

Indicaciones *off label* de hialuronidasa en el tratamiento de complicaciones asociadas a la aplicación de ácido hialurónico: Una revision

Off label indications of hyaluronidase in the treatment of complications associated with filling with hyaluronic acid: a review

Patricia Santos de Souza¹

Instituto Universalis,
Salvador, Bahia, Brasil.

Fecha de recepción: 10 de diciembre de 2021

Fecha de aceptación: 24 de enero de 2022

Resumen

Los rellenos a base de ácido hialurónico (HA) se han convertido en el tratamiento de elección para dar volumen y restaurar a los contornos faciales. En este contexto, junto con el aumento en el uso de estos rellenos, también ha aumentado la necesidad de comprender mejor las reacciones indeseables asociadas con estos procedimientos y una mejor manera de tratarlos. La hialuronidasa es una enzima responsable de la despolimerización del ácido hialurónico, se ha utilizado durante años en la reversión de casos relacionados con complicaciones vasculares y otras complicaciones antiestéticas de forma empírica en la dermatología. Por lo tanto, existe la necesidad de analizar las indicaciones para el uso *off-label* de hialuronidasa en el tratamiento de efectos adversos asociados con el uso de ácido hialurónico inyectable. A través de una revisión bibliográfica de los artículos descritos en la literatura de 2013 a 2019 sobre el uso empírico de la hialuronidasa para la corrección de efectos antiestéticos y / o complicaciones más graves después de los empastes a base de HA, se evidenció que esta enzima se muestra como una herramienta *off-label* muy eficaz, tanto en episodios adversos agudos como para revertir resultados insatisfactorios. Sin embargo, aún se necesitan más estudios para la regularización del uso de la hialuronidasa en la dermatología, estableciendo la estandarización de las dosis y la creación de protocolos específicos para el manejo de las complicaciones posteriores al llenado. Evidenciar que la hialuronidasa empleada empíricamente, en el manejo de reacciones adversas asociadas al uso de HA inyectable, se muestra eficaz y su aplicación debe estar en el dominio técnico de todos aquellos que aplican HA a sus pacientes.

Palabras clave: Hialuronidasa, ácido hialurónico, complicaciones del ácido hialurónico.

Abstract

Hyaluronic acid (HA) based fillers have become the treatment of choice for volumizing and restoring facial contours. In this context, together with the growth in the use of these fillers, the need to better understand the undesirable reactions associated with these procedures and a better way to treat them has also increased. And as hyaluronidase is an enzyme responsible for the depolymerization of hyaluronic acid, it has been used for years in the reversal of cases related to vascular complications and other unsightly complications in an empirical way in dermatology. Thus, there is a need to analyze the indications for the off-label use of hyaluronidase in the treatment of adverse effects associated with the use of injectable hyaluronic acid. Through a literature review of articles described in the literature from 2013 to 2019 regarding the empirical use of hyaluronidase for the correction of unaesthetic effects and/or more severe complications after HA-based fillings, it was evidenced that this enzyme is shown to be as a highly effective off-label tool, both in acute adverse episodes and in reversing unsatisfactory results. However, further studies are needed for hyaluronidase to be regulated for use in dermatology. Enabling standardization of dosages and creation of specific protocols for the management of complications after filling. Evidencing that the hyaluronidase used empirically, in the management of adverse reactions associated with the use of injectable HA, is shown to be efficient and its application should be in the technical domain of all those who apply HA to their patients.

Keywords: Hyaluronidase, hyaluronic acid, hyaluronic acid complications.

¹ Especialista en estética avanzada, farmacéutica. Correo electrónico: dra.patriciahazard@hotmail.com



Introducción

El aumento de la esperanza de vida junto con los efectos nocivos del envejecimiento cutáneo y el deseo actual de presentar una piel joven que sigue a una condición física cada vez mejor, demostrado por los individuos que envejecen, contribuyen a la creciente demanda para procedimientos estéticos mínimamente invasivos con la finalidad de rejuvenecer y aportar armonía facial (1,2). A medida que envejecemos, se producen cambios estructurales en la cara relacionados con la reducción de la contractura muscular, la disminución de la elasticidad de la piel, la resorción ósea y los compartimientos grasos profundos (3,1) lo que resulta en la aparición de marcas de expresión, pérdida de volumen, ptosis de las almohadillas de grasa superficiales y consecuentemente la aparición de arrugas (4). Así, para revertir y / o paliar los signos del envejecimiento, una gran parte de la población recurre a procedimientos estéticos no quirúrgicos, que están en auge en el mercado (2), tales como el uso de rellenos dérmicos a base de inyección de ácido hialurónico (HA).

Actualmente es considerado como el tratamiento de primera elección en el abordaje estético del rejuvenecimiento cutáneo (5), por su biocompatibilidad cutánea, practicidad de aplicación, buen margen de seguridad y por ser capaz de promover el aumento del volumen de piel, restauración de los contornos faciales y equilibrio simétrico del rostro (6). El ácido hialurónico (HA) es un glicosaminoglicano formado por ácido D-glucurónico y N-acetilglucosamina (1), con características moleculares negativas que le confieren la capacidad de retener moléculas de agua, teniendo un alto poder de hidratación tisular (3,1); siendo parte de la constitución del organismo, actuando en el llenado de espacios intracelulares (2).

Con los años, la cantidad de este ácido endógeno disminuye, así como la hidratación y tonificación de la piel, provocando arrugas,

pliegues y flacidez (1). Al devolver el HA a las capas internas de la piel, se restablece el equilibrio hídrico y la regulación de la distribución de proteínas en los tejidos, contribuyendo a una mejora en la estructura y elasticidad de la piel, logrando un efecto rejuvenecedor (3). Sin embargo, a medida que se expande la demanda por el uso de materiales de obturación a base de HA, aumenta el número de procedimientos y, en consecuencia, los reportes de efectos adversos (EA) (7). Por lo tanto, el profesional calificado debe buscar siempre los conocimientos prácticos y teóricos sobre cómo reconocer, diagnosticar y tratar, tanto los efectos antiestéticos como las complicaciones que requieren una intervención rápida y asertiva, con el fin de reducir el riesgo de implicaciones permanentes (5).

Muchas de estas complicaciones son corregibles y están relacionadas con errores técnicos en el momento del procedimiento, tales como: elección inadecuada del producto, uso muy superficial del relleno inyectable, exceso de volumen, aplicación en una ubicación anatómica incorrecta o procesos que generen asimetrías en el paciente (4). Puede generar pequeños hematomas, eritema, nódulos, efecto Tyndall (una coloración azulada en el tejido, similar a una ligera contusión), abscesos en los sitios de aplicación, edema persistente y granulomas (6). El uso de rellenos a base de HA también puede generar complicaciones inflamatorias más graves, tales como: reacciones inmunes mediadas no relacionadas con el agente infeccioso (reacciones alérgicas), infección (bacteriana, fúngica, viral o mediada por biofilm) y necrosis del tejido cutáneo (por inyección intravascular o compresión de la red vascular adyacente) (2). La necrosis cutánea es una de las complicaciones más graves que puede provocar cambios en las cicatrices antiestéticas (7). Estas complicaciones deben abordarse y tratarse lo más temprano posible para evitar daños permanentes. Pueden

tratarse con una inyección local de hialuronidasa y el uso de otros medicamentos, si es necesario (6). Así, se denota la viabilidad de analizar las indicaciones para el uso *off-label* de hialuronidasa en el tratamiento de efectos adversos asociados con el uso de ácido hialurónico inyectable.

Métodos

El estudio se llevó a cabo mediante una investigación de revisión sistemática de la literatura, a través de la búsqueda de bibliografías descriptivas y analíticas, con el objetivo de analizar las indicaciones del uso *off-label* de hialuronidasa en el tratamiento de efectos adversos asociados al uso de ácido hialurónico inyectable en la estética y la clínica. La búsqueda de artículos se realizó en las principales plataformas científicas: PubMed, Scielo y Lilacs, los cuales fueron identificados por los siguientes descriptores: hialuronidasa, ácido hialurónico y complicaciones del ácido hialurónico.

Para esta revisión, se seleccionaron artículos publicados en inglés y portugués de 2013 a 2019. Los criterios de inclusión de los artículos fueron estudios sobre hialuronidasa y que se utilizaron solo para tratamientos humanos, con fines clínicos y estéticos. En cuanto a los criterios de exclusión, los artículos considerados inadecuados fueron los que tenían uso de enzima sin correlación por motivos estéticos clínicos, y aquellos que no presentaron correlación entre hialuronidasa y ácido hialurónico.

Los artículos fueron sistematizados en el programa Excel para agrupar información sobre autores, año, enfoque de uso de la enzima: clínico o estético, beneficios, limitaciones y plataforma de publicación. Posteriormente, esta información se presentó en el cuerpo del texto.

Resultados y Discusión

Los datos reportados a través de la búsqueda presentada en las bases de datos, conformaron un total de 1075 artículos encontrados de acuerdo con los descriptores y períodos establecidos, con 256 de la plataforma Scielo, 609 de PubMed y 210 de Lilacs. Del total, 60 artículos fueron filtrados por relevancia para lectura de título y comprobación de duplicidad, quedando los que mejor se ajustan al tema abordado. Después de leer el resumen, solo quedaron 40 artículos para un análisis detallado, de los cuales 20 artículos que se refieren a la hialuronidasa se han utilizado para el desarrollo de esta revisión bibliográfica. Una vez recolectado los datos, se realizó una investigación crítica sobre el tema de los artículos y se extrajo la información adecuada sobre la hialuronidasa y su uso en las áreas clínica y estética.

La hialuronidasa es una endoglicosidasa capaz de despolimerizar reversiblemente el HA existente alrededor de las células del tejido conectivo, reduciendo temporalmente su alta viscosidad en el tejido, haciéndolo más permeable a la difusión de líquidos (6). Con base a este mecanismo de acción, existe evidencia considerable del uso *off-label*, sin descripción en el prospecto, de hialuronidasa en el manejo de complicaciones relacionadas con el llenado con HA (8, 13-18). Promover la degradación del HA inyectado, con el fin de revertir el efecto indeseable en el sitio de inyección, ya sea por sensibilidad al producto, exceso de material, granulomas, asimetrías, efecto Tyndall o necrosis (9). El órgano norteamericano de fiscalización, administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) solo aprueba la utilización de hialuronidasa en tres situaciones para uso médico: como adyuvante para aumentar la absorción de anestésicos locales, como coadyuvante en la administración subcutánea de

medicamentos, utilizado como vía alternativa en casos de deshidratación y con el fin de incrementar la reabsorción de agentes radiopacos en urología (5). No debe ser administrado a mujeres embarazadas ya que este medicamento se considera de Categoría C, ni debe aplicarse a pacientes alérgicos a la picadura de abeja, ya que la hialuronidasa es uno de los componentes de su veneno (8).

En la práctica dermatológica, la hialuronidasa se usa de manera no indicada en la etiqueta, empíricamente desde mediados de la década de 2000 después de ser utilizada con éxito para revertir una complicación causada por el uso de HA en las arrugas periorbitales (11, 8). Antes de usar hialuronidasa, el profesional calificado debe orientar al paciente sobre el uso no indicado en la etiqueta del medicamento y solicitarle que firme un término de consentimiento. Lo cual, a su vez, no lo exime de responsabilidad, por la falla en el procedimiento, que le corresponde como sanción a la que puede responder (11).

La mayoría de los países latinoamericanos no cuentan con la aprobación regulatoria para el uso de hialuronidasa en el tratamiento de complicaciones asociadas con el uso de HA inyectable. De esta manera, se obtiene con mayor frecuencia en farmacias principales (7). En Brasil, la hialuronidasa bovina está disponible, registrada por la ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria) en la clase de terapia vasodilatadora: Hyalozima® 20.000 UTR (Apsen) (5). Sin embargo, el más utilizado para el tratamiento antiestético y las complicaciones asociadas al uso de HA inyectable es la Hialuronidasa 2.000 UTR (origen: testicular bovino purificado) – Biometil (7).

La hialuronidasa tiene una vida media de aproximadamente 2,1 minutos, causada por la inactivación en los riñones y el hígado. Las interacciones medicamentosas más comunes ocurren con furosemida, fenitoína,

epinefrina, benzodiazepinas y dopamina que son incompatibles con la hialuronidasa (11). También puede acelerar el inicio, acortar la duración del efecto y aumentar la incidencia de reacciones sistémicas a los anestésicos locales (5). En dosis altas de salicilatos, corticosteroides, corticotrofina (ACTH), estrógenos o antihistamínicos, pueden requerir mayores cantidades de hialuronidasa para producir el efecto deseado, ya que actúan como antagonistas de la hialuronidasa (9, 11). Se hace una dilución de hialuronidasa de 2000UTR en 5 ml del diluyente generando una solución de 400 UTR / ml. La aplicación se puede realizar con jeringa BD ultrafina de 30 o 50 unidades (UI) y aguja de 31 G (5). No existe consenso en la literatura con respecto a la dosis recomendada de hialuronidasa para el manejo de las complicaciones asociadas con el uso de HA inyectable. Habitualmente, la cantidad utilizada y sugerida por las referencias bibliográficas varía, aproximadamente entre 3 y 75 UI para tratar la zona afectada, evitando dosis superiores a 200 UI en una sola aplicación (11).

Balassiano y Bravo (5), mencionan en su artículo que la dosis de hialuronidasa a utilizar depende del tamaño de la zona a tratar. Utilizando en su trabajo una dosis estándar equivalente a (0,1ml) de hialuronidasa por cm² de área a corregir según la subunidad anatómica abordada, donde las dosis totales varían entre 20 y 160UI, en cada sesión. Añadiendo información al estudio, Almeida y Saliba (8) demostraron que la dosificación de hialuronidasa a utilizar, además de estar relacionada con la cantidad de HA a corregir, también depende de la reticulación del material, estimando que por cada 0,1 ml de ácido hialurónico a tratar (in vivo) se deben usar 5 UI de hialuronidasa para el gel a 20 mg/ml o 10 UI para el gel a 25 mg/ml. En el caso de nódulos (no inflamatorios) la aplicación de hialuronidasa debe realizarse exclusivamente dentro del producto a diluir,

seguida de un suave masaje. La regresión del nódulo es evidente, pocos minutos después de la inyección de la enzima, con desaparición total en aproximadamente cuarenta y ocho horas. Si el resultado no es satisfactorio después de una pausa de dos semanas, se pueden administrar nuevas dosis (8, 12). Los nódulos inflamatorios deben tratarse empíricamente como una infección. Es necesario realizar un cultivo e identificación microbiológica para definir el antibiótico de elección y así lograr eliminar al microorganismo. Después de tratar la infección, si el nódulo aún está presente, se puede usar hialuronidasa para lograr obtener un resultado satisfactorio (9).

En los casos que apuntan a un evento isquémico, posiblemente debido a la inyección intraarterial de HA, los resultados son más promisorios cuando la aplicación de hialuronidasa se realiza dentro de las primeras veinte y cuatro horas posteriores, para evitar la necrosis tisular (5). En este caso, después de la inyección de hialuronidasa, se debe realizar un masaje vigoroso en el sitio y se debe aplicar una compresa tibia (que dura de cinco a diez minutos, con pausas que pueden variar de treinta a sesenta minutos). Si no se observa ninguna mejora en una hora, se debe repetir la inyección de la enzima (9). Para tratar el efecto Tyndall, es necesario aplicar hialuronidasa en el sitio y en los tejidos circundantes y realizar un suave masaje. La cantidad no está estandarizada, pero la sugestión es de 15 a 75 UI para producir un buen resultado (8, 12). El producto que haya sobrado después del proceso debe ser desechado por completo y no debe almacenarse ni aplicarse. En casos de hipersensibilidad a la hialuronidasa, deben tratarse de acuerdo con la gravedad de la reacción alérgica (5). Como en la práctica, al no existir un protocolo estandarizado para el uso *off-label* de hialuronidasa en la dermatología, los profesionales pueden optar por definir la posología según los

parámetros antes mencionados, considerando que son más viables en el contexto del tratamiento de la complicación.

Conclusión

Es imprescindible disponer de hialuronidasa en el stock del consultorio de del profesional cualificado que realice el método de llenado dérmico a base de HA, ya que es una enzima capaz de hidrolizarla. Siendo un instrumento eficaz para corregir resultados considerados indeseables, así como para evitar complicaciones graves.

Aunque su utilización en la dermatología no esté aprobada por la ANVISA, su uso en *off-label* ha cobrado protagonismo debido al aumento del número de rellenos cutáneos con HA, los artículos denotan la indiscutible capacidad de la hialuronidasa para actuar empíricamente en casos agudos o episodios adversos, así como revertir resultados insatisfactorios.

Sin embargo, es necesario un estudio más profundo y completo sobre las indicaciones de la hialuronidasa en dermatología para que la utilización de esta enzima en medicina estética sea regulada por ANVISA, permitiendo una estandarización de dosis y creación de protocolos soportados para su utilización con mayor seguridad y eficiencia en la clínica.

Referencias

- (1) Bernardes IN, Coli BA, Machado MG, Ozolins BC, Silvério FR, Viela CA, et al. Preenchimento com ácido hialurônico - Revisão de literatura. Rev. Saúde em Foco. 2018. [pág. 603 – 612]
- (2) Maia I E, Salvi JO. O uso do ácido hialurônico na harmonização facial: Uma breve revisão. BJSCR, 2018; vol. 23, n.2, pp. [pág. 135 - 139].
- (3) Ferreira NR, Capobianco MP. Uso do ácido hialurônico na prevenção do envelhecimento facial. Revista Científica UNILAGO [revista digital] 2016. [Citado en 25 de junio 2019]; 1(1): [pág. 1 – 10]. Disponible: <http://www.unilago.edu.br/revista/edicaoatual/Sumario/2016/downloads/33.pdf>

- (4) Santoni M. Uso de ácido hialurônico injetável na estética facial: Uma revisão da literatura. Ijuí. Tesis de conclusión de especialización - Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul; 2018.
- (5) Balassiano LKA, Bravo FSB. Hialuronidase: uma necessidade de todo dermatologista que aplica ácido hialurônico injetável. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, [revista digital] 2014. [Citado en 25 de junio 2019]; 6(4):33843. Disponible: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/07/802/2014_338.pdf
- (6) Neri, SRNG. Uso de hialuronidase em complicações causadas por ácido hialurônico para volumização da face: Relato de caso. *S&CD*. 2013; 5(4): 3646.
- (7) Almeida AT, Banegas R, Boggio R, Bravo B, Braz A, Casabona G, et al. Diagnosis and treatment of hyaluronic acid adverse events: Latin American expert panel consensus recommendations. *S&CD*. 2017; 9(3).
- (8) Almeida ART, Saliba AFN. Hyaluronidase in cosmiatry: what should we know? *S&CD*. 2015;7(3).
- (9) Parada MB, Cazerta C, Afonso J PJM, Nascimento DIS. Manejo de complicações de preenchedores dérmicos. *S&CD*. 2016; 8(4): [pág. 342 - 351]
- (10) Soparkar CNS, Ratrinely JR & Tschen J. Erasing restylane. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2014. 20(4): [pág. 317 - 318]
- (11) Cavallini M, Gazzola R, Metalla M. O papel da hialuronidase no tratamento de complicações de preenchedores dérmicos de AH. *Aesthet Surgical J*. 2013. 3(8): [pág. 1167 - 1174]
- (12) Almeida ART, Sampaio GÂA. Hyaluronic acid in the rejuvenation of the upper third of the face: review and update - Part 1. *S&CD*. 2016;8(2).
- (13) Cohen BE, Bashey S, Wysong A. O uso da hialuronidase em dermatologia cosmética: Uma revisão de literatura. *J Clín. Investigat Dermatology*, 2015; 3 (2):7.
- (14) Lima CC, Machado ARSR, Marson, RF. A utilização de implantes faciais a base de ácido hialurônico. *Revista Conexão Eletrônica*. [revista digital] 2016. [Citado en 26 de junio 2019] V.13, n.1.
- (15) Monteiro EO. Complicações imediatas com preenchimento cutâneo. *RBM*. 2018; 71, n. esp. g3.
- (16) Nascimento MHM, Lombello CB. Hidrogéis a base de ácido hialurônico e quitosana para engenharia de tecido cartilaginoso. *Polímeros*. 2016. V. 26, n.4, [pág.360 - 370].
- (17) Signorini MD, Steven L, Sundaram H, Sundaram HMD, Koenraad L, Boulle MD, 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): 961971.
- (18) Santoni MTS. Uso de ácido hialurônico injetável na estética facial: uma revisão da literatura. Ijuí. Tesis de conclusión de especialización - Universidade regional do noroeste do estado do Rio grande do sul; 2018.

- ⊙ El trabajo no recibió financiamiento.
- ⊙ La autora declara no tener conflictos de interés.
- ⊙ Correspondencias pueden encaminarse al correo electrónico del autor o del equipo editorial.