de manera constante. Con este signo positivo, se realizó una tercera inyección retrobulbar para un total de 450 unidades retrobulbar durante aproximadamente 2 minutos.

Con una visión casi completa, se le dio una aspirina de 325 mg y fue enviada rápidamente al departamento de emergencias donde le realizaron un examen fundoscópico, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM), siendo todos los resultados normales.

En conclusión, se trata de un caso en el que se consiguió una recuperación completa de la visión gracias a la inyección retrobulbar de dosis altas (un total de 450 unidades) de hialuronidasa.

6. Recuperación completa de la pérdida visual inducida por el relleno después de la inyección subcutánea de hialuronidasa ⁴⁴.

Se trata del reporte de un caso de una mujer asiática de 31 años, que tras 12 horas desde la inyección de AH en la zona de la glabella y el dorso de la nariz, comenzó con un intenso

dolor periorbitario derecho y cefalea, seguido de una pérdida visual ipsilateral repentina y profunda en la mitad inferior del campo visual.

En el examen físico, había múltiples decoloraciones cutáneas reticuladas y eritematosas en los lugares donde se había inyectado (Fig. 18). Se vio un defecto pupilar aferente relativo derecho (RAPD) además de extropia del mismo en la mirada primaria y el movimiento extraocular de este ojo mostró limitación de la aducción, depresión y elevación de la mirada izquierda (Fig. 19). La prueba de campo visual de Humphrey reveló un defecto del campo altitudinal inferior derecho con alteración de la visión del color. La TC mostró un agrandamiento del recto medial e inferior del ojo derecho. El otro ojo y el resto del examen sistémico fueron normales. La paciente fue finalmente diagnosticada de neuropatía óptica isquémica posterior derecha (PION) con oftalmoplejía.

La paciente fue tratada con un total de 60 U/ml de hialuronidasa por vía subcutánea sobre la glabella y el dorso de la nariz 12 horas después de que comenzasen los síntomas. Afortunadamente, mostró una tremenda mejora de la visión dos semanas después (con una agudeza visual del ojo derecho de 6/9). La piel necrótica sanó con cicatrices mínimas después de un cuidado intensivo de la herida. La oftalmoplejía y el defecto del campo visual fueron resueltos 3 meses después del tratamiento (siendo la agudeza visual de ambos ojos de 6/6 con ausencia de RAPD).



Figura. 18: múltiples lesiones cutáneas reticuladas y decoloración eritematosa sobre glabella, dorso y punta de la nariz.



Figura. 19: 9 posiciones cardinales de la mirada mostraron limitación de los movimientos extraoculares derechos en aducción, depresión y elevación.

En conclusión, este caso ha demostrado que el rescate con administración subcutánea de hialuronidasa a dosis de 60 unidades/ml podría ser una opción efectiva para disolver el AH intraorbitario e intravascular sin canalización directa de la arteria afectada. No obstante, no hay que olvidar que una buena comprensión y uso de la anatomía vascular facial es vital para minimizar estos eventos catastróficos.

7. Hialuronidasa intravenosa para la pérdida visual secundaria a la inyección de relleno: un nuevo enfoque terapéutico ⁴⁵.

Este artículo examina el nuevo enfoque terapéutico del uso de hialuronidasa intravenosa en dosis altas cuando otros intentos de restaurar la visión han fallado y como una alternativa a la inyección retrobulbar en caso de que un oftalmólogo experimentado no pueda realizar este procedimiento dentro de 60 a 90 minutos, después de lo cual, la ceguera sería irreversible.

Los autores de este texto proponen que se utilice una dosis menor de 200 a 250 U/kg por vía intravenosa si otras estrategias de tratamiento no han logrado restaurar la visión. Para un adulto de 70kg, esto se aproximaría a 10 ampollas de Hyalase, una forma en polvo de AH disponible comercialmente.

En cada ampolla se inyecta 1 ml de solución salina normal para inyección, el polvo se disuelve rápidamente, se retira la solución y se repite este proceso hasta que se haya preparado un bolo total de 15.000 U en 10 ml de solución salina. El paciente debe permanecer en decúbito supino y se debe disponer de adrenalina y oxígeno para los casos de anafilaxia.

Durante los próximos 5 a 10 minutos durante los cuales la hialuronidasa permanece en la circulación, a un volumen sanguíneo promedio de 5 litros, esperaríamos una concentración de 3 U de hialuronidasa en cada 1 ml de volumen circulante. Dentro del primer o segundo volumen sistólico cardiaco, se esperaría que la hialuronidasa haya viajado desde la circulación venosa a la arterial, llegando a la arteria facial y se haya anastomosado con la circulación de la arteria retiniana, comenzando el inicio de la degradación de la embolia de ácido hialurónico.

Este flujo continuo incluso durante un periodo de 2 a 3 minutos, combinado con medidas continuas, como la reinhalación y el masaje orbital, podrían considerarse extremadamente eficaces en la recanalización de las arterias retinianas o ciliares.

En conclusión, el uso intravenoso de hialuronidasa a dosis menores de 200-250 unidades/kg, dentro del lumen de la circulación y durante más de unos pocos minutos, supera muchos de los desafíos de con los protocolos actuales, ya que parece ser eficaz en la restauración de la vista. Además, es importante señalar, que la hialuronidasa tendría el potencial de disolver cualquier otro embolo arterial, incluso en la circulación arterial cerebral, que se sabe que complica alrededor del 24% de los casos de ceguera.

8. Ceguera después de inyecciones de relleno facial: el papel de la hialuronidasa extravascular en la embolia de ácido hialurónico intravascular en el modelo experimental de conejo ⁴⁶.

Este artículo trata de dos estudios que se realizaron en animales con el fin de ver si podían imitar el papel de la inyección extravascular (retrobulbar) de hialuronidasa en casos de ceguera debida a la embolia de la arteria oftálmica tras la inyección de rellenos de AH.

Los dos experimentos realizados fueron los siguientes: por un lado, se usaron segmentos aislados de aorta abdominal de conejo llenos de AH, los cuales fueron tratados con inmersión extravascular de hialuronidasa altamente concentrada durante 90 minutos, seguido de observación general, examen microscópico, análisis del tamaño de partícula y tinción inmunohistoquímica; y por otro lado, se ocluyeron arterias auriculares vivas de conejo con AH y luego se trataron inmediatamente con inyección extravascular de hialuronidasa. A continuación, se evaluaron las orejas mediante observación macroscópica, examen microscópico y estudios de perfusión después de 60 minutos y nuevamente después de 90 minutos.

Para el estudio se utilizaron treinta conejos blancos neozelandeses machos de 3 meses de edad que pesaban 2 kg cada uno.

Todos los procedimientos con animales se realizaron de acuerdo con la guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio. Además, cabe destacar que en ambos estudios se inyectaron dosis de 1500 U de hialuronidasa.

Una vez analizados los resultados se vio que el tamaño de partícula y el volumen de AH dentro de las arterias abdominales de conejo no mostraba cambios después de sumergirse en hialuronidasa durante 90 minutos (Fig.20), lo que sugirió que el AH intravascular no podía degradarse mediante este tratamiento.

Además, la hialuronidasa solo pudo detectarse en la adventicia de las aortas en lugar de en el musculo liso vascular, la túnica, íntima o el lumen vascular, lo que indica que no pudo penetrar en el lumen vascular, pudiendo explicar los resultados negativos de nuestros experimentos.

A su vez, la reperusión arterial de la oreja de conejo tampoco se logró después de la inyección de esta en los tejidos adyacentes de la arteria obstruida (Fig.21), lo que sugirió que la hialuronidasa extravascular no podría degradar el AH intravascular incluso en una arteria de 1 mm en 90 minutos.

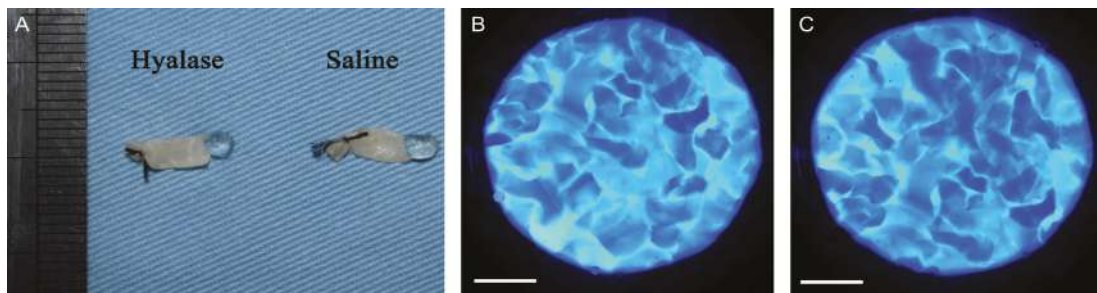


Figura. 20: (A) Aspecto macroscópico y microscópico del contenido de AH dentro de los segmentos arteriales después de sumergirse en (B) hialuronidasa y (C) solución salina durante 90 minutos mostrando una textura idéntica.

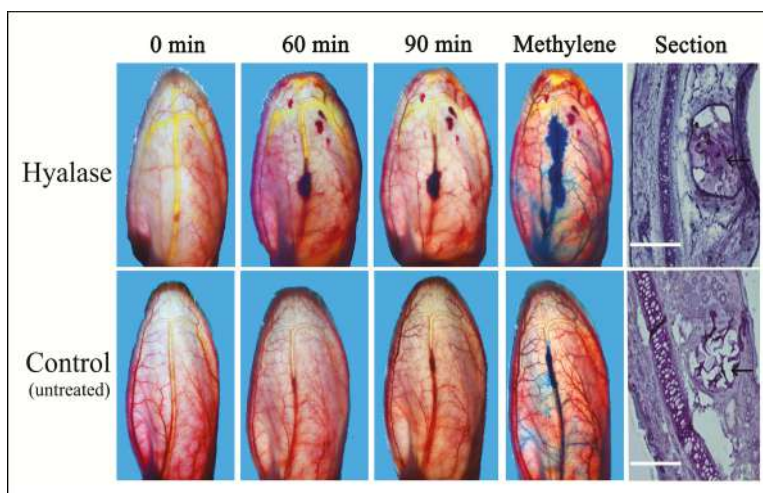


Figura. 21: Observación macroscópica y microscópica de la embolia arterial de ácido hialurónico con o sin tratamiento extravascular con hialuronidasa en modelos vivos de orejas de conejo donde no se obtuvieron diferencias en la observación general.

En conclusión, los casos publicados junto a este estudio han demostrado que la eficacia clínica de la hialuronidasa extravascular mediante inyección retrobulbar en casos de ceguera por relleno de AH tienen poca o ninguna mejoría en la pérdida de visión. Pese a esto, es importante señalar que sigue siendo algo controvertido y que requiere un consenso firme.

9. Observaciones clínicas y base anatómica de la ceguera después de la inyección facial de ácido hialurónico ⁴⁷.

En este estudio se analizaron tres casos de mujeres con edades comprendidas entre los 23 y 37 años. Las tres sufrieron diferentes grados discapacidad visual inmediatamente después de la inyección de AH:

-La paciente N°1 sufrió una pérdida completa del campo visual del ojo izquierdo y oftalmodinia después de la inyección de AH (2 ml) en la región nasal siendo trasladada al hospital a las 2 h y no recibió ninguna inyección de hialuronidasa retrobulbar.

-La paciente N°2 presentaba un defecto visual parcial en el lado superior del ojo derecho, diplopía y limitación del movimiento medial tras la inyección de AH (1.5 ml) en la región glabellar. Fue trasladada al hospital después de 4h y recibió inyecciones retrobulbares de hialuronidasa a dosis de 1500 U en el ojo afectado.

-La paciente N°3 sufrió pérdida completa del campo visual y ptosis del ojo derecho después de la inyección de AH (1.2 ml) en la región frontal y glabellar, fue trasladada al hospital después de 1h y recibió inyecciones retrobulbares de un total de 1500 U de hialuronidasa en el ojo afectado por un oftalmólogo.

Además, las tres fueron tratadas con glucocorticoides, anticoagulantes, vasodilatadores y oxígeno hiperbárico y se les realizó examen de fondo de ojo y angiografía ocular. Finalmente se vio que, a pesar del uso de hialuronidasa, ninguna de ellas mostró ninguna mejoría en la agudeza visual después de 6-12 meses de seguimiento, permaneciendo ciegas del ojo afectado.

A su vez, se anatomizaron dieciocho especímenes frescos de cabezas de cadáveres asiáticos con el fin de calcular el mínimo volumen de AH que podría causar una embolia de la arteria central de la retina y el consiguiente deterioro visual, observándose que cifras tan pequeñas como 0.08 ml podrían provocar la misma (Fig.22).

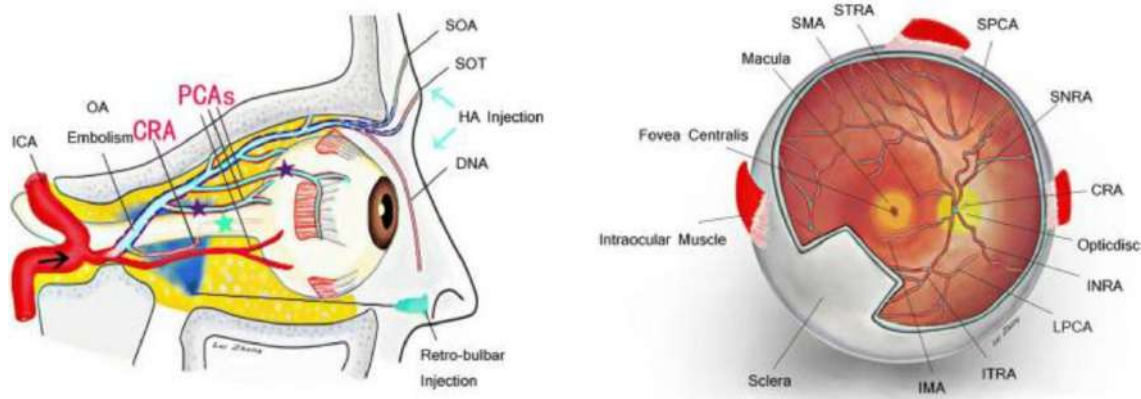


Figura. 22: Diagramas esquemáticos de embolia de arteria oftálmica. La embolia de estas arterias (estrellas) provocada por inyecciones en una zona facial (flechas) podría dar lugar a diferentes alteraciones visuales en las zonas correspondientes. En este estudio se calcularon los volúmenes arteriales encontrados en cadáveres (línea discontinua). La punta de la aguja afilada indicó el sitio de inyección de hialuronidasa retrobulbar (color azul).

En conclusión, se vio que la extensión de la ceguera o la discapacidad visual debida a la embolia dependía del sitio de esta en las ramas intraoculares de la arteria oftálmica y que ninguno de los casos estudiados mostró mejoras en la visión después del tratamiento con hialuronidasa. Debido a que tan solo 0,08 ml de AH pueden causar embolia de la arteria central de la retina, limitar el volumen de cada gota por inyección podría resultar una técnica sencilla para reducir potencialmente esta complicación.

10. Aplicación de hialuronidasa endovascular mediante angiografía superselectiva para rescatar la ceguera causada por la inyección de ácido hialurónico ⁴⁸.

Este estudio trata de investigar la administración directa de hialuronidasa en la oclusión de la arteria oftálmica a través de la canulación endovascular para resolver la ceguera inducida por AH. Se estudiaron cuatro pacientes con discapacidad visual causada por embolización de relleno de AH, los cuales fueron tratados mediante angiografía superselectiva, introduciéndose un microcatéter a lo largo de una guía desde la arteria femoral hasta la arteria oftálmica para administrar hialuronidasa directamente en el lugar de la embolia.

Una vez tratados, se analizó sistemáticamente la seguridad y eficacia de este tratamiento: un paciente mostró una ligera mejoría visual, mientras que los otros tres no mostraron ninguna mejoría en su función visual durante un periodo de seguimiento de más de 3 meses. Un paciente sufrió además un infarto cerebral en la arteria cerebral media izquierda durante la intervención quirúrgica y dos pacientes presentaron múltiples infartos cerebrales lacunares después de la operación.

En conclusión, aunque la aplicación endovascular de hialuronidasa podría recanalizar parcialmente las ramas ocluidas de la arteria oftálmica, tuvo efectos limitados sobre la restauración de la visión. Teniendo en cuenta los riesgos de la cirugía de intervención vascular, este enfoque debe considerarse con precaución.

4.3 HIALURONIDASA:

1. Advertencias sobre la hialuronidasa en el tratamiento de las complicaciones de relleno ³¹.

En este artículo, el autor pretende aclarar preguntas sobre la dosis apropiada, el momento y la técnica de administración de hialuronidasa, así como los perfiles de seguridad de la misma.

En primer lugar, hay que tener en cuenta que las reacciones alérgicas a la hialuronidasa están bien documentadas, son poco frecuentes (0,05%) y la mayoría de los casos ocurren a nivel oftalmológico.

En situaciones que no son de emergencia, cuando existen antecedentes de reacciones alérgicas importantes, se recomienda realizar pruebas preliminares de la piel por parte del alergólogo, mientras que situaciones en las que se requiere una inyección urgente, debido a que no habría tiempo para la realización de estas pruebas cutáneas, se debe poner en una balanza los riesgos y beneficios de esta técnica y actuar en función de lo que sea más adecuado para el paciente.

Por otra parte, en relación con el momento de inyección de HYAL, es importante señalar que, en los casos de inyección intravascular o compresión vascular por AH, el producto debe disolverse rápidamente. En un modelo animal, Kim et al³¹ demostró que la administración de hialuronidasa 4 horas después de la inyección en las arterias auriculares de conejo podía reducir significativamente el tamaño de las áreas necróticas, en comparación con la inyección retardada de hialuronidasa (24 horas después). En el caso de episodios vasculares remotos, el tratamiento de emergencia es aun más importante. Hayreh y colegas³¹, encontró que, en caso de un evento isquémico retiniano, la circulación debe restaurarse en 90 minutos. Aunque existe incertidumbre sobre si la ceguera debida a la inyección intravascular es tratable en absoluto, la inyección inmediata de hialuronidasa parece ser el paso más prometedor en el tratamiento de esta devastadora complicación.

Por último, en cuanto a cómo debemos inyectarla, el autor destaca que en caso de obstrucción vascular por AH, la enzima debe administrarse directamente en el vaso ocluido. De acuerdo con las recomendaciones de consenso, en caso de necrosis local inminente, se aconseja 1 inyección cada 3 a 4 cm en el área isquémica seguida de un masaje profundo y si no se observa mejoría en 60 minutos, se realizan de 3 a 4 ciclos de inyección adicionales.

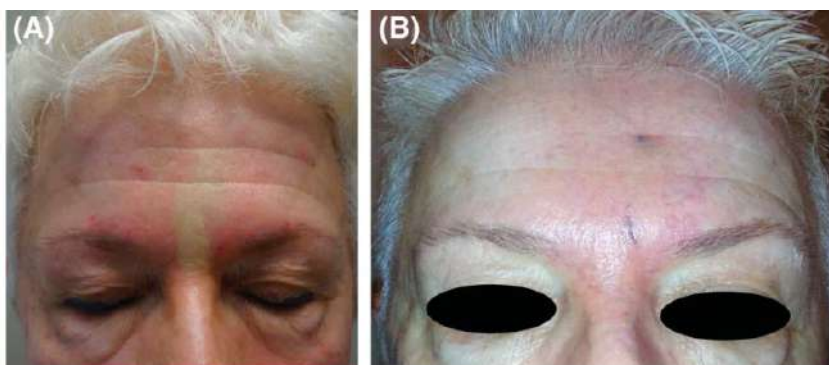


Figura. 23: (A) Blanqueamiento que apareció inmediatamente después de 0.05 ml de AH. (B) 30 minutos después de la inyección de 1500 U de hialuronidasa.

En conclusión, la hialuronidasa es un producto seguro en el manejo de las complicaciones vasculares y tal y como hemos visto con anterioridad, se debe inyectar lo antes posible, directamente en el vaso ocluido y repetir las dosis cada hora hasta que se consiga la resolución de la obstrucción.

2. Nuevo protocolo HPAD eventos adversos vasculares AH ²⁹.

Este artículo resume un nuevo enfoque terapéutico en el manejo de los eventos adversos vasculares asociados a los rellenos de ácido hialurónico. El antiguo protocolo implicaba un tratamiento único diario con hialuronidasa (HYAL) de 450 a 600 unidades, así como otras modalidades de tratamiento como nitropaste, oxígeno hiperbárico etc. El nuevo protocolo es mucho más simple y se basa en la administración repetida de dosis relativamente altas de hialuronidasa cada hora en el tejido isquémico hasta la resolución de la obstrucción (según se detecta clínicamente mediante la observación del color de la piel, el relleno capilar y la ausencia de dolor). De acuerdo con esta nueva hipótesis, debemos “inundar” los vasos ocluidos con una concentración suficientemente alta y duradera como para disolver la obstrucción de AH hasta el punto en que los productos de hidrólisis puedan pasar a través de los lechos capilares.

Este protocolo se basa en la hipótesis de que a medida que HYAL degrada el AH, comienza a difundirse lejos del sitio de inyección original. Por lo tanto, la cantidad de HYAL que inyectamos originalmente en una región se desactivará parcialmente (por agentes anti-HYAL naturales), se diluirá y se difundirá físicamente lejos de la región donde queremos mantener una concentración alta (Fig. 24). Por ello, para poder mantener esa concentración deseada, debemos inyectar HYAL a altas dosis y de manera repetida si queremos disolver la obstrucción, ya que con dosis más bajas o separadas en el tiempo no conseguiríamos una resolución completa.

Además, debido a que no podemos saber únicamente por observación clínica cuanto relleno está presente dentro del sistema arterial, ni podemos conocer la ubicación precisa de la obstrucción, a efectos prácticos, debemos asumir que todos los vasos en las áreas afectadas están completamente llenos de relleno de AH.

El autor ha estado usando un conjunto de reglas simples para gobernar el tratamiento. En general, las áreas más grandes de isquemia requerirán dosis mayores de HYAL administradas con mayor frecuencia (concretamente, los volúmenes más grandes de tejido requerirán más HYAL que los volúmenes más pequeños).

En general, para el labio, la nariz y la frente, se utilizan dosis estándar de aproximadamente 500 U por área. Para una sola región, el autor recomienda comenzar con una dosis de 500 U cada hora aproximadamente, hasta que se resuelva la isquemia. Para dos áreas, 1000 U y 1500 U para tres áreas (Fig. 25). Por lo general, la mayoría de estas complicaciones se resolverán después de aproximadamente tres o cuatro sesiones de tratamiento.

Es importante señalar que los tejidos blandos son relativamente resistentes a la isquemia, por lo que siempre que el tratamiento se complete dentro de las primeras 72 horas (aproximadamente 3 días) desde el inicio de la isquemia, el éxito es común. Sin embargo, en los casos de inyección retrobulbar de HYAL, esta técnica no ha sido alentadora y hasta la fecha no se han publicado informes de recuperación exitosa de la visión en ningún paciente que llegó sin percepción de la luz al inicio.

Se sabe que la oclusión de la arteria central de la retina mostró limitaciones estrictas de resolución aproximadamente 90 minutos después de la inyección. En este sentido, hay un límite de tiempo de aproximadamente una hora y media desde el inicio de la pérdida visual hasta que se restablece la circulación. Dado que HYAL tendría que prepararse, inyectarse en el espacio retrobulbar y luego difundirse por el mismo, parece bastante improbable que este tratamiento sea eficaz.

Las razones por las que se obtienen resultados exitosos con los émbolos en la piel son precisamente porque estos tejidos son bastante resistentes a episodios prolongados de isquemia, mientras que la retina tiene una limitación de tiempo muy estrecha y aparentemente estricta en su supervivencia isquémica. No obstante, esta es un área que requiere más investigación.

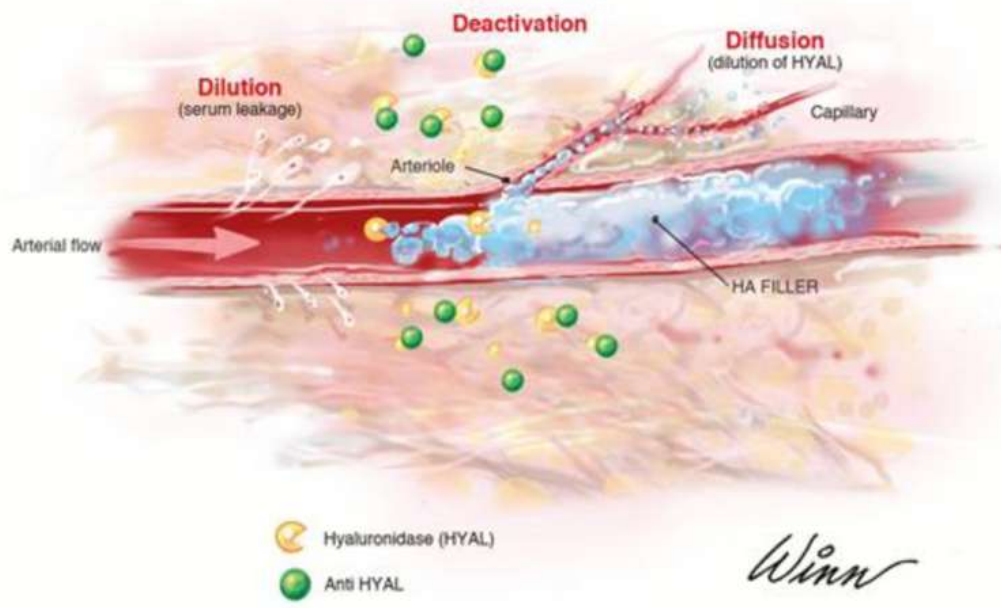


Figura. 24: Tan pronto como HYAL se inyecta en los tejidos, su concentración disminuye a través de varios procesos concurrentes. El suero se filtra hacia los tejidos isquémicos, diluyendo el HYAL, ya que los agentes antihialuronidasa tisulares comienzan por descomponer la enzima. Simultáneamente, se produce la difusión, reduciendo la concentración local.

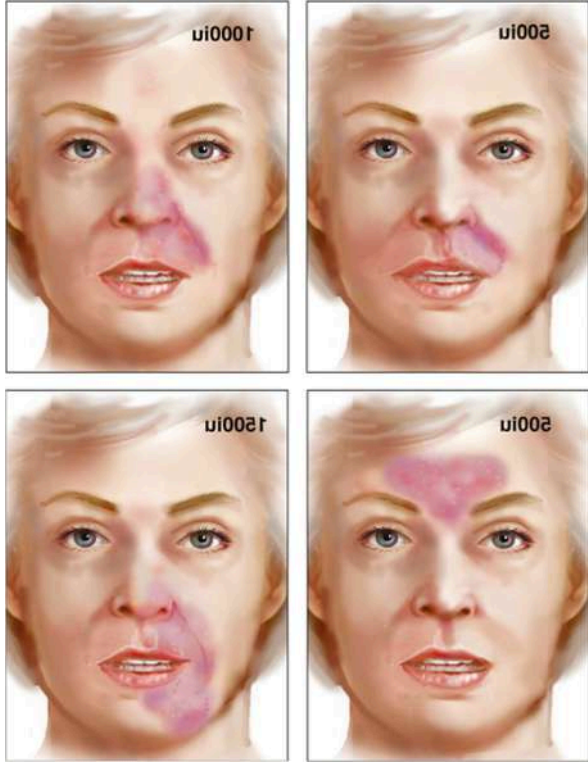


Figura. 25: Algunos patrones comunes de lesión y las dosis típicas que usa el autor para cada uno.

	Nuevo	Tradicional
Evitación	Si	Si
Tiempo de tratamiento	Inmediato	Inmediato
Estrategia de dosificación de HYAL	Variable, basada en el volumen de tejido afecto	Dosis fija
Intervalo de dosis	Cada hora	Diario
Tratamiento auxiliar	Ninguna	Vasodilatadores, NTP etc
Resultados	Excelente- resolución completa	Fracasos ocasionales del tratamiento parcial, formación de costras, cicatrices leves, cambios leves en la textura de la piel

Tabla. 8: Tratamiento nuevo versus tradicional.

En conclusión, ha habido una mejora significativa de los resultados con este nuevo protocolo de hialuronidasa pulsada a altas dosis en los casos de necrosis, sin embargo, queda por mucho por investigar, ya que sigue habiendo resoluciones incompletas en los casos de ceguera asociados a este tipo de rellenos.

3. Hidrólisis transvascular de relleno de ácido hialurónico con hialuronidasa: un estudio ex vivo ⁴⁹.

El propósito de este estudio es evaluar, mediante un entorno ex vivo, la capacidad de la hialuronidasa para degradar el AH reticulado que se inyectó en vasos humanos.

El paciente dio su consentimiento por escrito para participar en este estudio. Durante la disección del cuello, realizada al paciente por razones oncológicas, se recolectaron aproximadamente 3 cm de la vena yugular anterior y de la arteria facial (Fig. 26 y 27). Las muestras fueron llenadas de solución salina para identificar la presencia de pequeñas ramas laterales. De los especímenes originales, se recogió una porción más pequeña de cada uno (aproximadamente 0.5 cm) con ausencia de ramas laterales, y se colocó un clip metálico en un extremo de cada recipiente (Fig. 28).

En el otro extremo, se insertó 25 mg/ml de AH reticulado. La muestra de vena se llenó de 0,05 ml de AH y la muestra de arteria con 0,02 ml. La elasticidad de la vena permitió una mayor cantidad de AH de la que podría contener la muestra arterial. Después de llenar cada recipiente con AH, se colocó un clip metálico en el otro extremo (Fig. 29).

Cada muestra se remojó durante 4 horas en su propio tubo de ensayo y se llenó de 0,5 ml de hialuronidasa (300 U/ml). Los tubos de ensayo se entregaron al departamento de Anatomía Patológica. El medico de ese departamento, evaluó la cantidad de AH presente en cada muestra. Se retiró el clip metálico de un extremo de cada muestra, y el contenido se vertió sobre biocassettes de incrustación de tejido de procesamiento de patología, observándose que el volumen de AH restante era de 0,02 ml en la muestra de la vena y 0,002 ml en la muestra de arteria, lo que representa reducciones de volumen de AH del 60% y 90%, respectivamente.



Figura. 26: La vena yugular anterior recogida para el estudio.



Figura. 27: La arteria facial recogida para el estudio.



Figura. 28: Muestra de la vena antes del llenado de AH.



Figura. 29: La muestra de arteria se llenó de AH.

En conclusión, los autores vieron que una sola administración de hialuronidasa puede no ser adecuada para restaurar el flujo sanguíneo en caso de embolia, por lo que deben inyectarse dosis relativamente altas de esta enzima cada hora en el tejido afecto hasta que se complete la resolución, hecho que respalda el protocolo propuesto por DeLorenzi en el año 2017.

5. DISCUSIÓN:

El ácido hialurónico es uno de los materiales de relleno más utilizado debido a la percepción del mismo como un producto seguro y casi exento de reacciones adversas, hecho que ha contribuido al aumento en su utilización en los últimos años. La popularidad del mismo ha provocado la aparición de una serie de efectos adversos que antes se desconocían. La mayoría de las complicaciones asociadas al AH, son leves y transitorias, sin embargo, se ha visto un aumento en la prevalencia de las complicaciones vasculares, las cuales, pese a ser poco frecuentes, presentan una marcada gravedad e irreversibilidad. Dentro de estas, la complicación más precoz es la oclusión arterial o venosa, la cual conduce a la isquemia, con posterior necrosis de la piel y/o pérdida de visión. Estas dos últimas han sido descritas en la literatura como las complicaciones vasculares más severas hasta el momento.

Debido a la gravedad de las mismas, es importante tener una buena comprensión de la anatomía vascular, así como saber reconocer de manera temprana los signos o síntomas principales relacionados con la oclusión vascular con el objetivo de realizar un tratamiento rápido y agresivo para evitar esos cambios irreversibles.

Dentro de los tratamientos descritos para este tipo de efectos adversos, es importante destacar el uso de la hialuronidasa, debido a que es capaz de promover la difusión del material inyectado y facilitar su absorción, siendo el gold standard en el tratamiento de las complicaciones vasculares asociadas a los rellenos de AH.

A lo largo de los años, se han ido desarrollando protocolos distintos en cuanto a la dosificación de la misma. Al principio, se recomendaba usar dosis de 450 a 600 unidades al día en toda el área necrosada, durante al menos 2-4 días hasta que apareciesen signos que indicasen una reinstauración del flujo sanguíneo. Sin embargo, en los últimos años, se ha desarrollado un novedoso protocolo llamado “protocolo de hialuronidasa pulsada a altas dosis (HDPH)” el cual implica la inyección de esta a dosis altas repetidas cada hora, con el objetivo de “inundar” los tejidos que contienen los vasos ocluidos en una concentración suficiente como para poder disolver la obstrucción (con una estimación de 500 unidades para 1 territorio vascular, 1000 unidades para 2 y 1500 unidades para 3 áreas).

Tales cambios de dosificación, pasando de unas dosis estándar fraccionadas a unas dosis elevadas reiteradas, parecen aumentar la capacidad de disolución de la obstrucción de una manera más efectiva, siendo el motivo por el cual consideramos necesario realizar esta revisión bibliográfica con el fin de analizar el posible riesgo-beneficio y, por tanto, evaluar la efectividad del protocolo actual en comparación al tradicional.

En primer lugar, analizamos casos reales de pacientes que tras el uso de rellenos de AH experimentaron episodios de necrosis.

AUTOR	DOSIS DE HIALURONIDASA	RESULTADOS
Cohen J et all	>200 U	Resolución parcial
Loh KT et all	3 pulsos de 1000 U	Resolución completa
Fang M et all	4 pulsos de 1000 U	Resolución completa
Cutan J et all	4 pulsos de 500 U	Resolución completa
Ciancio F et all	40 U por cm ²	Resolución completa
Zeltzer A et all	3 pulsos de 150 U	Resolución parcial

Tabla.9: Características principales de los artículos asociados a episodios necrosis.

Tal y como podemos observar en la tabla anterior, la mayoría de los pacientes consiguieron una resolución completa de sus lesiones necróticas gracias a la administración de la hialuronidasa.

Los autores Loh KT et all³⁴, Fang M et all³⁵, Cutan J et all³⁶, Ciancio F et all³⁷ y Zeltzer A et all³⁸ utilizaron el novedoso protocolo de hialuronidasa pulsada a altas dosis para tratar a sus pacientes. En sus artículos destacaban que el periodo dorado para el inicio de la hialuronidasa es tan pronto como se realiza el diagnóstico de los signos y/o síntomas principales de isquemia y que no debe ser posterior a 72 horas, con el fin de evitar un daño irreversible de la piel. De esta manera, la experiencia colectiva demuestra que un diagnóstico precoz junto con la aplicación de este tratamiento a dosis altas resulta ser exitoso en el manejo de estas complicaciones ya que la gran mayoría de los pacientes tratados con este protocolo lograron una resolución completa de las mismas (a excepción de Zeltzer A et all³⁸

quienes lograron únicamente una resolución parcial de las lesiones debido a un diagnóstico tardío de las mismas).

Por otra parte, Cohen J et al³³ trataron a sus pacientes siguiendo el protocolo antiguo. A diferencia del resto de autores, señalaban que la utilización de dosis más bajas de hialuronidasa era eficaz para tratar este tipo de lesiones. Como podemos observar, no se consiguió una resolución completa de la necrosis, hecho que pone en duda la eficacia del mismo. Esto se puede explicar mediante la hipótesis de que debido a que una parte de HYAL que inyectamos se desactiva parcialmente, se diluye y se difunde lejos de la región a tratar, se necesitan altas dosis y repetidas de esta enzima si queremos mantener la concentración deseada con el fin de disolver la obstrucción, ya que con dosis más bajas o separadas en el tiempo no conseguiríamos una resolución completa.

Por ello, una vez analizados todos los artículos, cabe destacar que el nuevo protocolo parece ser más eficaz en el tratamiento de estas complicaciones, debido a que aumenta la capacidad de disolución de la obstrucción y lo hace de una manera más efectiva que el protocolo tradicional.

En segundo lugar, analizamos casos de pacientes que tras el uso de rellenos de AH experimentaron episodios de ceguera o pérdida de visión.

AUTOR	DOSIS DE HIALURONIDASA	RESULTADOS
Oh BL et all	700-800 U	Resolución parcial
Zhu G et all	1 o 2 pulsos de 150 a 300 U	Sin resolución
Thanasarnaksorn W et all	150-600 U	Resolución completa
Humzah MD et all	1500 U	-
Chesnut C et all	3 pulsos de 150 U	Resolución completa
Sharudin SN et all	60 U/ml	Resolución completa
Mccann M et all	200-250 U	-
Zhang L et all	1500 U	Sin resolución
Zhang L et all	1500 U	Sin resolución
Zhang L et all	-	Sin resolución

Tabla.10: Características principales de los artículos asociados a episodios de ceguera.

Como podemos observar en la tabla anterior, los casos de ceguera parecen responder de una manera menos efectiva al tratamiento con hialuronidasa.

Un número elevado de autores (Oh BI et all³⁹, Zhu G et all⁴⁰, Humzah MD et all⁴², Mccann M et all⁴⁵ y Zhang L et all^(46,47,48)) no consiguieron una recuperación exitosa de la visión de sus pacientes tras el uso de hialuronidasa (independientemente del protocolo utilizado en cada artículo). Sin embargo, Thanasarnaksorn W et all⁴¹, Chesnut C et all⁴³ y Sharudin SN et all⁴⁴ demostraban que las inyecciones repetidas de hialuronidasa a altas dosis conseguían una resolución completa de este tipo de lesiones ya que sus pacientes habían respondido de una manera exitosa. La recuperación de la visión parece seguir una pauta distinta en cada uno de estos tres últimos artículos, ya que fueron tratados con dosis distintas (150-600 unidades⁽⁴¹⁾, 3 pulsos de 150 unidades⁽⁴³⁾ y 60 U/ml⁽⁴⁴⁾) y en lugares distintos (inyección supratroclear/supraorbitaria⁽⁴¹⁾, inyección retrobulbar⁽⁴³⁾ e inyección subcutánea⁽⁴⁴⁾). Esto supone un problema, puesto que al usar metodologías diferentes, no pueden ser comparables y por lo cual, no podemos afirmar cual de ellos es más eficaz para tratar estas complicaciones.

Por otra parte, el hecho de que la gran mayoría de los pacientes no respondiese a este tratamiento de una manera eficaz parece ser debido a que el periodo dorado para revertir la oclusión retiniana es de tan solo de 90 minutos, es decir, hay un límite de tiempo de aproximadamente una hora y media. Dado que HYAL tendría que prepararse, inyectarse y luego difundirse, es bastante improbable conseguir revertir la situación con un periodo de tiempo tan limitado. Además, las razones por las que se obtienen resultados exitosos con los émbolos en la piel son precisamente porque estos tejidos son bastante resistentes a episodios prolongados de isquemia, mientras que la retina tiene una limitación de tiempo muy estrecha y aparentemente estricta en su supervivencia isquémica.

Debido a que solo una pequeña parte de los pacientes respondió a este tratamiento con hialuronidasa, consideramos que es necesario estimular la investigación clínica para poder llegar a un consenso firme ya que ambos tratamientos son deficientes para la resolución de los casos de ceguera asociados al AH.

Por último, analizamos artículos que se centran en el uso de la hialuronidasa como eje central del tratamiento de las complicaciones vasculares asociadas al AH.

AUTOR	DOSIS DE HIALURONIDASA	RESULTADOS
Landau M et all	-	Resolución completa
DeLorenzi C et all	500-1500 U	Resolución completa
Rauso R et all	300 U	Resolución completa

Tabla.11: Características principales de los artículos relacionados con el uso de hialuronidasa en pacientes que habían utilizado AH como material de relleno.

Landau M et all³¹, DeLorenzi C et all²⁹ y Rauso R et all⁴⁹ concluyen en sus artículos que el nuevo protocolo de hialuronidasa pulsada a altas dosis es más eficaz para tratar este tipo de complicaciones, ya que se ha visto que una sola administración de hialuronidasa no es adecuada para restaurar el flujo sanguíneo en casos de embolia, siendo necesaria la inyección de dosis altas y repetidas cada hora en el tejido para conseguir la resolución del mismo de una manera completa.

En resumen, destacamos que la administración de la hialuronidasa 4 horas después de la inyección podía reducir significativamente el tamaño de las áreas necróticas, en comparación con la inyección retardada de hialuronidasa (24 horas después). Es importante recordar que los tejidos blandos son relativamente resistentes a la isquemia, por lo que siempre que el tratamiento se complete dentro de las primeras 72 horas del inicio de la isquemia, el éxito es común. Sin embargo, en los casos de eventos isquémicos retinianos, la circulación debe restaurarse en tan solo 90 minutos, suponiendo una limitación de tiempo muy estricta, hecho que contribuido a que esta actitud terapéutica no sea tan alentadora y que no se hayan publicado prácticamente artículos de recuperación completa de la visión.

6. CONCLUSIONES:

Los resultados concluyen que:

-El protocolo tradicional no ha conseguido una resolución completa de los episodios de necrosis asociados a los rellenos de ácido hialurónico.

- El nuevo protocolo de hialuronidasa pulsada a altas dosis es más eficaz en el tratamiento de las lesiones necróticas asociadas a rellenos de ácido hialurónico.

-En los casos de ceguera, no se ha conseguido una recuperación completa de la visión con ninguno de los dos protocolos.

-Debido a que en los casos de ceguera no es posible restaurar la visión perdida, se debe llevar a cabo más estudios e investigaciones para así poder llegar a un consenso.

7. BIBLIOGRAFÍA:

1. Donis AA, Gutiérrez PG, Domínguez NR, Moreno GS, Ávila JR. Filler Materials: A Review [Internet]. Medigraphic.com. [citado el 25 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2015/dcm1511.pdf>
2. Ameg.es. [citado el 25 de abril de 2021]. Disponible en: http://www.ameg.es/images/articulos/SEME_PROTOCOLOS.pdf
3. Dermatology DF in. Materiales de relleno en dermatología [Internet]. Medigraphic.com. 2011 [citado el 25 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2011/dcm114g.pdf>
4. Sánchez-Carpintero I, Candelas D, Ruiz-Rodríguez R. Materiales de relleno: tipos, indicaciones y complicaciones. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101(5):381–93.
5. Mundada P, Kohler R, Boudabbous S, Toutous Trelu L, Platon A, Becker M. Injectable facial fillers: imaging features, complications, and diagnostic pitfalls at MRI and PET CT. *Insights Imaging.* 2017;8(6):557–72.
6. Seme.org. [citado el 25 de abril de 2021]. Disponible en: <https://old.seme.org/docs/Informe-Bioseguridad-Inmunologica-Bioimplantes.pdf?it=docs/Informe-Bioseguridad-Inmunologica-Bioimplantes.pdf>
7. Sanitas.es. [citado el 25 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.sanitas.es/sanitas/seguros/es/particulares/biblioteca-de-salud/prevencion-salud/propiedades-usos-acido-hialuronico.html>
8. Salwowska NM, Bebenek KA, Żądło DA, Wcisło-Dziadecka DL. Physiochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. *J Cosmet Dermatol.* 2016;15(4):520–6.
9. Semcc.com. [citado el 25 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.semcc.com/master/files/Complicaciones%20vasculares%20AH%20-%20Dra.%20Rodriguez.pdf>
10. Spain VV. Hialurónico ácido [Internet]. Vademecum.es. Vidal Vademecum; 2020 [citado el 25 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-hialuronico+acido-d03ax05>
11. Spain VV. Hialurónico ácido [Internet]. Vademecum.es. Vidal Vademecum; 2015 [citado el 25 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-hialuronico+acido-m09ax01>

12. ACIDO HIALURÓNICO EN IQB [Internet]. Iqb.es. [citado el 25 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a129.htm>
13. Usos y beneficios del ácido hialurónico [Internet]. Ceac.es. [citado el 25 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ceac.es/blog/usos-y-beneficios-del-acido-hialuronico>
14. Mannise R. Ácido hialurónico y sus usos para la rodilla, la cara y más [Internet]. Ecocosas.com. 2020 [citado el 25 de abril de 2021]. Disponible en: <https://ecocosas.com/salud-natural/acido-hialuronico/>
15. Vélez-Benítez E, Cuenca-Pardo J, Ramos-Gallardo G, Ramos-Ramos K. Seguridad en la aplicación de rellenos faciales. Medicina basada en evidencia. Cirugía Plástica. 2019;29(1):64–74.
16. Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, Lajo-Plaza JV, Mira M, Ortíz-Martí F, et al. Preventing the complications associated with the use of dermal fillers in facial aesthetic procedures: An expert group consensus report. *Aesthetic Plast Surg.* 2017;41(3):667–77.
17. Snozzi P, van Loghem JAJ. Complication management following rejuvenation procedures with hyaluronic acid fillers—an algorithm-based approach. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2018;6(12):e2061.
18. Rohrich RJ, Bartlett EL, Dayan E. Practical approach and safety of hyaluronic acid fillers. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2019;7(6):e2172.
19. Signorini M, Liew S, Sundaram H, De Boule KL, Goodman GJ, 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(6):961e–71e.
20. Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, Lajo-Plaza JV, Mira M, Moreno A, et al. Treatment of soft tissue filler complications: Expert consensus recommendations. *Aesthetic Plast Surg.* 2018;42(2):498–510.
21. Sito G, Manzoni V, Sommariva R. Vascular complications after facial filler injection: A literature review and meta-analysis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(6):E65–72.
22. Witmanowski H, Błochowiak K. Another face of dermal fillers. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020;37(5):651–9.
23. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part 2: vascular complications. *Aesthet Surg J.* 2014;34(4):584–600.

24. Grzybinski S, Temin E. Vascular occlusion after hyaluronic acid filler injection. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2018;2(2):167–8.
25. Oup.com. [citado el 25 de abril de 2021]. Disponible en: <https://academic.oup.com/asj/article/37/9/NP102/3811160>
26. Thanasarnaksorn W, Cotofana S, Rudolph C, Kraissak P, Chanasumon N, Suwanchinda A. Severe vision loss caused by cosmetic filler augmentation: Case series with review of cause and therapy. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17(5):712–8.
27. Buhren BA, Schrupf H, Hoff N-P, Bölke E, Hilton S, Gerber PA. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. *Eur J Med Res.* 2016;21(1):5.
28. HIALURONIDASA EN VADEMECUM [Internet]. Iqb.es. [citado el 25 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/h011.htm>
29. DeLorenzi C. New High Dose Pulsed Hyaluronidase protocol for hyaluronic acid filler vascular adverse events. *Aesthet Surg J.* 2017;37(7):814–25.
30. Dermatology H in. Hialuronidasa: aplicaciones dermatológicas [Internet]. Medigraphic.com. 2011 [citado el 25 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2011/dcm114i.pdf>
31. Vélez-Benítez E, Cuenca-Pardo J, Ramos-Gallardo G, Ramos-Ramos K. Seguridad en la aplicación de rellenos faciales. *Medicina basada en evidencia. Cirugía Plástica.* 2019;29(1):64–74.
32. Landau M. Hyaluronidase caveats in treating filler complications. *Dermatol Surg.* 2015;41 Suppl 1(Supplement 1):S347-53.
33. Cohen JL, Biesman BS, Dayan SH, DeLorenzi C, Lambros VS, Nestor MS, et al. Treatment of hyaluronic acid filler-induced impending necrosis with hyaluronidase: Consensus recommendations. *Aesthet Surg J.* 2015;35(7):844–9.
34. Loh KTD, Phoon YS, Phua V, Kapoor KM. Successfully managing impending skin necrosis following hyaluronic acid filler injection, using high-dose pulsed hyaluronidase. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2018;6(2):e1639.
35. Fang M, Rahman E, Kapoor KM. Managing complications of submental artery involvement after hyaluronic acid filler injection in chin region. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2018;6(5):e1789.
36. Chauhan A, Singh S. Management of delayed skin necrosis following hyaluronic acid filler injection using pulsed hyaluronidase. *J Cutan Aesthet Surg.* 2019;12(3):183–6.

37. Ciancio F, Tarico MS, Giudice G, Perrotta RE. Early hyaluronidase use in preventing skin necrosis after treatment with dermal fillers: Report of two cases. *F1000Res*. 2019;7:1388.
38. Zeltzer A, Geeroms M, Antoniazzi E, Giunta G, De Baerdemaeker R, Hendrickx B, et al. The “ART” of facial filler injections: Avoid, recognize, and treat hyaluronic acid-induced complications. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(9):2229–36.
39. Oh B-L, Jung C, Park KH, Hong YJ, Woo SJ. Therapeutic intra-arterial hyaluronidase infusion for ophthalmic artery occlusion following cosmetic facial filler (hyaluronic acid) injection. *Neuroophthalmology*. 2014;38(1):39–43.
40. Zhu G-Z, Sun Z-S, Liao W-X, Cai B, Chen C-L, Zheng H-H, et al. Efficacy of retrobulbar hyaluronidase injection for vision loss resulting from hyaluronic acid filler embolization. *Aesthet Surg J*. 2017;38(1):12–22.
41. Thanasarnaksorn W, Cotofana S, Rudolph C, Kraissak P, Chanasumon N, Suwanchinda A. Severe vision loss caused by cosmetic filler augmentation: Case series with review of cause and therapy. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(5):712–8.
42. Humzah MD, Ataulah S, Chiang C, Malhotra R, Goldberg R. The treatment of hyaluronic acid aesthetic interventional induced visual loss (AIIVL): A consensus on practical guidance. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(1):71–6.
43. Chesnut C. Restoration of visual loss with retrobulbar hyaluronidase injection after hyaluronic acid filler. *Dermatol Surg*. 2018;44(3):435–7.
44. Sharudin SN, Ismail MF, Mohamad NF, Vasudevan SK. Complete recovery of filler-induced visual loss following subcutaneous hyaluronidase injection. *Neuroophthalmology*. 2019;43(2):102–6.
45. Mccann M. Intravenous hyaluronidase for visual loss secondary to filler injection: A novel therapeutic approach. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(12):25–7.
46. Zhang L, Feng X, Shi H, Wu WTL, Wu S. Blindness after facial filler injections: The role of extravascular hyaluronidase on intravascular hyaluronic acid embolism in the rabbit experimental model. *Aesthet Surg J*. 2020;40(3):319–26.
47. Zhang L, Pan L, Xu H, Yan S, Sun Y, Wu WTL, et al. Clinical observations and the anatomical basis of blindness after facial hyaluronic acid injection. *Aesthetic Plast Surg*. 2019;43(4):1054–60.
48. Zhang L, Luo Z, Li J, Liu Z, Xu H, Wu M, et al. Endovascular hyaluronidase application through superselective angiography to rescue blindness caused by hyaluronic acid injection. *Aesthet Surg J*. 2021;41(3):344–55.

49. Rauso R, Zerbinati N, Fragola R, Nicoletti GF, Tartaro G. Transvascular hydrolysis of hyaluronic acid filler with hyaluronidase: An ex vivo study. *Dermatol Surg.* 2020;Publish Ahead of Print(3):370.

Complicaciones agudas de los materiales de relleno

Paula Echaniz Arrese
Rebeca Bella Navarro

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:

La hialuronidasa es el gold standard en el tratamiento de las complicaciones vasculares asociadas a los rellenos de ácido hialurónico. La dosificación de la misma ha ido variando a lo largo de los años, pasando de dosis estándar fraccionadas a dosis elevadas reiteradas. El objetivo del estudio es analizar el impacto de esta nueva dosificación en la disolución de la obstrucción vascular.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó una revisión sistemática para identificar estudios que valorasen el tratamiento de las complicaciones vasculares de AH con dosificaciones distintas de hialuronidasa.

RESULTADOS:

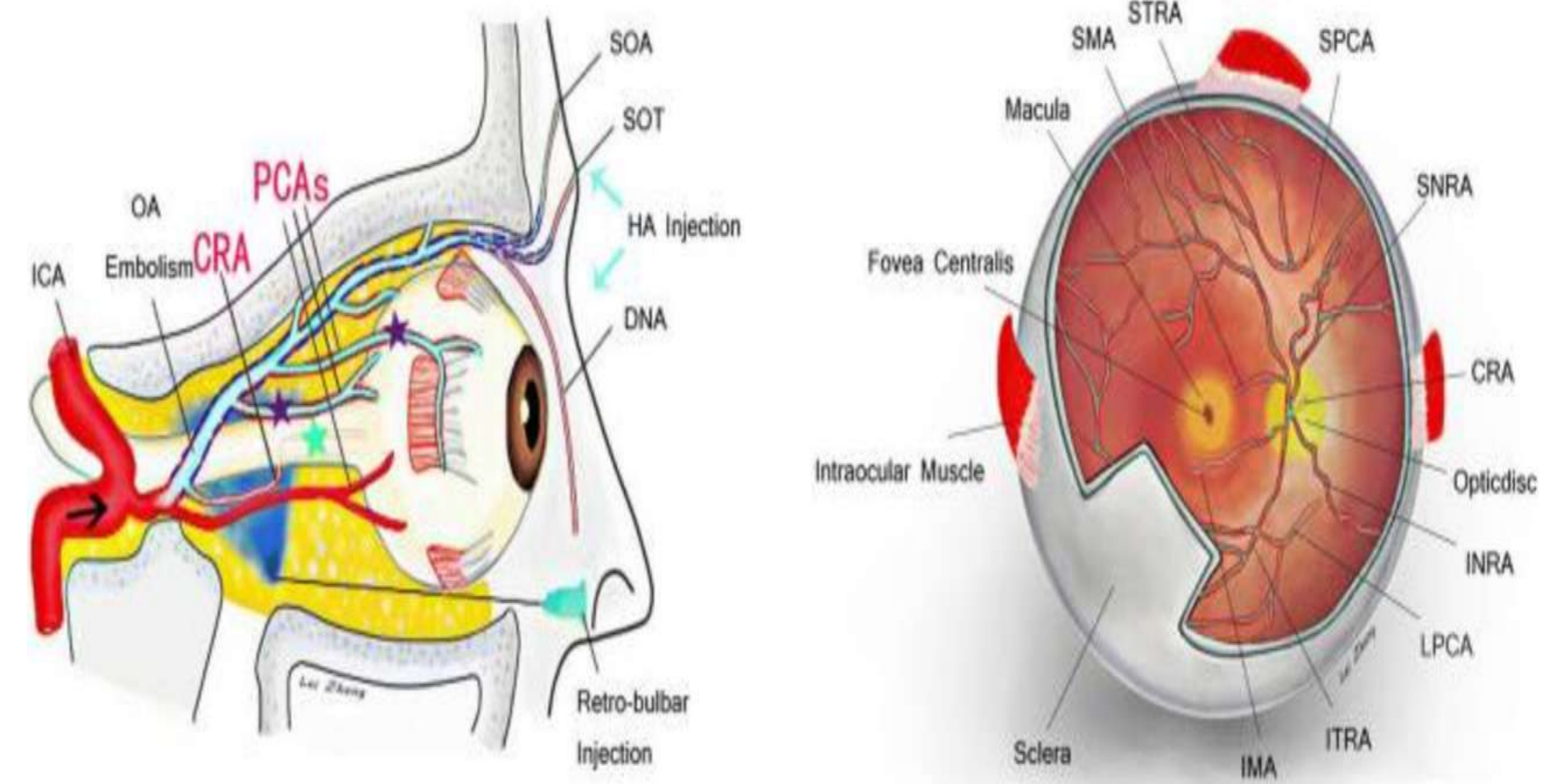
- NECROSIS Y HIALURONIDASA



En 8 de los 9 artículos comparativos se demostraba que un diagnóstico precoz junto con la aplicación de hialuronidasa a altas dosis resultaba ser exitoso en el manejo de los casos de necrosis. Sin embargo, un autor trató a sus pacientes de acuerdo a el antiguo protocolo, consiguiendo una resolución parcial de las lesiones.

- PÉRDIDA DE VISIÓN

En 7 de los 10 artículos comparativos no se consiguió una recuperación exitosa de la visión (independientemente del protocolo utilizado en cada artículo). 3 de los autores demostraban que las inyecciones repetidas de hialuronidasa conseguían una resolución completa de este tipo de lesiones.



CONCLUSIONES:

- Los resultados muestran que el nuevo protocolo de hialuronidasa pulsada a altas dosis es más eficaz que el anterior en el tratamiento de la necrosis.
- En los casos de ceguera, no se ha conseguido restaurar la visión con ninguno de los dos métodos, siendo necesario llevar a cabo más estudios e investigaciones para así poder llegar a un consenso.

