

Complicaciones con

# RELLENOS

Reacciones de hipersensibilidad, granulomas, necrosis y ceguera inducidos por rellenos



Complicaciones con

# RELLENOS

Reacciones de hipersensibilidad, granulomas,  
necrosis y ceguera inducidos por rellenos



**Ik Soo Koh**

Clínica de Cirugía Plástica  
KohIkSoo Seúl  
Corea del Sur

**Won Lee**

Clínica de Cirugía Plástica Yonsei El  
Anyang  
Kyonggi-do  
Corea del Sur

2022



## Hipersensibilidad, inflamación y granuloma inducidos por rellenos

El relleno de ácido hialurónico se retiene dentro del cuerpo humano al menos durante un año. En comparación con los fármacos de absorción inmediata, el relleno necesita una cantidad significativa de tiempo para degradarse, durante el cual puede atacar el sistema inmune humano y ocasionar complicaciones serias. Por lo tanto, este debe fabricarse en forma aséptica y los rellenos nuevos deben evaluarse con sumo cuidado para estudiar sus efectos adversos. Muchos criterios para la licencia del producto dependen de datos de laboratorio sobre cualquier complicación inesperada del relleno dentro del cuerpo humano.

La causa más común de complicaciones crónicas puede ser la hipersensibilidad, la inflamación y el granuloma inducidos por los rellenos. Estos ocurren de manera periódica y se manifiestan como una tumefacción leve, llegando incluso a edema grave. Es usual que estos síntomas puedan ser aliviados por los fármacos antiinflamatorios que se usan para su tratamiento. Sin embargo, los episodios de hipersensibilidad a repetición tienden a resultar en granuloma inducido por rellenos, lo que casi siempre requiere tratamiento quirúrgico. Así, siempre que se presente esta clase de síntoma, los doctores deben prevenir la formación del granuloma mediante la remoción del relleno en una etapa temprana.

### 3.1. Hipersensibilidad e inflamación inducidas por rellenos

La hipersensibilidad e inflamación inducidas por rellenos reciben también el nombre de reacción tisular repetida, reacción inmune y tumefacción retrasada.

#### 3.1.1. Fisiopatología

La hipersensibilidad inducida por relleno se considera una hipersensibilidad de tipo IV. El sistema inmune humano trata al relleno como un antígeno, activando de este modo los macrófagos y los linfocitos T para agregar macrófagos en el área de la inflamación. Esta última se manifiesta como tumefacción y dolor 2-3 semanas después de la inyección del relleno y la inflamación crónica puede llevar a la formación de un granuloma.

La fisiopatología de este fenómeno no está clara; empero, las múltiples causas sugeridas incluyen la toxicidad, las impurezas, la osmolaridad o los desequilibrios del pH del relleno, así como las endotoxinas. Para entender estas posibles causas deben estudiarse los procesos de manufactura, tal como se describe en el capítulo 2.

El relleno de ácido hialurónico está compuesto por ácido hialurónico mezclado con un *cross-linker* (casi siempre 1,4-butanediol diglicidil éter [BDDE, por sus siglas en inglés]). Las múltiples causas posibles de hipersensibilidad inducida por los rellenos incluyen:

1. Ácido hialurónico crudo: el ácido hialurónico con frecuencia se produce a partir de ácido hialurónico bacteriano y comúnmente se vende una gran cantidad de polvo de ácido hialurónico (Capítulo 2). Entre las bacterias, se usan especies de *Streptococcus* que pueden contener proteína, ADN y endotoxinas bacterianas.
2. El ácido hialurónico casi siempre se disuelve con una solución altamente alcalina, como el NaOH, durante el proceso de fabricación. El producto disacárido ácido hialurónico puede disolverse

a un monosacárido y su subproducto puede inducir una reacción indeseable en el cuerpo humano. Además, es posible que el último paso en el proceso de manufactura, el lavado, no elimine toda la solución de NaOH.

3. Proceso de enlaces cruzados: el ácido hialurónico crudo se convierte en un relleno de ácido hialurónico de larga duración mediante un proceso de enlaces cruzados que usa BDDE. El problema es que parte de este *cross-linker* se une a un solo lado del ácido hialurónico, creando un *cross-linker* tipo colgante (Fig. 3.1).

Cuando el proceso de lavado se realiza de manera adecuada, se lavan los tipos libre y nativo. No obstante, permanece el tipo colgante, lo que lo convierte en una causa altamente sospechosa de la reacción de hipersensibilidad inducida por el relleno. Además, los subproductos del metabolismo del BDDE pueden ocasionar cierta irritación, haciendo surgir la posibilidad de reacciones inmunes humanas (Fig. 3.2).

Incluso cuando se compran productos de la misma compañía, aquellos con una concentración relativamente elevada de ácido hialurónico se asocian con una mayor incidencia de hipersensibilidad inducida por relleno. Por esta razón, el BDDE es un factor importante relacionado con la hipersensibilidad. Los casos en que se inyecta una gran cantidad de relleno o se realizan múltiples inyecciones muestran una mayor incidencia de esta complicación.

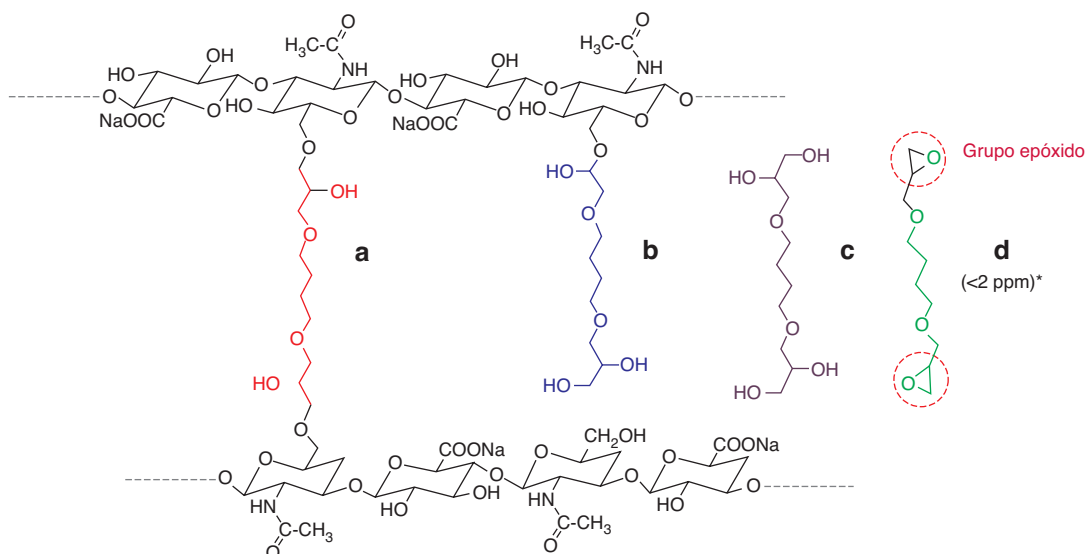
El ácido hialurónico crudo se clasifica según su uso como producto de ingestión, cosmético y mé-

dico; esta última categoría se divide en productos para inyección y productos oftalmológicos. De manera general, mientras mayor es el grado mayor es el costo. Así, un producto de bajo costo casi siempre tiene más impurezas e induce una mayor hipersensibilidad. Por lo tanto, si el costo del producto es bajo, deben considerarse las posibles complicaciones asociadas.

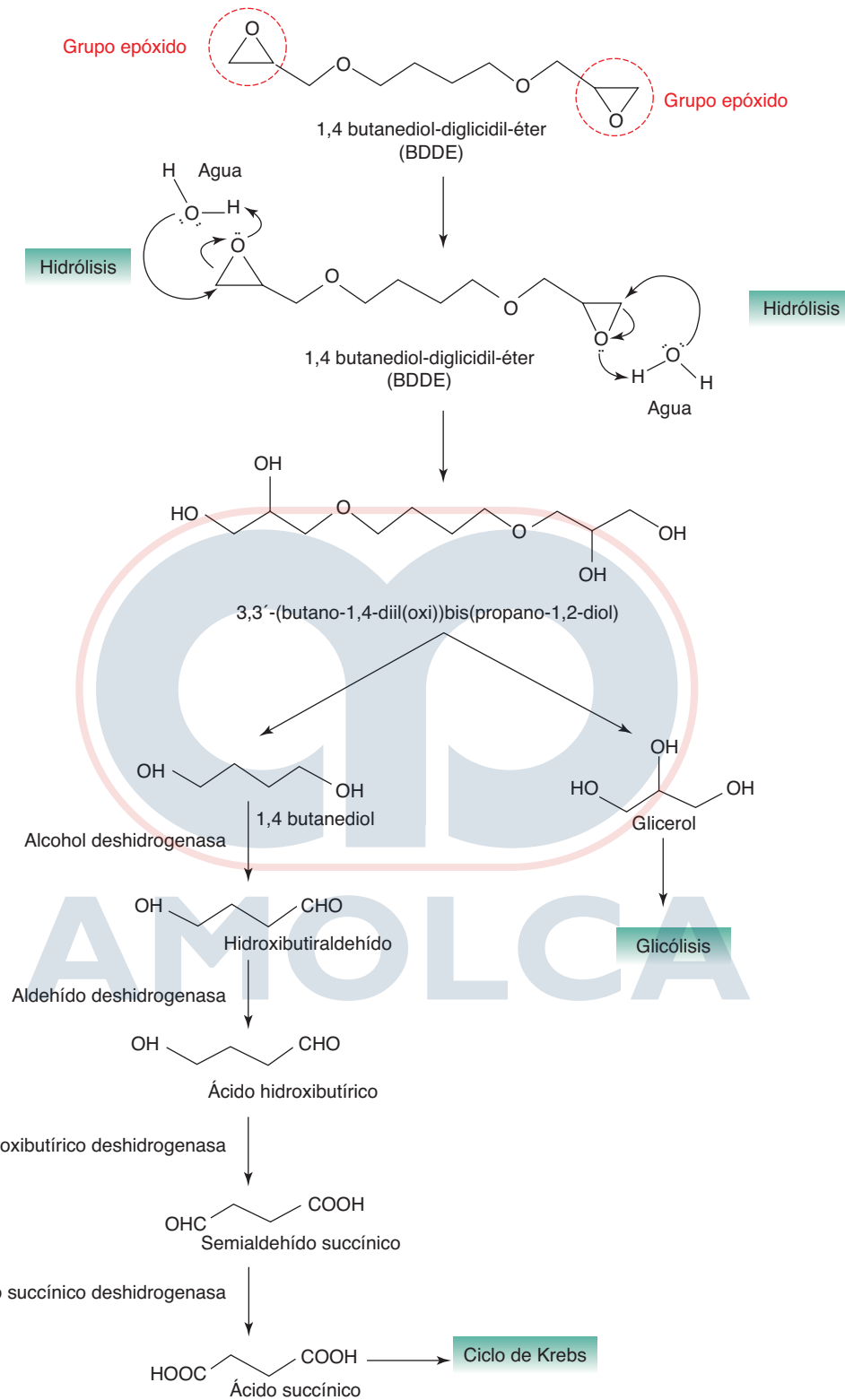
En la tabla 3.1 se muestran las posibles causas de hipersensibilidad inducida por rellenos.

Desde la perspectiva del inyector, se sospecha de múltiples causas. El uso de una gran cantidad de relleno expone al cuerpo humano a más cuerpos extraños y puede incrementar la incidencia de la hipersensibilidad. Múltiples inyecciones, la inyección de una gran cantidad de relleno, así como el uso de múltiples clases de productos, pueden ocasionar una mayor hipersensibilidad. Las inyecciones realizadas en múltiples capas pueden exponer más superficies a cuerpos extraños y aumentar el riesgo de inflamación. Pocos doctores proponen la inyección del relleno con jeringas de insulina, ya que esto puede cambiar las propiedades físicas de los rellenos y ocasionar mayores grados de inflamación. Este método también puede incrementar el riesgo de infección. Tampoco es aconsejable un procedimiento altamente moldeador.

Desde la perspectiva del paciente, debe evitarse en la medida de lo posible la estimulación en el área inyectada. El estado inmunológico del paciente es muy importante, puesto que un estado inmunológico deprimido, como el del resfriado común o el



**Fig. 3.1.** Varias formas de 1,4 butanediol diglicidil éter. (a) Con enlaces cruzados. (b) Colgante. (c) Libre. (d) Nativa: la prueba de calidad final solo detecta esta forma (< 2 ppm).



**Fig. 3.2.** Metabolismo del BDDE. El BDDE se disuelve a glicerol y 1,4-butanediol, que es metabolizado a hidroxibutiraldehído, ácido hidroxibutírico, semialdehído succínico y, finalmente, ácido succínico. BDDE, 1,4 butanediol diglicidil éter.

**Tabla 3.1.** Posibles causas de hipersensibilidad inducida por rellenos

Relleno	Inyector	Paciente
Material crudo	Tiempos de inyección	Estímulos repetitivos
Impurezas	Cantidad de inyección	Inmunología personal
Cross-linker	Múltiples productos	
Aditivos	Múltiples áreas de inyección	
Proceso de fabricación	Superficies de contacto	
Concentración de ácido hialurónico	Altamente moldeadora	
Tamaño de partícula de ácido hialurónico	Jeringa de intercambio	
	Procedimiento séptico	

observado en condiciones de estrés elevado, puede aumentar la incidencia de hipersensibilidad.

### 3.1.2. Síntomas

La tumefacción es el síntoma más frecuente de una reacción de hipersensibilidad. Los síntomas más severos incluyen sensibilidad, dolor y fiebre. La presentación de los síntomas inicia durante las dos primeras semanas luego de la inyección, a medida que el cuerpo humano reacciona frente al cuerpo extraño, casi siempre en una región, con diseminación a las regiones adyacentes.

Es usual que los síntomas se asocien con el estado de salud del paciente. El resfriado común, los periodos menstruales, la ingesta de alcohol y otras formas de estrés pueden disminuir el estado inmunológico del paciente e inducir tumefacción. Inicialmente puede haber tumefacción subclínica y otros síntomas que pueden pasarse por alto, aunque casi siempre se tornan severos. Los clínicos deben considerar la hipersensibilidad inducida por relleno luego de notar los síntomas que lo siguen (Tabla 3.2; figuras 3.3, 3.4 y 3.5).

Los sitios más comunes son las mejillas, la barbilla y la región premaxilar, seguidos por los labios, la nariz, el área periocular y la frente. Aunque las regiones premaxilares, las mejillas y la barbilla reciben una cantidad relativamente grande de rellenos, es fácil detectar la presencia de tumefacción en estas áreas.

### 3.1.3. Diagnóstico diferencial

Ha habido un aumento en el uso de inyecciones de rellenos y los pacientes tienden a quejarse de diversos síntomas asociados. Por esto, es esencial diferenciar entre la hipersensibilidad inducida por rellenos y la tumefacción natural. La primera tiende a desarrollarse al menos dos semanas después de la inyección. También se desarrolla con frecuencia en forma unilateral en el área del surco nasoyugal y la mejilla, diseminándose a otras ubicaciones.

La hipersensibilidad inducida por rellenos tiende a desarrollarse de acuerdo con el estado inmunológico del paciente, como durante los periodos menstruales, el resfriado común o en casos de depresión del estado inmune. Es habitual que la hipersensibilidad inducida por rellenos se desarrolle en forma unilateral y ceda con el uso de fármacos antiinflamatorios, mientras que la falsa tumefacción por hipersensibilidad casi nunca lo hace. Cuando la hipersensibilidad inducida por relleno continúa, se desarrolla un granuloma y se pueden detectar múltiples nódulos en la lesión. Mediante ultrasonido se puede detectar un granuloma (Tabla 3.3).

### 3.1.4. Tratamiento

Los fármacos antiinflamatorios por lo general son efectivos en casos de tumefacción o sensibilidad leve. Los esteroides pueden mejorar los síntomas, pero esencialmente no son necesarios. La pregunta es si la mejoría de los síntomas cura la hipersensibilidad inducida por rellenos. Una vez que el relleno ha inducido hipersensibilidad actuará como un antígeno de cuerpo extraño, por lo que se puede requerir la eliminación de todo el relleno de ácido hialurónico mediante hialuronidasa. El mejor momento para la administración de hialuronidasa es cuando ocurre por primera vez la hipersensibilidad, pero no es fácil convencer al paciente de la necesidad de disolver el relleno. De este modo, se recomienda que el clínico le informe al paciente sobre la posible recurrencia de la hipersensibilidad y la necesidad de disolver los rellenos.

Cuando se disuelve el relleno, se recomienda que se inyecten todos ellos al mismo tiempo. Si solo se disuelve parte del relleno, el relleno restante puede inducir otra reacción de hipersensibilidad.

**Tabla 3.2.** Síntomas de hipersensibilidad inducida por rellenos

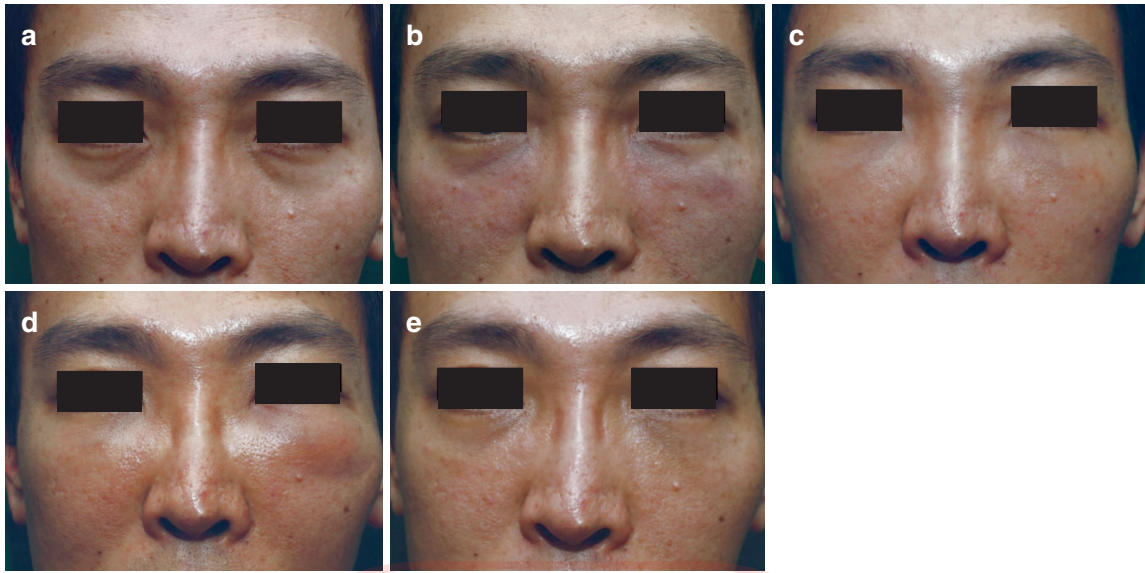
Síntomas	Tumefacción dos semanas después de la inyección
	Tumefacción repetitiva de acuerdo con el estado de salud del paciente
	Patrón de diseminación de la tumefacción
	La tumefacción cede con administración de fármacos antiinflamatorios

La dosis del compuesto disolvente debe ser mayor que la dosis del relleno para garantizar la disolución completa. Preferimos utilizar la mitad de una botella en una sola ocasión (750 UI). Esta casi siempre es una dosis alta, pero debe ser lo suficientemente fuerte como para disolver el relleno; si este no se disuelve, puede que no sea ácido hialurónico.

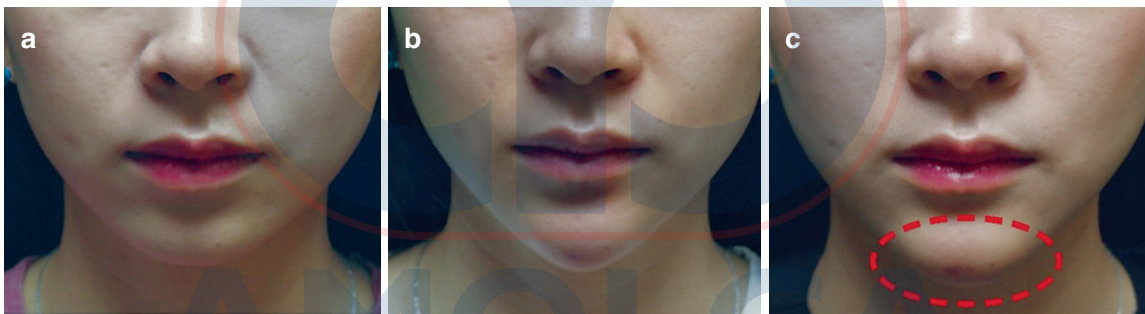
Cuando los síntomas recurren incluso después de la inyección de hialuronidasa, el clínico debe verificar el granuloma o nódulo utilizando un dispositivo de ultrasonido e inyectar una mayor dosis de hialuronidasa. Cuando los síntomas recurren luego de la segunda dosis de hialuronidasa, se debe usar tomografía computarizada o resonancia magnética para detectar un granuloma oculto y/o el paciente debe ser transferido a una clínica especializada en complicaciones con rellenos.



**Fig. 3.3.** Hipersensibilidad inducida por relleno luego de la inyección de relleno de ácido hialurónico. (a) Antes de la inyección. (b) Doce días después de la inyección en la mejilla, el surco nasoyugal, el pliegue nasolabial, la frente y la sien. (c) Tumefacción en la mejilla izquierda 14 días después de la inyección. (d) Los síntomas cedieron 18 días después de la inyección. (e) Veinticinco días después de la inyección ocurrió una nueva tumefacción. (f) La tumefacción se repitió 71 días después de la inyección.



**Fig. 3.4.** Hipersensibilidad inducida por relleno luego de la inyección de relleno de ácido hialurónico. (a) Antes de la inyección. (b) Corrección del canal lacrimal inmediatamente después de la inyección. (c) Una semana después de la inyección. (d) Tumefacción severa 10 días después de la inyección tratada con hialuronidasa. (e) La tumefacción cedió 5 días luego de la inyección.



**Fig. 3.5.** Hipersensibilidad y granuloma inducidos por relleno luego de la inyección de relleno de ácido hialurónico. (a) Antes de la inyección. (b) Un día después de la inyección. (c) Desarrollo de tumefacción y granuloma repetitivos 3 días después de la inyección.

**Tabla 3.3.** Diagnóstico diferencial

	Hipersensibilidad inducida por rellenos	Tumefacción
Inicio	> 2 semanas después de la inyección	Inmediata o < 2 semanas después de la inyección
Localización	Usualmente unilateral	Usualmente en toda la cara
Patrón	Intermitente	Continuo
Estado inmune del paciente	Periodo menstrual, resfriado común, estrés	No relacionada
Severidad	Asimetría facial	Mínima
Nodularidad	Múltiples nódulos duros e irregulares	Contorno liso
Fármaco antiinflamatorio	Los síntomas ceden	Menos efectivo

## 3.2. Granuloma por relleno

Recientemente ha habido un aumento en la incidencia de granulomas inducidos por rellenos; por lo tanto, se requiere un diagnóstico y tratamiento precisos.

### 3.2.1. Fisiopatología

La hipersensibilidad e inflamación repetitivas inducidas por rellenos pueden inducir un granuloma. La inflamación repetitiva ocasiona una cápsula de relleno de un tamaño cada vez mayor. El relleno es reconocido como un cuerpo extraño que induce inflamación e hipersensibilidad. Los macrófagos emergen para fagocitar los cuerpos extraños, pero no logran hacerlo y luego se desarrollan a células gi-



gantes multinucleadas. Los fibroblastos son activados por los macrófagos y se desarrolla una cápsula fibrosa como una masa dura. Este proceso inflamatorio puede ser empeorado por cualquier infección, presencia de biopelícula y estado inmunológico deteriorado.

Este proceso desarrolla un granuloma en un periodo de al menos 3 meses. Se desarrolla un nódulo pequeño antes de un granuloma duro y sensible (Fig. 3.6); a partir de allí se forma un granuloma irregular y duro.

El granuloma puede localizarse en la nariz, la frente, el área malar anterior, la mejilla, la barbilla y los labios; este se relaciona con la incidencia de inyección de rellenos y muy de cerca con la hipersensibilidad inducida por estos.

El primer síntoma es un nódulo, por lo que es útil diagnosticar el granuloma al tomar una historia precisa y realizar una ultrasonografía.

El granuloma también puede ser inducido por el uso de rellenos como el gel de poliacrilamida o productos de cuerpos extraños como la silicona.

### 3.2.2. Clasificaciones

Los granulomas pueden clasificarse como quísticos, nodulares, esclerosantes o infiltrativos según

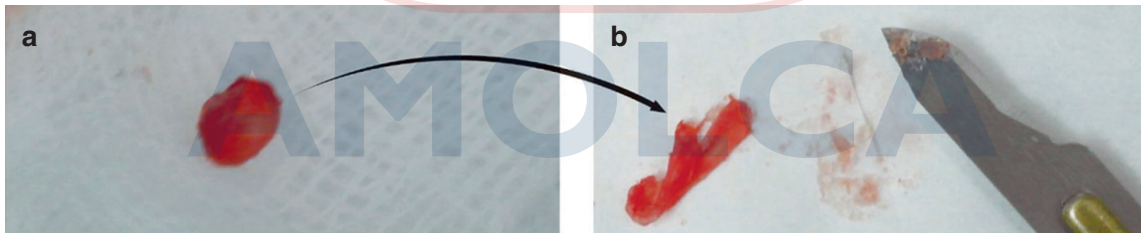
su forma final. El granuloma de tipo quístico casi siempre es inducido por relleno de ácido hialurónico ubicado en un quiste. El granuloma de tipo nodular usualmente contiene múltiples nódulos y es inducido por relleno de ácido hialurónico o rellenos particulados como la hidroxiapatita de calcio, la polilactona y el ácido poliláctico.

El granuloma de tipo esclerosante casi siempre se observa luego de la inyección de relleno de polimetil metacrilato o de un relleno de cuerpo extraño como gel de silicona o parafina. Este tipo de granuloma puede observarse también luego de una infección de larga data o de hipersensibilidad inducida por una inyección de relleno de ácido hialurónico. También puede observarse luego de un tratamiento repetitivo inapropiado de un granuloma previo.

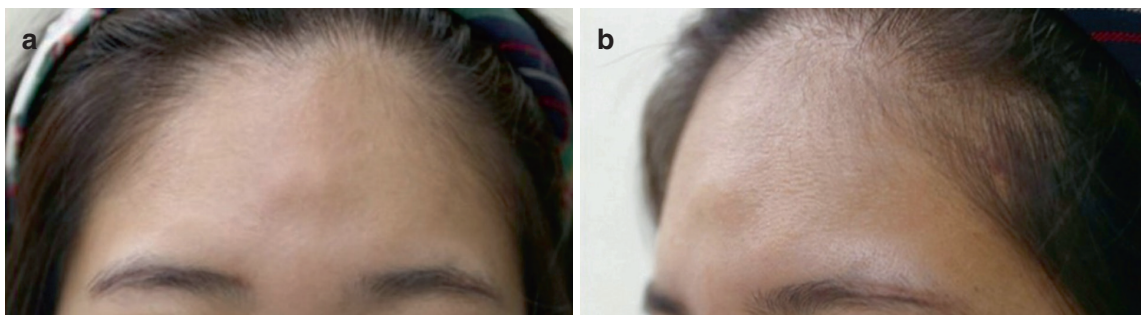
El granuloma de tipo infiltrativo se manifiesta como una masa de gran tamaño con tumefacción, que consiste en relleno y células inflamatorias. Es usual que se desarrolle luego de exposición a rellenos de cuerpos extraños o rellenos permanentes (figuras 3.7, 3.8, 3.9, 3.10, 3.11, 3.12 y 3.13).

### 3.2.3. Tratamientos

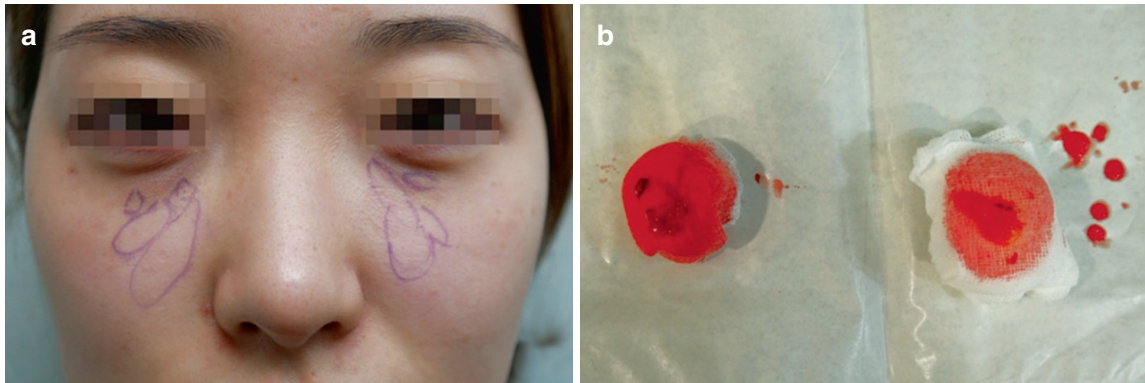
Se proponen múltiples tratamientos. En primer lugar, se inyecta hialuronidasa luego del relleno de



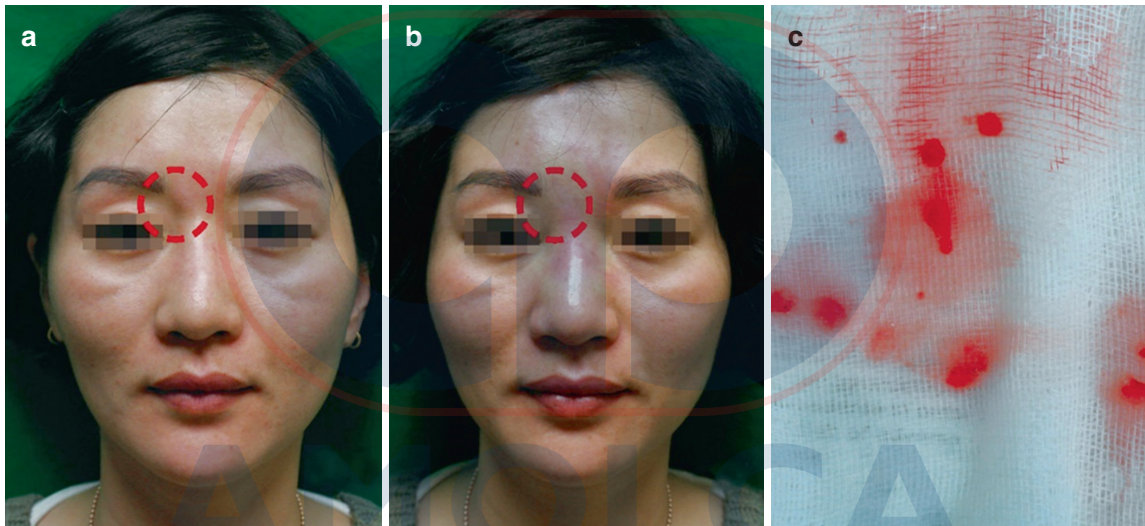
**Fig. 3.6.** Granuloma inducido por relleno luego de la inyección de relleno de ácido hialurónico. (a) Masa capsular. (b) Relleno de ácido hialurónico presente dentro de la cápsula.



**Fig. 3.7.** Granuloma de tipo quístico 2 años después de la inyección de relleno de ácido hialurónico. (a) Granuloma de tipo quístico en el centro de la frente. (b) Vista de tres cuartos.



**Fig. 3.8.** Granuloma de tipo quístico un año después de la inyección de relleno de ácido hialurónico. (a) Diseño preoperatorio. (b) Granuloma luego de la remoción mediante succión con presión negativa.



**Fig. 3.9.** Granuloma de tipo quístico luego de la inyección de relleno de ácido hialurónico. Granuloma seguido por hipersensibilidad repetitiva inducida por relleno luego de la remoción del relleno de ácido hialurónico mediante succión con presión negativa. (a) Granuloma de tipo quístico en la raíz nasal. (b) Vista inmediata luego de la remoción mediante succión con presión negativa. (c) Granuloma removido mediante succión con presión negativa.

ácido hialurónico. La hialuronidasa debe inyectarse en la cápsula de un quiste o nódulo, casi siempre a una dosis elevada (1500 UI de hialuronidasa mezclados con 2 ml de solución salina normal). No obstante, el granuloma raras veces se trata por

completo con una sola inyección de hialuronidasa debido a que es probable que exista como múltiples cápsulas en vez de una cápsula única. Por ello, se recomienda la remoción del relleno además de la remoción quirúrgica de la cápsula. La escisión

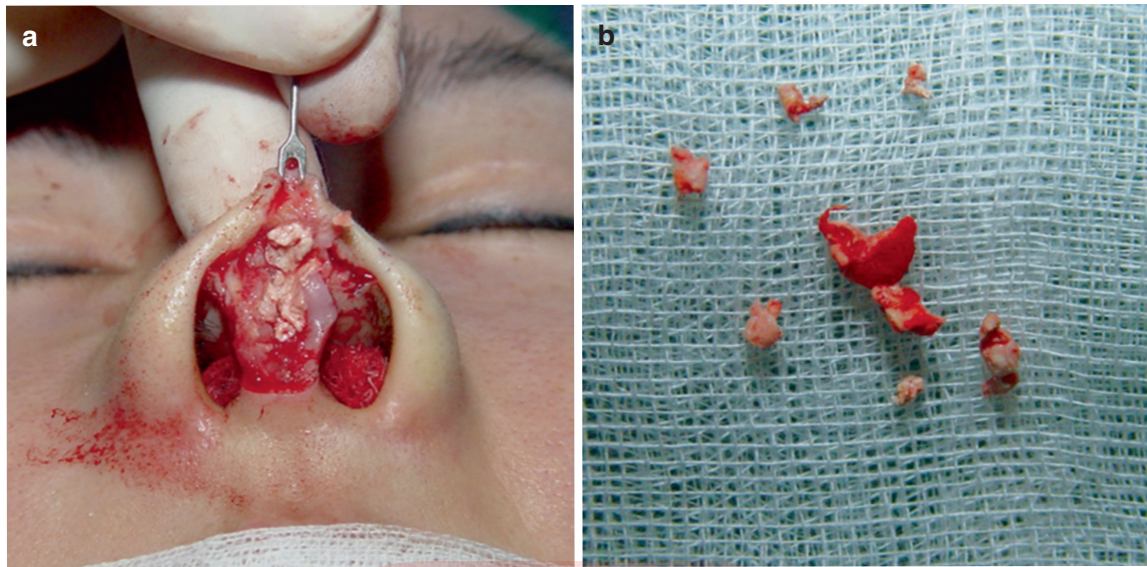


**Fig. 3.10.** Granuloma de tipo nodular 6 años después de la inyección de relleno permanente. (a) Diseño preoperatorio. (b) Granuloma removido mediante succión negativa. (c) Vista preoperatoria. (d) Vista postoperatoria inmediata. (e) Vista 7 meses después de la cirugía.

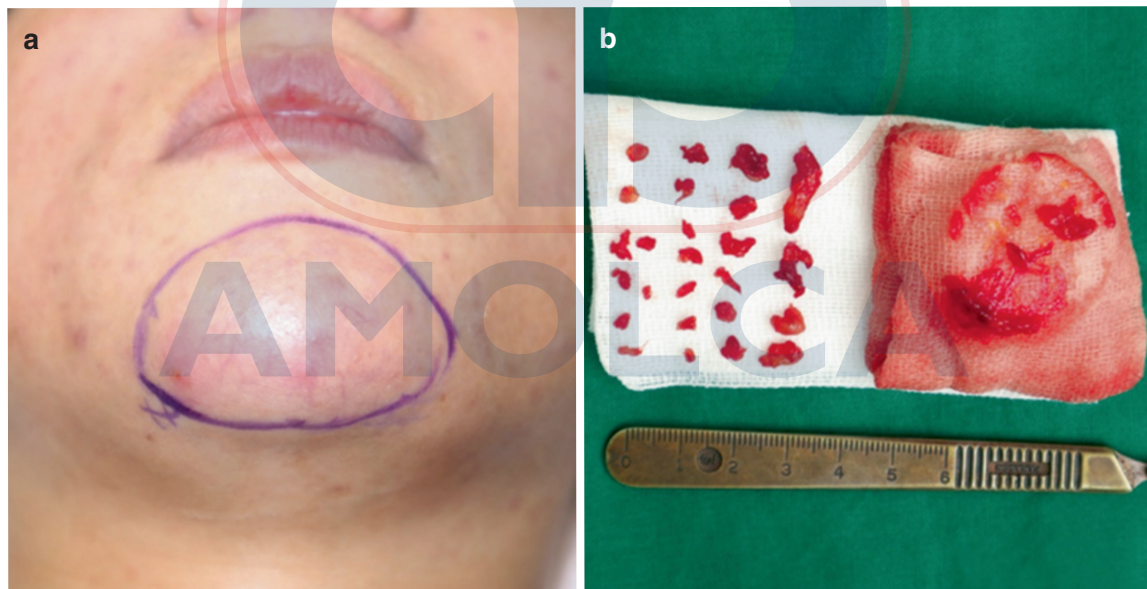
quirúrgica es el mejor método para remover todo el relleno y las cápsulas, pero pueden desarrollarse secuelas quirúrgicas como cicatrización y heridas deprimidas, por lo que preferimos emplear succión con presión negativa.

La disolución asistida por láser puede ser útil, pero el mejor método es la palpación del granuloma

por parte del cirujano durante la succión con presión negativa. En ocasiones se realiza una inyección de esteroides, pero puede ocasionar el desarrollo de heridas deprimidas. Cuando se usa hialuronidasa, se recomiendan dos o tres inyecciones; si no hay respuesta se debe llevar a cabo un procedimiento quirúrgico.



**Fig. 3.11.** Granuloma de tipo nodular luego de la inyección de relleno de hidroxiapatita de calcio. Granuloma de tipo nodular inducido por partículas de calcio luego de la absorción del gel portador del relleno de hidroxiapatita de calcio. **(a)** Granuloma de tipo nodular inducido por partículas de calcio 6 meses después de la inyección de relleno de hidroxiapatita de calcio. **(b)** Granuloma inducido por relleno de hidroxiapatita de calcio ya removido.



**Fig. 3.12.** Granuloma de tipo esclerosante luego de la inyección del relleno permanente de polimetil metacrilato en la barbilla. **(a)** Diseño preoperatorio. **(b)** Granuloma de tipo esclerosante removido mediante succión con presión negativa.



**Fig. 3.13.** Granuloma de tipo infiltrativo 6 años después de la inyección de relleno permanente. (a) Diseño preoperatorio. (b) Granuloma de tipo infiltrativo removido mediante succión con presión negativa. Se visualiza el relleno permanente y células inflamatorias. (c) Vista preoperatoria. (d) Vista inmediatamente después de la cirugía. (e) Vista dos meses después de la cirugía.

### Lecturas adicionales

1. Bhojani-Lynch T. Late-onset inflammatory response to hyaluronic acid dermal fillers. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017;5(12):e1532.
2. De Boule K, Glogau R, Kono T, Nathan M, Tezel A, Roca-Martinez JX, et al. A review of the metabolism of 1,4-butanediol diglycidyl ether-crosslinked hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2013;39(12):1758–66.
3. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part I. *Aesthet Surg J*. 2013;33(4):561–75.
4. Lee W, Yoon J-H, Koh I-S, Oh W, Kim K-W, Yang E-J. Clinical application of a new hyaluronic acid filler based on its rheological properties and the anatomical site of injection. *Biomed Derm*. 2018; 2(1):22.
5. Ozturk CN, Li Y, Tung R, Parker L, Piliang MP, Zins JE. Complications following injection of soft-tissue fillers. *Aesthet Surg J*. 2013;33(6):862–77.
6. Yang B, Guo X, Zang H, Liu J. Determination of modification degree in BDDE-modified hyaluronic acid hydrogel by SEC/MS. *Carbohydr Polym*. 2015;131:233–9.