

Artículo de revisión

¿Son realmente seguros los rellenos dérmicos?

Laura Estela Castrillón Rivera*, Alejandro Palma Ramos, Jorge Ismael Castañeda Sánchez & Violeta Espinosa Antúnez

Laboratorio de Inmunología. Departamento de Sistemas Biológicos. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, México

*Autora de correspondencia: lcrivera@correo.xoc.uam.mx

Recibido: 30 de junio de 2025

Corregido: 9 de diciembre de 2025

Aceptado: 16 de diciembre de 2025

<https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v55n1.125089>

RESUMEN

Introducción: La inyección de rellenos dérmicos son procedimientos comunes en la práctica dermatológica cosmética porque son utilizados principalmente como tratamiento antienvejecimiento para corregir depresiones, arrugas, surcos, cicatrices, ángulos y flacidez entre otros. Dado que algunos rellenos dérmicos se absorben naturalmente con el tiempo, es posible que los pacientes deban repetir el procedimiento después de un período de tiempo para mantener el efecto deseado. Ya que los métodos de aplicación son mínimamente invasivos, pero como cualquier procedimiento médico, existen riesgos involucrados con su aplicación, naturaleza del material y respuesta individual del paciente, en consecuencia el uso de este tipo de rellenos tienen el potencial de producir una respuesta inflamatoria reconocida como reacción a cuerpo extraño, o presentar respuestas inmunológicas conocidas como granulomas inflamatorios que pueden cursar con complicaciones tardías en rangos de leve a severo o aún ser riesgosos para la vida. **Desarrollo del tema:** La presente revisión bibliográfica aborda los siguientes aspectos relacionados con: a) Clasificación de los tipos de rellenos dérmicos, b) Respuesta tisular, c) Complicaciones tempranas y tardías, d) Respuesta inmune, e) Prevención de complicaciones, f) Tratamiento y g) Perspectivas. **Conclusión:** La disposición de tipos y número de rellenos dérmicos continúa en aumento, por tanto, se debe entender sus riesgos y como tratar la aparición de sus complicaciones. Sin embargo, aunque se asume que los materiales utilizados son principalmente biocompatibles, existe cada vez más gran cantidad de reportes de las principales complicaciones y su tratamiento.

Palabras clave: Rellenos dérmicos; reacción a cuerpo extraño; nódulos; biopelículas.

SUMMARY

¿Are dermal fillers really safe?

Introduction: Dermal filler injections are common procedures in cosmetic dermatology practice because they are used to correct depressions, wrinkles, furrows, scars, angles and sagging, among others. Since some dermal fillers are naturally absorbed over time to maintain the desired effect. Since the application methods are minimally invasive, but like any medical procedure there are risks involved with the application, nature of the material and individual patient response, consequently the use of this type of fillers has the potential to produce an inflammatory response recognized as a foreign body reaction, or present immunological responses known as inflammatory granulomas that can present with late com-

plications ranging from mild to severe or even be life-threatening. **Topic development:** This bibliographic review addresses the following aspects related to: a) Classification of dermal fillers types, b) Tissue response, c) Early and late complications, d) Immune response, e) Prevention of complications, f) Treatment and g) Perspectives. **Conclusion:** The availability of types and number of dermal fillers continues to increase; therefore, it is important to understand their risks and how to treat the appearance of their complications. However, although it is assumed that the materials used are mainly biocompatible, there are an increasing number of reports of the main complications and treatments.

Keywords: Dermal fillers; foreign body reaction; nodules; biofilms

RESUMO

Os Preenchimentos Dérmicos São Realmente Seguros?

Introdução: As injeções de preenchimento dérmico são procedimentos comuns na dermatologia estética, sendo utilizadas principalmente como tratamento anti-envelhecimento para corrigir depressões, rugas, sulcos, cicatrizes, ângulos e flacidez, entre outros problemas. Como alguns preenchimentos dérmicos são absorvidos naturalmente com o tempo, os pacientes podem precisar repetir o procedimento após um período para manter o efeito desejado. Embora os métodos de aplicação sejam minimamente invasivos, como em qualquer procedimento médico, existem riscos envolvidos na aplicação, na natureza do material e na resposta individual do paciente. Consequentemente, o uso desses tipos de preenchimentos tem o potencial de produzir uma resposta inflamatória conhecida como reação a corpo estranho, ou apresentar respostas imunológicas conhecidas como granulomas inflamatórios, que podem levar a complicações tardias que variam de leves a graves, ou mesmo serem fatais. **Desenvolvimento do Tema:** Esta revisão de literatura aborda os seguintes aspectos relacionados a: a) Classificação dos tipos de preenchedores dérmicos, b) Resposta tecidual, c) Complicações precoces e tardias, d) Resposta imune, e) Prevenção de complicações, f) Tratamento e g) Perspectivas. **Conclusão:** A disponibilidade e o número de tipos de preenchidores dérmicos continuam a aumentar; portanto, é essencial compreender seus riscos e como manejar o desenvolvimento de complicações. Contudo, embora os materiais utilizados sejam geralmente considerados biocompatíveis, há um número crescente de relatos sobre as principais complicações e seus respectivos tratamentos.

Palavras-chave: Preenchimentos dérmicos; reação a corpo estranho; nódulos; biofilmes.

1. INTRODUCCIÓN

La inyección de rellenos dérmicos son procedimientos comunes en la práctica dermatológica cosmética, también conocidos como implantes inyectables, rellenos de tejidos blandos, rellenos de labios y faciales o rellenos de arrugas, se utilizan principalmente como tratamiento anti-envejecimiento donde la piel se vuelve más delgada y pierde textura y elasticidad en consecuencia aparecen arrugas, atrofia de la grasa subcutánea disminución de colágeno y elastina, se manifiesta por ingrávedad muscular por lo que aparecen pliegues y flacidez de la piel. Estos productos son utilizados para corregir depresiones, arrugas, surcos, cicatrizes, ángulos y flacidez para ayudar a crear una apariencia más suave y/o más completa en la cara, incluidos los pliegues nasolabiales, las mejillas, el mentón, los labios y la parte de atrás de las manos [1]. Los resultados exitosos dependerán de la estructura del tejido más profundo y del volumen y tipo de relleno utilizado. El tiempo que dura el efecto depende del material de relleno y de la zona donde se inyecta. En el uso de los rellenos dérmicos son considerados como dispositivos médicos tipo II por la FDA y se consideran relativamente seguros.

Dado que algunos rellenos dérmicos se absorben naturalmente con el tiempo, es posible que los pacientes deban repetir el procedimiento después de un período de tiempo para mantener el efecto deseado ya que los métodos de aplicación son mínimamente invasivos, pero como cualquier procedimiento médico, existen riesgos involucrados con su uso [2]. Sin embargo, aunque los rellenos dérmicos tienen un perfil de seguridad excelente para el rejuvenecimiento, son mínimamente invasivos, éstos pueden cursar con complicaciones tardías en rangos de leve a severo o aún ser riesgosos para la vida [3]. Por otra parte, cualquier relleno dérmico tiene el potencial de producir una respuesta inflamatoria reconocida como reacción a cuerpo extraño y el cuerpo intentará eliminarlo causando por efecto del trauma inflamación aguda caracterizada por hinchazón o eritema. La intensidad y tipo de reacciones inflamatorias o inmunológicas dependen de las características del relleno, además, a mayor permanencia del relleno, debido a sus características de biodegradabilidad, existe la posibilidad de mayor riesgo de complicaciones [4].

Aquellos pacientes que desarrollan reacción inmunológica subaguda pueden presentar una reacción inflamatoria de larga duración y causar nódulos, granuloma a cuerpo extraño o formación de biopelículas entre otros.

2. CLASIFICACIÓN DE MATERIALES DE RELLENO

Los materiales de relleno se pueden clasificar según la profundidad de la implantación dérmica (dérmicos, subdérmicos y periósticos), la duración (temporales, semipermanentes y permanentes), su naturaleza (naturales, semisintéticos y sintéticos), su composición y su comportamiento-estímulo (rellenos bioestimulantes) [5-7]. La mayoría de los rellenos dérmicos más utilizados en la dermatología cosmética tienen un efecto temporal, ya que contienen materiales que el cuerpo absorbe con el tiempo. Por su tiempo de permanencia, se clasifican en biodegradables de corta duración o no biodegradables de larga duración. Los rellenos no degradables provocan reacciones a cuerpo extraño estimulando el depósito de colágeno alrededor de las microesferas como hidrogel de poliacrilamida hidrófila (Aquamid®) y polimetacrilato (Artecoll®) causan complicaciones y difícil tratamiento. Las principales marcas comerciales de estos rellenos se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Nombres comerciales de rellenos dérmicos

Tipo de implante	Nombre comercial del producto
Injerto de grasa	Implante autólogo
Colágeno	Zyderm®, Zyplast®, Alloderm®, CosmoDerm®, CosmoPlast®, Facin®, Cymetra®
Colágeno más polimetilmetacrilato	Artecoll®, MetaCrill®, Artefill®, Arteplast®
Ácido hialurónico	Hylaform®, Restylane®, Captique®, Perlane®, Juvederm®, Prevell®, Puragen®, Elevess®, Surgiderm®, Rofilan Hylan Gel®, Visagel®, Hyla-system®, Teosyal®, Matridur®, Puragen®, Glytone®, Isogel®
Hidroxiapatita	Hidroxiapatita (HA)®, Hidroxiapatita Coralina (CH)®, Radiesse®, Beauty Fill®
Silicona	Implantech®, Allied Biomedical®, Advanced Bio-Technologies®, Inamed® Aesthetics®
Politetrafluoroetileno expandido (ePTFE)	Gore-Tex®, SoftForm®
Polietileno	Medpor®
Polimetilmetacrilato (PMMA)	Artecoll®, Artesense®, Artefill®
Poliacrilamida hidrófila (PAAH)	Hidrogel®, HPG®, Argiform®, Bioformacryl®, DermaLive®, Aquamid®
Ácido poli-L-láctico (PLLA)	Sculptria®, New-Fill®
Polialquilimida	Bio-alcamid®

2.1. Materiales absorbibles (temporales)

2.1.1. Ácido hialurónico (AH): Es un tipo de azúcar (polisacárido glucosaminoglicano) con alta biocompatibilidad. Está presente en tejidos corporales, como la piel y el cartílago. En forma de gel, se combina con el agua y forma un gel viscoso y transparente cuya turgencia es muy parecida al tejido circundante y una vez que se hincha, causa un efecto de alisado y relleno.

El ácido hialurónico o sus derivados son el tipo de relleno dérmico más utilizado (85%) se considera el estándar de oro, puede provenir de bacterias o de animales. En algunos casos esta sustancia utilizada en los rellenos dérmicos se puede modificar químicamente formando una red que se compone de fracciones entrecruzadas y no entrecruzadas para prolongar su duración en el organismo porque se ha demostrado que la fracción no entrecruzada puede ser susceptible a la acción de la enzima hialuronidasa por lo que puede ser eliminada rápidamente [8, 9]. Los efectos de este material duran aproximadamente de 6 a 12 meses.

La cantidad inyectada, depende del tamaño y la profundidad del defecto [10], debido a que este relleno es capaz de estimular la síntesis de colágeno como resultado de la expansión mecánica de los tejidos y la subsecuente activación de fibroblastos por lo que es muy utilizado para la rehabilitación facial [11].

2.1.2. Hidroxiapatita de calcio (CaHA): Es un gel utilizado para tejidos blandos, es elaborado de manera artificial a partir de minerales óseos. La hidroxiapatita de calcio es un mineral que se encuentra comúnmente en los dientes y huesos humanos. Tiene propiedades visco-elásticas muy marcadas formado de esferas de hidroxiapatita suspendidas en un gel acuoso de glicerina y carboximetilcelulosa. Actúa como bioestimulante por la formación de tejido fibrohistiocítico nuevo con fibras de colágeno sin formar granulomas ni ser osteogénico. Los efectos de este material duran aproximadamente 18 meses. Una desventaja para su uso es que se requiere de anestesia para su aplicación, empleando la infiltración de anestésico local o el bloqueo regional.

2.1.3. Ácido poli-L-láctico (PLLA): El PLLA es un polímero sintético que se utiliza como micropartículas biodegradables y reabsorbibles. Cada molécula de PLLA tiene un peso molecular de 140,000 daltons con forma cristalina irregular con 2-50 micras de diámetro. Se metaboliza de la misma forma de lactato a piroato y su uso no afecta los niveles séricos de lactato y se reabsorbe a través de mecanismos no enzimáticos mediante hidrólisis. Este material tiene amplios usos en suturas absorbibles y tornillos óseos. El PLLA es un material de relleno de larga duración que se administra mediante una serie de inyecciones de manera estricta en el tejido adiposo subyacente a la dermis y es indicado para el tratamiento de hipertrofia de mejillas y surcos nasogenianos. Los efectos del PLLA generalmente se hacen más evidentes con el tiempo (a lo largo de varias semanas) y pueden durar hasta dos años.

2.1.4. Colágeno bovino-humano. Es el principal componente de la dermis humana y es responsable de la firmeza y el soporte de la piel. Sin embargo, el riesgo de presentar alergia al colágeno bovino es de 1,3 a 6,2% por lo que debe realizarse la prueba de alergia antes de aplicar el producto en el caso del colágeno humano no requiere de prueba de alergia y su duración es de 4 a 7 meses.

2.2. Materiales absorbibles (semi-permanentes)

2.2.1. Perlas de polimetilmetacrilato (microesferas de PMMA): El PMMA es un polímero sintético, biocompatible y no biodegradable. Es un material bifásico compuesto por microesferas lisas de PMMA suspendidas en una solución de colágeno bovino. Este material se utiliza en otros dispositivos médicos, como cemento óseo y lentes intraoculares.

2.2.2. Hidroximetilmacrilato – fragmentos de etilmacrilato con ácido hialurónico (AH): Son materiales de relleno bifásico es un hidrogel acrílico de etilmacrilato (EMA) e hidroximetilmacrilato (HEMA) con ácido hialurónico. Dermalive® se utiliza para los lentes intraoculares en cataratas.

2.3. Materiales absorbibles (permanentes)

2.3.1. Hidrogel de poliacrilamida (PAAH). Son polímeros sintéticos de hidrogeles de poliacrilamida al 2,5% en agua. Se han utilizado en pacientes con lipo-atrofia facial asociada el tratamiento con antirretrovirales o malformaciones faciales adquiridas o congénitas.

2.3.2. Gel de polialquilamida. Es un gel translúcido compuesto de un polímero de polialquilamida al 4% en agua. Utilizado para corregir irregularidades en lipo-escultura, cicatrices depri-midas, atrofia subcutánea post-traumática y malformaciones óseas. Se considera una prótesis ya que después de su inyección, el tejido circundante reacciona produciendo una cápsula fi-brosa y delgada de colágeno que cubre por completo el tejido implantado.

2.3.3. Silicón líquido (polidimetsilicona). Este material nunca llega a desaparecer, produce efectos adversos años después de su aparición, los granulomas permanentes hicieron que la FDA suspendiera su uso en el ámbito de la cosmética.

2.3.4. Tejido adiposo autólogo. Se inyecta tejido adiposo en la dermis y se produce la forma-ción de colágeno, es el material ideal porque no produce alergias, es biocompatible y produce resultados duraderos.

Entre los mismos productos se pueden presentar diferentes comportamientos debido a las variaciones en su proceso de producción, diferencias en el tamaño molecular o su manufactura como partículas. Se pueden presentar proteínas residuales en cierto tipo de rellenos como re-sultado de su elaboración, las cuales pueden inducir respuestas biológicas indeseables. Sin embargo, a pesar de las afirmaciones de los productores y diferentes autores de que los relle-nos no son inmunogénicos o que las complicaciones son raras, las reacciones adversas siguen ocurriendo [12].

3. APLICACIONES DE LOS RELLENOS DÉRMICOS

El propósito primario para el uso del relleno se debe a la corrección de depresiones (arrugas) o al aumento del volumen de la piel. Entre los principales criterios para la elección de un tipo de relleno son: El sitio y técnica de inyección, condición del tejido blando, propiedades del relleno estímulo post inyección y grado de reacción tisular dentro del cuerpo.

Los rellenos más firmes se prefieren para mantener la forma en capas profundas, sin em-bargo, aumentan el riesgo de complicaciones, empeoran la circulación sanguínea y la reacción tisular debido al aumento de presión a tejidos circundantes.

3.1. Limitaciones del uso de rellenos dérmicos

Entre las principales limitaciones para el uso de rellenos dérmicos se encuentran las reacciones de toxicidad, respuestas tisulares, complicaciones clínicas observadas como reacciones tem-pranas y/o tardías y las respuestas inflamatorias como consecuencia de la respuesta inmune.

3.1.1. Respuesta tisular

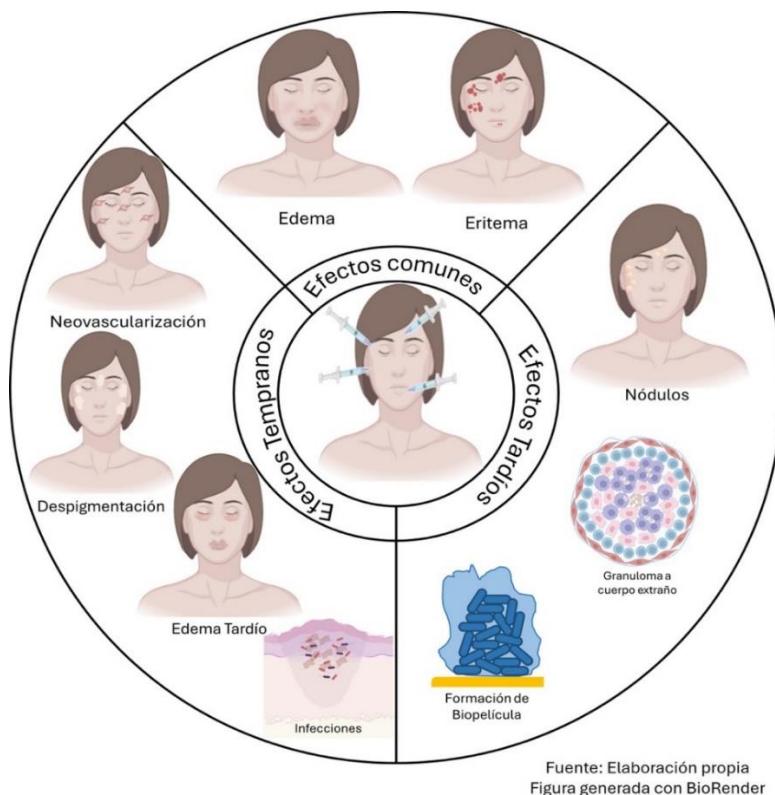
El análisis de la imagen histológica de la inducida por los diferentes materiales de relleno per-mite comprender mejor su interacción e integración tisular, así como las posibles reacciones indeseables [13, 14]. La formación de cápsulas de colágeno y el reemplazo gradual del material

de relleno con tejido autólogo en rellenos del ácido hialurónico demuestra ser un proceso dinámico de integración y degradación. Las implicaciones clínicas de estos cambios histológicos son significativas e influencian los resultados a largo plazo y la satisfacción del paciente [8].

En el año 2020 se ha reportado la apariencia histológica de granulomas inducidos por diversos rellenos describiendo que para el implante de silicón se observan vacuolas vacías rodeadas de células inflamatorias [15]. En el nódulo de rellenos de partículas acrílicas, aparecen numerosos espacios pseudoquísticos con cuerpos translúcidos poligonales de diferente tamaño y forma y no son refringentes bajo la luz polarizada. Los nódulos formados por ácido poliláctico presentan células gigantes multinucleadas que rodean partículas translúcidas fusiformes u ovales refringentes bajo la luz polarizada a diferencia de los nódulos inducidos por ácido hialurónico que forma escamas basófilas no refringentes sin células inflamatorias (o escasas) que los rodean. Con estos resultados el autor señala las diferencias del tipo e intensidad de reacción que dependen del tipo de relleno como consecuencia de la respuesta al trauma y permanencia del material.

3.1.2. Complicaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas se pueden clasificar como tempranas que aparecen en horas o días y pueden ser reversibles o tardías que pueden aparecer por semanas o años (ver figura 1). Entre los principales efectos comunes se encuentran el enrojecimiento y erupción y como efectos raros se pueden presentar sobrereacción, nódulos palpables, granulomas, infección, heridas abiertas, reacciones alérgicas, necrosis, migración, daño del flujo sanguíneo, cicatrización hipertrófica y telangiectasias cuando aparecen biopelículas [16-23].



Fuente: Elaboración propia
Figura generada con BioRender

Figura 1. Principales complicaciones del uso de rellenos dérmicos. Cualquier relleno puede presentar efectos comunes relacionados con su aplicación. Como efectos tempranos dependiendo del tipo de relleno pueden (o no) aparecer reacciones relacionadas con el material utilizado y/o complicaciones por la técnica de aplicación. Los efectos tardíos dependen principalmente por la susceptibilidad del paciente y por posibles contaminantes presentes en el relleno.

Entre las clasificaciones clínicas asociadas con el tratamiento por rellenos dérmicos se encuentran:

3.1.2.1. *Edema*: Es normal que ocurra con cualquier tipo de relleno que debe desaparecer en una semana.

3.1.2.2. *Angioedema*: Mediada por inmunoglobulina E (hipersensibilidad tipo I) causado por la desgranulación de mastocitos o células cebadas por liberación de proteasas, heparina, histamina, citocinas, prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de plaquetas causando edema, eritema, dolor y comezón. Aparecen en horas post aplicación, con reacción severa por varias semanas. Puede haber obstrucción de vías aéreas.

3.1.2.3. *Edema malar*: Puede ser consecuencia de la aplicación de volumen excesivo o de un producto menos elástico. En el compartimento de grasa orbicular superficial pueden comprimir a los vasos linfáticos y comprometer su drenaje.

3.1.2.4. *Edema tardío*: Asociado con reacciones de hipersensibilidad mediado por células T que ocurren un día post aplicación de rellenos o después de semanas y pueden permanecer por meses. La respuesta de hipersensibilidad tardía no responde a los antihistamínicos.

3.1.2.5. *Eritema*: El enrojecimiento es inmediato a la aplicación, si es persistente por días es posible que se trate de una reacción de hipersensibilidad.

3.1.2.6. *Neovascularización*: Aparecen pequeños vasos sanguíneos por días o semanas después del procedimiento y disminuyen por 3 a 12 meses. Se utilizan tratamientos por láser para las telangiectasias su selección depende del tamaño del vaso sanguíneo comprometido.

3.1.2.7. *Despigmentación*: Cuando el ácido hialurónico no es aplicado correctamente en la dermis superficial o epidermis aparece una tonalidad azul (efecto Tyndall) que corresponde a la dispersión de la luz por partículas en suspensión.

3.1.2.8. *Parestesia*: Es un daño de los nervios que pueden ser traspasados o parcialmente lacerados por la inyección. El daño puede ser transitorio o permanente, si es reversible el regreso de las sensaciones puede aparecer después de varios meses.

3.1.2.9. *Compromiso vascular*: El riesgo más preocupante asociado con el uso de los rellenos dérmicos es la inyección involuntaria en un vaso sanguíneo (arterias y venas), lo que provoca el bloqueo de los vasos sanguíneos y como consecuencia hay disminución de sangre a los tejidos. Es la principal complicación inmediata como resultado de la inyección en arterias causando embolismo que impide el flujo sanguíneo anterógrada y retrógrada resultado en necrosis. Son pocos los reportes de pérdida de visión y hemiplejía después de la inyección de grasa facial como resultado de embolismo ocular y cerebral. Los pacientes presentan dolor intenso, palidez, hinchazón de vérulas, llenado lento de capilares y de coloración azul-rojiza oscura, reacciones tardías como áreas necróticas, pequeñas ampollas blancas y desprendimiento de tejidos por obstrucciones embólicas arteriales [24].

3.1.2.10. *Pérdida de visión*: Ocurre cuando hay oclusión arterial y flujo retrógrado del material en el sistema arterial. La presión de la aguja promueve el flujo retrógrado por una cantidad elevada de relleno aplicado donde hay menor resistencia a través de los vasos más proximales que puede regresar al flujo anterógrado en vasos distantes del sitio de inyección como la arteria oftálmica que posee muchas ramas que se proyectan en áreas fuera de la ocular sobre la nariz y frente. Entre 1906 y 2029 se han reportado 190 casos de ceguera secundaria por tratamientos estéticos por procedimientos estéticos por inyecciones de grasa autóloga. El trata-

miento requiere de consulta oftálmica de emergencia, masaje ocular, gota para reducir la presión intraocular, oxígeno hiperbárico, diuréticos, corticosteroides sistémicos y tópicos, anticoagulación y descompresión con aguja de la cámara anterior.

3.1.2.11. Reacciones alérgicas: Los pacientes deben someterse a pruebas de alergias antes de usar rellenos hechos con ciertos materiales, especialmente materiales derivados de animales (por ejemplo, de vaca (bovino). Es el resultado de las proteínas residuales con posibilidad de generar respuestas de hipersensibilidad tipo I y tipo IV, muchas son leves y se resuelven espontáneamente (horas o días) se deben utilizar antihistamínicos cuando la respuesta sea del tipo I y esteroides orales cuando se trate de respuestas de hipersensibilidad tipo IV. Se desconocen los riesgos asociados con los usos no aprobados de los rellenos dérmicos o con el uso de los productos no aprobados [25].

3.1.2.12. Infecciones: Cualquier procedimiento que rompe la superficie de la piel como una inyección en la dermis, se asocia con un riesgo de infecciones de bacterias, hongos o virus. Cuando se presentan nódulos inflamatorios con eritema, edema, suaves y sensibilidad se puede sospechar de la aparición de una infección.

La flora normal de la piel y las bacterias residentes en las glándulas apocrinas y sebáceas que pueden jugar un papel en el desarrollo de abscesos secundarios a los rellenos de tejidos blandos y las inyecciones múltiples en el mismo sitio pueden ser estimuladas por traumas repetidos [26].

Entre las bacterias más frecuentes se encuentran *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptomyces pyogenes*, *Cutibacterium acnes* y micobacterias atípicas, en un granuloma infeccioso se caracteriza como granuloma supurativo o caseoso e infiltrado neutrofílico que puede resultar en acantosis, hiperqueratosis e hiperqueratosis folicular [27, 28].

Entre las complicaciones tempranas que son reversibles, aparecen en el sitio de aplicación y se presentan como efectos comunes y leves entre los que se encuentran la presencia de brotes herpéticos por la infección viral por *Herpex simplex* por reactivación de contacto previo cuando los pacientes han referido tener antecedentes de herpes labial por reactivación, se debe considerar el uso de valaciclovir el día anterior y 3 días posteriores a la administración del relleno como medida profiláctica. En pacientes con lesiones activas del virus *Herpes simplex* la aplicación de relleno debe retrasarse hasta la resolución completa.

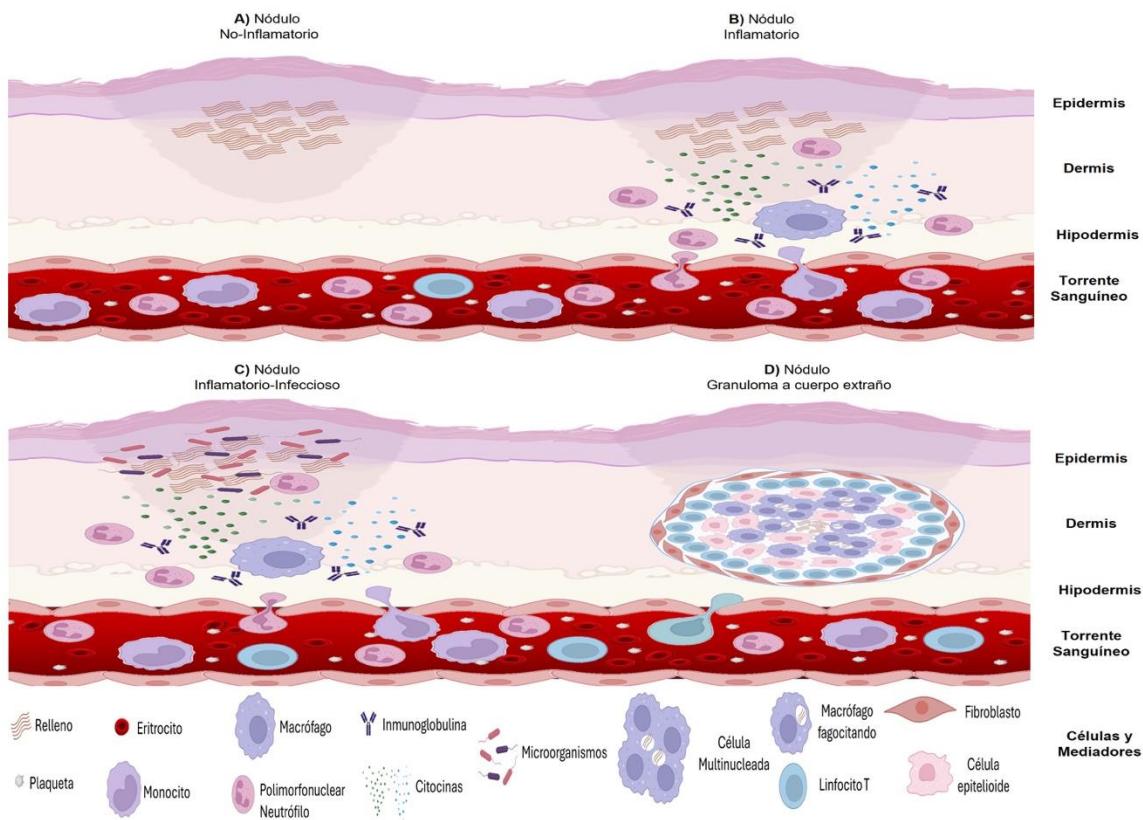
Cuando se realiza un drenaje e incisión de un absceso, el material debe llevarse a cultivo para el aislamiento e identificación del microorganismo responsable, así como su sensibilidad a antimicrobianos para determinar la terapia adecuada o bien, abscesos o celulitis cuando hay infección por *Mycobacterium*.

3.1.3. Efectos tardíos

Al igual que con cualquier procedimiento médico, existen riesgos relacionados con el uso de rellenos dérmicos. Es importante comprender sus límites y probables riesgos. Los rellenos pueden presentar variedad de riesgos a pesar de que se asuman como inertes y no inmunogénicos, por tanto, es importante entender sus propiedades y riesgos asociados para su manejo. En general los rellenos a tejidos blandos son bien tolerados y las reacciones adversas son raras. La mayoría de los efectos secundarios asociados con los rellenos dérmicos ocurren poco después de la inyección y muchos se resuelven en unos pocos días o semanas, pero también pueden manifestarse como respuestas tardías que pueden aparecer por semanas, meses o años [29, 30].

Aunque las complicaciones tardías son eventos raros aún su origen no es completamente conocido. La FDA reconoce otros riesgos raros que han sido también informados como son el choque anafiláctico, migración del material de relleno, fuga o ruptura del implante, lesiones asociadas con el suministro de sangre generando necrosis tisular o muerte. Entre los factores

etiopatológicos tardíos más importantes se encuentran la los nódulos, granulomas a cuerpo extraño y biopelículas (ver Figura 2).



Fuente: Elaboración propia
Figura generada con BioRender

Figura 2. Respuestas biológicas asociadas con el uso de rellenos dérmicos. La generación de nódulos es consecuencia del tipo de relleno utilizado y de la participación de la respuesta inmune del paciente. Los nódulos no-inflamatorios (A) corresponden a la presencia del material inyectado, la aparición de nódulos inflamatorios (B) dependen de la respuesta inmune asociada a una respuesta a cuerpo extraño iniciada por el material inyectado. Los nódulos inflamatorios infecciosos (C) corresponden a una respuesta a cuerpo extraño y a la presencia de microorganismos endógenos (microbiota natural) o exógenos como resultado de la técnica de aplicación o material contaminado. La formación de granulomas (D) son respuestas inmunitarias tardías.

3.1.3.1. Nódulos

En la práctica diaria muchos términos se usan de manera intercambiable para describir un nódulo como masa, bulto, induración, absceso o granuloma y aunque todos tienen diferente significado no son fácil de ser distinguidos. Por esta razón, muchos estudios no pueden ser comparables ya que la definición entre nódulo y granuloma no es clara y se utilizan de manera equivalente.

Un nódulo es un bulto visible o palpable bajo la piel como resultado del exceso de relleno, aplicación del plano incorrecto o como resultado de una reacción temprana a cuerpo extraño o infección, en cambio un granuloma es el resultado del mecanismo de protección para lograr aislar el cuerpo extraño previniendo la migración para rechazar el implante. La diferenciación entre ellos depende del análisis histológico ya que es una herramienta esencial para permitir el diagnóstico adecuado para orientar la terapéutica ya que un granuloma verdadero debe confirmarse por la presencia de células gigantes multinucleadas alrededor del producto basófilo.

De acuerdo a las respuestas biológicas que inducen los nódulos se pueden clasificar como inflamatorios y no inflamatorios también pueden ser clasificados de acuerdo a su tiempo de aparición post inyección como tempranos (horas o días) o subagudos o tardíos (meses/años) [15]. a) Nódulos no-inflamatorios: Se generan cuando la inyección de material es excesiva o como errores en la técnica de aplicación en áreas no apropiadas que llevan a la agregación dinámica del relleno. Se presentan en pocas semanas post aplicación, se vuelve como un nódulo duro y confinado localmente, son fríos al tacto y su tamaño se conserva hasta que el material se absorba o se remueva. b) Nódulos inflamatorios: Pueden aparecer tempranamente desde los 15 días post aplicación del relleno. No son nódulos simétricos y son el resultado de infecciones generalmente se asocian con la formación de biopelículas que deben tratar con antibióticos y drenaje. c) Nódulos infecciosos: La simetría es importante porque permite la diferenciación de los nódulos infecciosos, sus bordes no están definidos ya que reflejan una respuesta sistémica porque es el resultado de una respuesta infecciosa localizada. Estos nódulos son eritematosos, edematosos, tensos y en algunos casos aparecen púrpuras debido al congestionamiento de capilares, también se observa un crecimiento o persistir o bien resolverse espontáneamente después de su aparición. Los nódulos infecciosos de aparición tardía se asocian con la formación de biopelículas y al ser resistentes al tratamiento con antibióticos, pueden ser reactivados por trauma o por procedimientos de rellenos dérmicos adicionales.

3.1.3.2. *Granulomas a cuerpo extraño*

Se considera la reacción adversa más frecuente al granuloma a cuerpo extraño [29, 31, 32], el cual es diferente a un nódulo porque su tamaño aumenta con el tiempo y se desarrolla simultáneamente en múltiples sitios donde se aplica la inyección. Una reacción a cuerpo extraño por granuloma ocurre después de la inyección de rellenos dérmicos, mostrando características histológicas dependiendo del tipo de relleno [13, 14]. Se caracteriza como una reacción inflamatoria crónica por la presencia de macrófagos fusionados para formar células multinucleadas que aparecen meses o años post aplicación del relleno. Estos granulomas aparecen como pápulas rojas, nódulos o placas (con o sin induración) y cultivo negativo, estas lesiones se pueden volver firmes debido a la fibrosis y pueden ocurrir con cualquier tipo de relleno [33, 34] (ver Figura 1).

Es muy importante conocer si la reacción a cuerpo extraño se resuelve con el tiempo, persiste o crece causando la formación de granulomas tardíos en donde ocurre inflamación aguda resultando en celulitis o infección tardía. Su origen es poco comprendido y raramente se describe, por tanto, este fenómeno es subestimado.

Esta reacción aparece como consecuencia por la incapacidad del sistema inmune en donde los fagocitos son incapaces de degradar el material o posiblemente por la presencia de impurezas en el material utilizado. Los macrófagos al ser activados, secretan una gran variedad de citocinas y los productos inflamatorios resultantes atraen más macrófagos que se vuelven más grandes (histiocitos epiteloides) o se fusionan y forman células gigantes multinucleadas que son las células características de un granuloma. En la mayoría de los pacientes, un granuloma a cuerpo extraño a menudo es desencadenado por una infección bacteriana sistémica.

Los granulomas a cuerpo extraño se pueden clasificar como [35]: a) Granuloma quístico que se forma con el uso de geles biológicos como el ácido hialurónico y colágeno. Su apariencia es roja, indurados o fluctuantes (absceso estéril), son pequeños y superficiales, aparecen durante el primer año y desaparecen espontáneamente al año siguiente. b) Granuloma edematoso/eritematoso: referido como lipogranuloma asociado con fluidos artificiales como aceite de silicona y poliacrilamidas asociado con los rellenos particulados estimulatorios como el PMMA. Aparecen repentinamente años después de la inyección con inflamación extensa y

rodeados e infiltrados por células mononucleares e inflamatorias. c) Granuloma esclerósico: referido como sarcoide o xantelásxico. Está asociado con rellenos particulados estimulatorios como PMMA, CaHA y PLLA, son implantes de larga duración, no tienen una tasa alta de granulomas a cuerpo extraño si se comparan con los rellenos de ácido hialurónico, sin embargo, su apariencia es más pronunciada y persisten más tiempo si se dejan sin tratamiento.

3.1.3.3. Formación de biopelículas

Cuando un material se inyecta en la piel o tejido subcutáneo se recubre con bacterias y se forma una biopelícula que secreta una matriz adhesiva y protectora que permite la adherencia irreversible a estructuras vivas o inertes y puede surgir una infección resistente al tratamiento por antibióticos [36, 37].

Las bacterias inoculadas durante la inyección pueden ser parte del microbioma de la piel [26] y pueden formar biopelículas que crean una matriz que inhibe la hialuronidasa natural, esta organización bacteriana induce una mínima infección con poca respuesta del huésped pasando como asintomática por meses o años y aunque la formación de biopelículas no sea muy reconocida, es un riesgo para complicaciones tardías relacionada por contaminación o bacterias residentes [38-40].

Las bacterias en una biopelícula pueden permanecer latentes y mucho tiempo y reactivarse en un entorno favorable cuando la infección granulomatosa, nódulos, abscesos o enfermedades recurrentes. Los nódulos suelen ser negativos y el cultivo y tratamiento suele ser complicado debido a la capacidad protectora del exopolisacárido característico de estas biopelículas.

Las biopelículas son difíciles de estudiar y tienen desafíos técnicos que retrasan su aislamiento e identificación microbiana por los métodos convencionales por esta razón las técnicas de cultivo estándar fallan para identificar a los microorganismos responsables y se requieren estudios adicionales para su identificación tales como técnicas de PCR, pirosecuenciación, hibridación fluorescente *in situ* y sonicación ultrasónica entre otros que llevan tiempo, mano de obra especializada y costos [41-43].

Existen un único reporte en donde no se consideran a las biopelículas como responsables de la formación de granulomas asociadas con los rellenos dérmicos y la respuesta biológica se explica como una reacción a cuerpo extraño que puede desaparecer con el tiempo y al no contar con cultivos positivos de la muestra de pacientes, se recomienda que el absceso removido sea enviado a bacteriología para la identificación por ultrasonificación y microscopía electrónica lo que dificulta contar con estas estrategias metodológicas para confirmar la organización microbiana como biopelículas [44].

Por otra parte, existen varias publicaciones en donde se considera la formación de biopelículas como una de las principales complicaciones con el uso de rellenos para tejidos blandos [45, 46]. Para demostrar la participación de la formación de biopelículas asociadas con el uso de rellenos dérmicos se ha desarrollado un modelo murino evaluando a diferentes tipos de rellenos degradables (ácido hialurónico), semi-degradables (hidroxiapatita) y permanentes (PAA) para probar si un número bajo de bacterias podrían iniciar la infección o bien si los geles podrían mantener esta infección y evaluar además su posible tratamiento con antibióticos. Con este modelo se logró demostrar la presencia de biopelículas con *Pseudomonas aeruginosa* y con el uso de antibióticos se logró reducir la densidad microbiana pero no su eliminación, sin embargo, un pretratamiento con antibióticos logró evitar su formación [47].

Es importante el reconocimiento de biopelículas como resultado de la infección en los rellenos dérmicos para comprender el origen de la falla en la terapia antimicrobiana con antibióticos y se recomienda para identificar la presencia de biopelículas el uso de sonicación que

desaloja a las bacterias adheridas al implante y ser recuperadas directamente del fluido sonificado [28, 48].

4. RESPUESTA INMUNE ASOCIADA CON EL USO DE RELLENOS DÉRMICOS

La inflamación alrededor del implante es normal y eventualmente lleva a su reabsorción en el caso de materiales biodegradables, inmunológicamente inertes que estimulan la neogénesis de colágeno. Los rellenos permanentes ideales, deben causar muy poca reacción tisular adversa que permita prolongar la persistencia del producto y evitar una reacción crónica o granulomas recurrentes que sean una molestia para el paciente [12].

Cuando una bacteria se introduce en la dermis, la falta de circulación dentro del relleno, es posible que los leucocitos no ataquen a la bacteria y escapen del reconocimiento del sistema inmune [49]; sin embargo, si los granulocitos que son la primera línea de defensa innata llegan al tejido blando, si estas células no logran fagocitar las partículas de los rellenos, son los monocitos/macrófagos que se vuelven la población dominante, al ser activados liberan citocinas y son estas respuestas las que determinan la longevidad de los rellenos. La falla en la fagocitosis efectiva lleva a la formación de granuloma con agregados de macrófagos que cambian su morfología y favorecen el infiltrado de linfocitos T productores de citocinas que llevan a la activación de macrófagos amplificando así la respuesta inflamatoria. El granuloma se va rodeando de un borde fibrótico y en el caso de las infecciones el centro se vuelve necrótico (ver Figura 2).

El tamaño de partícula de los rellenos determina el tipo de respuesta inmune ya que partículas mayores de 5 μm inducen células gigantes a cuerpo extraño mientras aquellas de 15-20 μm son transportadas al nódulo linfático para inducir respuestas inmunes adaptativas [50].

Se ha demostrado que el tamaño de los fragmentos del ácido hialurónico (HA) puede presentar efectos contrarios ya que existen reportes por estimulación *in vitro* de células inmunes en donde las fracciones de bajo peso molecular no logran estimular la respuesta inflamatoria a menos que exista la presencia de bacterias, considerando este hecho un factor de riesgo para la inducción inmunitaria y generando un papel moderador del ácido hialurónico [51]; en contraste con este reporte, se ha demostrado la capacidad del HA como activador de la respuesta inmune, por la liberación de fragmentos de bajo peso molecular resultante de la degradación del polímero que son proinflamatorios iniciando la estimulación de receptores Toll (TLR2 y TLR4 asociados con la inmunidad innata) [52] madurando células dendríticas y estimulando citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-8, TNF α , metaloproteinasas y TGF β . En cambio, los fragmentos de alto peso molecular del HA inhiben la producción de mediadores proinflamatorios, reduce la expresión de receptores tipo Toll y regula la angiogénesis por lo que estos fragmentos tienen actividad antiinflamatoria [53]. Por lo tanto, el porcentaje de entrecruzamiento de este polímero genera cambios en su conformación natural, así como en su capacidad inmunogénica [54].

Otro efecto inmunitario importante que se ha reportado es el síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes o ASIA (por sus siglas en inglés) provocado por el uso de HA cuyo mecanismo induce la desregulación de los linfocitos T y B, la incapacidad de reconocer antígenos propios, inflamación y daño a los tejidos propios [55].

4.1. Prevención de complicaciones

La aparición de complicaciones es consecuencia de factores relacionados con el paciente por la naturaleza del producto o por el procedimiento de aplicación. Por esta razón se debe conocer

la historia clínica del paciente, condiciones de la piel, alergias, enfermedades sistémicas, medicación actual y procedimientos estéticos previos [23, 56-58].

La aplicación de rellenos está contraindicada en enfermedades autoinmunes, se debe conocer el volumen y técnica de aplicación idónea para su aplicación y selección adecuada del tipo de producto. Se pueden evitar los efectos adversos por el uso de la visualización ultrasónica de los vasos sanguíneos previa aplicación del relleno, uso de anestésico local, inyección de pequeños volúmenes y aspiración previa a la inyección.

Para el caso de los rellenos de ácido hialurónico se han publicado guías y algoritmos útiles con información relacionada con la profundidad de inyección, tipo de aguja, técnica de aplicación, volumen recomendado para evitar complicaciones y mejorar la satisfacción del paciente [4, 59-61], así como del manejo de sus complicaciones cuando éstas se presentan.

4.2. Tratamiento

Entre las principales complicaciones relacionadas con la aplicación de rellenos se encuentran: a) Infecciones principalmente por microflora normal o por biopelículas, b) Granulomas debido a la respuesta a cuerpo extraño, c) Nódulos inflamatorios generados por la activación del sistema inmune sin formación de granuloma como abscesos estériles in presencia de microorganismos y d) Mala aplicación del relleno (efecto Tyndall). Por tanto, se debe conocer el origen de estas respuestas biológicas para una adecuada selección de tratamiento [15].

Se debe diferenciar entre los nódulos inflamatorios de los no-inflamatorios ya que los primeros aparecen en tiempos muy cortos después de la aplicación del relleno y generalmente se relacionan como consecuencia de la técnica de aplicación, en cambio, los inflamatorios se observan días, meses o años post aplicación y varían de acuerdo a su etiología [62].

Es difícil distinguir entre los nódulos inflamatorios que resultan de un proceso infeccioso, versus los que son mediados por la respuesta inmune, en ambos casos, se debe realizar el estudio microbiológico y en base a estos, dirigir la terapia adecuada, para ello se han diseñado algoritmos de tratamiento que pueden ser consultados para la mejor toma de decisión.

Es importante mencionar que el papel de la contaminación bacteriana nunca puede ser ignorada, las biopsias raramente son obtenidas y examinadas y la comprensión del origen del problema se basa solamente en la respuesta al tratamiento. Además, tomar en cuenta que un cultivo negativo no necesariamente corresponde a la ausencia microbiana sino a la presencia de biopelículas que no pueden ser detectadas por las técnicas convencionales del aislamiento bacteriano por lo que se requiere de metodología especializada [63, 64].

Se sugiere que cuando se sospecha de biopelículas con cultivo negativo y la presentación sugiere granuloma a cuerpo extraño y se utilizan antibióticos, éstos retrasan el tratamiento efectivo del granuloma con esteroides intralesionales por meses, en contraste, si se confirma la presencia bacteriana **No se deben usar esteroides** porque deteriora la condición clínica del paciente [65].

Dada la importancia y riesgo de progresión de las lesiones de granulomas a cuerpo extraño, se han sugerido como principales tratamientos [6, 33].

4.2.1. Inyecciones intralesionales: Es el tratamiento primario con corticosteroides que interfieren con las actividades de fibroblastos, macrófagos, células gigantes y síntesis de colágeno. Se utilizan altas dosis de tiamcinolona mezclada con lidocaína para prevenir recurrencia. El uso de bleomicina en cicatrices keloides o hipertróficas ha sido exitoso, así como el antimitótico 5 fluorouracilo. Otros fármacos usados en casos aislados son alopurinol, colchicina o isotretinoína.

4.2.2. Terapia sistémica: Altas dosis de esteroides como prednisolona, minociclina combinada con esteroides orales o intralesionales para evitar la recurrencia de granulomas, también se ha reportado el uso de allopurinol, colchicina y ciclosporina.

4.2.3. Cirugía: No es la primera terapia de elección debido a que un granuloma es invasivo sin bordes confinados que rodean al tejido recomendado solo en casos de absceso estéril.

El uso de ultrasonido de alta frecuencia para aumentar la precisión de la inyección y detectar y manejar complicaciones potenciales, además, se ha asociado el tratamiento con hialuronidasa para el tratamiento de abscesos generados por contaminación o para reacciones adversas [66, 67].

Para el tratamiento de oclusión ocular como resultado de la inyección accidental en arterias por excesiva presión o por volúmenes altos, la administración rápida o profunda se puede causar isquemia, dolor, hipoxia y muerte celular causando necrosis. La compresión y la oclusión son indistinguibles y su tratamiento inmediato consiste en el cese inmediato de la inyección, masaje ocular y cuando el producto sea ácido hialurónico se debe utilizar 400 – 600 unidades de hialuronidasa sin diluir en el área afectada, otras opciones son el uso de nitropaste, compresas calientes, aspirina, sildenafil y oxígeno hiperbárico [68, 69]. Si ocurre oclusión arterial por ácido hialurónico, el procedimiento es urgente y depende de la inyección de hialuronidasa retrobulbar o peribulbar y debe realizarse por especialistas oftalmológicos [70].

Se han publicado resultados de grupos de consenso globales, algoritmos y guías que permiten establecer recomendaciones de prevención y tratamiento de rellenos dérmicos utilizados para tejidos blandos principalmente de ácido hialurónico con información relacionada con la profundidad de inyección, tipo de aguja, técnica de aplicación y volumen recomendado para evitar complicaciones y mejorar la satisfacción del paciente, además se han evaluado y clasificado las principales reacciones, las estrategias para mitigar las secuelas indeseables, cuando éstas se presentan [4, 22, 59, 60, 71-76].

5. PERSPECTIVAS

El diseño de nuevos productos utilizados en la dermatología cosmética es un campo en amplio desarrollo, como sustituto de los procedimientos cosméticos quirúrgicos lo que ha dado lugar a una gran cantidad de investigaciones.

La tendencia va hacia el desarrollo de productos de última generación con uso de materiales naturales y sostenibles con propiedades de reticulación mejoradas que logren resultados más duraderos y se centren en perfeccionar los efectos estimulantes sobre la producción de colágeno. Entre estos productos se encuentran los rellenos híbridos, que no solo rellenan, sino que también estimulan la producción de colágeno y mejoran la calidad de la piel con el tiempo. Un ejemplo de esto es la policaprolactona, un relleno que actúa en dos fases: primero da volumen inmediato, y luego activa fibroblastos para generar colágeno nuevo.

La búsqueda del relleno dérmico ideal debe cumplir con los siguientes requisitos: Resultados más naturales, menor riesgo de efectos adversos, mayor duración, mejora progresiva de la piel y personalización de acuerdo a cada paciente. Por esta razón, se han diseñado nanomateriales como vesículas de hidrogel de ácido hialurónico (HA) o su combinación con hidroxiapatita, complejos de HA con polinucleótidos que favorecen la estimulación de colágeno por los fibroblastos entre otros.

Los laboratorios ya están trabajando en fórmulas que combinen incluso más funciones: relleno, bioestimulación, antioxidación y liberación controlada de principios activos. Se habla

también de rellenos con tecnología inteligente, que puedan adaptarse al movimiento muscular y a las expresiones faciales con aún más precisión.

Sin embargo, estos preparados han probado su seguridad en modelos animales (estudios preclínicos) que deben asegurar la ausencia de toxicidad, seguridad y ausencia de inmunogenicidad mediante estudios clínicos para ser autorizados por las agencias regulatorias y posteriormente comercializados para su uso humano.

6. CONCLUSIÓN

La disposición de tipos y número de rellenos dérmicos continúa en aumento, por tanto, se debe entender cómo se previenen y tratan la aparición de sus complicaciones. Sin embargo, aunque se asume que los materiales utilizados son biocompatibles, existe cada vez más gran cantidad de reportes de las principales complicaciones y su tratamiento.

Es muy importante reconocer que el conocimiento y registro de las reacciones adversas asociadas con los materiales utilizados como rellenos cosméticos a la fecha está limitado, principalmente por dos razones, la primera es que estos eventos no siempre son reportados a las agencias regulatorias que son críticos para conocer la seguridad real a los pacientes [77] y la segunda es que muchas de las revisiones sistemáticas (meta-análisis) tienen criterios de selección muy estrictos de los artículos publicados ya que eliminan mucha información que puede ser importante.

Aunque los eventos adversos son raros, se debe considerar que se pueden presentar complicaciones serias principalmente en el diagnóstico de los nódulos como inflamatorios, no inflamatorios o infecciosos para su manejo y prevención adecuados.

Por otra parte, la formación de biopelículas como evento tardío pueden representar una causa poco reconocida y su diagnóstico es difícil de establecer, de ahí que no se puede descartar su incidencia y también ser considerarlas como responsables de reacciones que pueden evolucionar y comprometer la salud dérmica de los pacientes.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés, financiero o de otro tipo, que pudieran influir en los resultados de esta revisión.

REFERENCIAS

1. A. Goldman & U. Wollina. Facial rejuvenation for middle-aged women: a combined approach with minimally invasive procedures. *Clinical Interventions in Aging*, **5**, 293–299 (2010). URL: <https://doi.org/10.2147/cia.s13215>
2. FDA U.S. Food & Drug Administration. Rellenos dérmicos (rellenos de tejidos blandos) <https://www.fda.gov/medical-devices/aesthetic-cosmetic-devices/dermal-fillers-soft-tissue-fillers>
3. Z.-F. Liao, L.-Y. Cong, F.-W. Li, S.-W. Wang, F.-C. Liu, H.-B. Wang & S.-K. Luo. The research trend of soft tissue filler injection from 2000 to 2022: A bibliometric and visualized analysis. *Plastic & Reconstructive Surgery-Global Open*, **12**(2), e5579 (2024). Doi: <https://doi.org/10.1097/gox.0000000000005579>
4. M.H. Graivier, L.M. Bass, Z.P. Lorenc, R. Fitzgerald, D.J. Goldberg & G. Lemperle. Differentiating nonpermanent injectable fillers: prevention and treatment of filler complications. *Aesthetic Surgery Journal*, **38**(Suppl_1), S29–S40 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1093/asj/sjy032>

5. I. Cheng-Flores & J.L. Moreno-González. Materiales de relleno en dermatología. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, 9(4), 275–283 (2011). URL: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2011/dcm114g.pdf>
 6. I. Sánchez-Carpintero, D. Candelas & R. Ruiz-Rodríguez. Materiales de relleno, tipos, indicaciones y complicaciones. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 101(5), 381–393 (2010). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2010.01.004>
 7. D.H. Jones. Semipermanent and permanent injectable fillers. *Dermatologic Clinics*, 27(4), 433–444 (2009). Ddoi: <https://doi.org/10.1016/j.det.2009.08.003>
 8. G.-W. Hong, J. Wan, K. Chang, Y. Park & K.-H. Yi. Decomposition and changes in *in vivo* post-HA filler injection: A review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 24(1), e16652 (2025). Doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.16652>
 9. A. Tezel & G.H. Fredrickson. The science of hyaluronic acid dermal fillers. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 16(1), 45 (2014). Doi: <https://doi.org/10.1080/14764170701774901>
 10. M. Gold. The science and art of hyaluronic acid dermal filler use in esthetic applications. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 8(4), 301–307 (2009). Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2009.00464.x>
 11. U. Wollina, H. Kocic & A. Goldman. Hyaluronic acid in facial rehabilitation—A narrative review. *Cosmetics*, 10(2), 61 (2023). Doi: <https://doi.org/10.3390/cosmetics10020061>
 12. J. Alijotas-Reig M.T. Fernández-Figueras & L. Puig. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 43(2), 241–258 (2013). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.02.001>
 13. C. Faus-Alcañiz & C. Martínez-Ciarpaglini. Revisión de la respuesta tisular a los materiales de relleno. *Medicina Estética*, 37(4), 46–54 (2013). Doi: <https://doi.org/10.48158/medicinaestetica.037.01>
 14. E. Haneke. Adverse effects of fillers and their histopathology. *Facial Plastic Surgery*, 30(6), 599–614 (2014). Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1396755>
 15. A. Modarressi, C. Nizet & T. Lombardi. Granulomas and nongranulomatous nodules after filler injection: Different complications require different treatments. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 73(11), 2010–2015 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2020.08.012>
 16. M.H. Abduljabbar & M.A. Basendwh. Complications of hyaluronic acid fillers and their managements. *Journal of Dermatology & Dermatologic Surgery*, 20(2), 100–106 (2016). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdds.2016.01.001>
 17. K. Singh & S. Nooreyedan. Nonvascular complications of injectable fillers-Prevention and management. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 53(3), 335–343 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721872>
 18. K. Rentfro, D. Clarey, E.J. Glenn, R. Sulewski & A. Wysong. Soft tissue dermal filler-associated necrosis and impending necrosis: A systematic review of the literature. *Dermatologic Surgery*, 48(10), 1051–1056 (2022). Doi: <https://doi.org/10.1097/dss.0000000000003574>
 19. R.A. Machado, L.Q. Rocha de Oliveira, H. Martelli-Júnior, Fábio Ramoa-Pires, J. Badin-Carvas, V.E. Rogerio, V. de Azevedo-Rabelo & R.D. Coletta. Adverse reactions to the injection of face and neck aesthetic filling materials: a systematic review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 28(3), e278–e284 (2020). Doi: <https://doi.org/10.4317/medoral.25713>
 20. C. DeLorenzi. Complications of injectable fillers, Part 2: Vascular complications. *Aesthetic Surgery Journal*, 34(4), 584–600 (2014). Doi: <https://doi.org/10.1177/1090820x14525035>
 21. L. Requena, C. Requena, L. Christensen, U.S. Zimmermann, H. Kutzner & L. Cerroni. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 64(6), 1178 (2011). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.02.064>
 22. D. Funt & T. Pavicic. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2013(6), 295–316 (2013). Doi: <https://doi.org/10.2147/ccid.s50546>
 23. F. Bachmann, R. Erdmann, V. Hartmann, L. Wiest & B. Rzany. The spectrum of adverse reactions after treatment with injectable fillers in the glabellar region: results from the Injectable Filler Safety Study. *Dermatologic Surgery*, 35(Suppl 2), 1629–1634 (2009). Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01341.x>
-

24. C. DeLorenzi. Complications of injectable fillers, part I. *Aesthetic Surgery Journal*, **33**(4), 561–575 (2013). Doi: <https://doi.org/10.1177/1090820x13484492>
25. S.H. Dayan, J.P. Arkins & R. Brindise. Soft tissue fillers and biofilms. *Facial Plastic Surgery*, **27**(1), 23–28 (2011). Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270415>
26. M. Brandwein, D. Steinberg & S. Meshner. Microbial biofilms and the human skin microbiome. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, **2**, 3 (2016). Doi: <https://doi.org/10.1038/s41522-016-0004-z>
27. A.V. Gannesen, V. Borrel, L. Lefevre, A.I. Netrusov, V.K. Plakunov & M.G.J. Feuilloye. Effect of two cosmetic compounds on the growth, biofilm formation activity, and surface properties of acneic strains of *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus*. *Microbiology Open*, **8**(3), e00659 (2019). Doi: <https://doi.org/10.1002/mbo3.659>
28. T. Coenye, K.J. Spittaels & Y. Achermann. The role of biofilm formation in the pathogenesis and antimicrobial susceptibility of *Cutibacteriumacnes*. *Biofilm*, **4**, 100063 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioflm.2021.100063>
29. L.N. Trinh, K.C. McGuigan & A. Gupta. Delayed granulomas as a complication secondary to lip augmentation with dermal fillers: A systematic review. *The Surgery Journal*, **8**(1), e69–e79 (2022). Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1743524>
30. C. Convery, E. Davies, G. Murray & L. Walker. Delayed-onset nodules (DONs) and considering their treatment following use of hyaluronic acid (HA) fillers. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, **14**(7), E59–E67 (2021). URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8570356/>
31. M.A. Izquierdo & L. Requena. Granulomas por cuerpos extraños. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, **90**(11), 543–557 (1999). URL: <https://www.actasdermo.org/es-granulomas-por-cuerpos-extranos--articulo-13003554>
32. J. Aróstegui-Aguilar, A. Diago, R. Carrillo-Gijón, M. Fernández-Figueras, J. Fraga, A. García-Herrera, et al. Granulomas en dermatopatología: principales entidades. Parte II. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, **112**(8), 705–724 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.04.001>
33. J.M. Lee & Y.J. Kim. Foreign body granulomas after the use of dermal fillers: pathophysiology, clinical appearance, histologic features, and treatment. *Archives of Plastic Surgery*, **42**(2), 232–239 (2015). Doi: <https://doi.org/10.5999/aps.2015.42.2.232>
34. S.-K. Lee, S.M. Kim, S.H. Cho, J.D. Lee & H.S. Kim HS. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers: memorable cases and their clinico-pathological overview. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, **17**(2), 102–108 (2015). Doi: <https://doi.org/10.3109/14764172.2014.968584>
35. G. Lemperle, N. Gauthier-Hazan, M. Wolters, M. Eisemann-Klein, U. Zimmermann U & D.M. Duffy. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: Part 1. Possible causes. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **123**(6), 1842–1863 (2009). Doi: <https://doi.org/10.1097/prs.0b013e31818236d7>
36. S. Sharma, J. Mohler, S.D. Mahajan, S.A. Schwartz, L. Bruggemann & R. Aalinkeel. Microbial biofilm: A review on formation, infection, antibiotic resistance, control measures, and innovative treatment. *Microorganisms*, **11**(6), 1614 (2023). Doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061614>
37. A.B. Sadashivaiah & V. Mysore. Biofilms: their role in dermal fillers. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, **3**(1), 20–22 (2010). Doi: <https://doi.org/10.4103/0974-2077.63257>
38. Y.L. Zhang, Z.S. Sun, W.J. Hong, Y. Chen, Y.F. Zhou & S.K. Luo. Biofilm formation is a risk factor for late and delayed complications of filler injection. *Frontiers in Microbiology*, **14**, 1297948 (2024). Doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1297948>
39. M.T. Imen. Delayed infectious reactions of dermal filler injections in the face: Causes and management. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, **124**(2), 101334 (2023). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2022.11.010>
40. M. Saththianathan, K. Johani, A. Taylor, H. Hu, K. Vickery, P. Callan & A.K. Deva. The role of bacterial biofilm in adverse soft-tissue filler reactions: A combined laboratory and clinical study. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **139**(3), 613–621 (2017). Doi: <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000003067>
41. A. Hassan, J. Usman, F. Kaleem, M. Omair, A. Khalid & M. Iqbal. Evaluation of different detection methods of biofilm formation in the clinical isolates. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, **15**(4), 305–311 (2011). Doi : [https://doi.org/10.1016/S1413-8670\(11\)70197-0](https://doi.org/10.1016/S1413-8670(11)70197-0)
-

42. Y. Xu, Y. Dhaouadi, P. Stoodley & D. Ren. Sensing the unreachable: challenges and opportunities in biofilm detection. *Current Opinion in Biotechnology*, **64**, 79–84 (2020). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2019.10.009>
43. K. Conrad, R. Alipasha, S. Thiru & T. Kandasamy. Abscess formation as a complication of injectable fillers. *Modern Plastic Surgery*, **5**, 14–18 (2015). Doi: <https://doi.org/10.4236/mps.2015.52003>
44. L. Gottfried. No proof that biofilm bacteria are causing dermal filler granulomas. *American Journal of Biomedical Science & Research*, **4**(1), 17–22 (2019). Doi: <https://doi.org/10.34297/ajbsr.2019.04.000749>
45. V.J. Hassid. Soft-tissue filler complications: the important role of biofilms. *Plastic Reconstructive Surgery*, **126**(5), 1801–1802 (2010). Doi: <https://doi.org/10.1097/prs.0b013e3181ef93b5>
46. R.J. Rohrich, G. Monheit, A.T. Nguyen, S.A. Brown & S. Fagien. Soft-tissue filler complications: the important role of biofilms. *Plastic Reconstructive Surgery*, **125**(4), 1250–1256 (2010). Doi: <https://doi.org/10.1097/prs.0b013e3181cb4620>
47. M. Alhede, Ö. Er, S. Eickhardt, K. Kragh, M. Alhede, L.D. Christensen, et al. Bacterial biofilm formation and treatment in soft tissue fillers. *Pathogens and Disease*, **70**(3), 339–346 (2014). Doi: <https://doi.org/10.1111/2049-632x.12139>
48. K. Beer & R. Avelar. Relationship between delayed reactions to dermal fillers and biofilms: facts and considerations. *Dermatologic Surgery*, **40**(11), 1175–1179 (2014). Doi: <https://doi.org/10.1097/01.dss.0000452646.76270.53>
49. M.M. Draelos & Z.D. Draelos. The biofilm, injectables, and cosmetic dermatology. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **12**(4), 245–246 (2013). Doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.12069>
50. N. Doshi & S. Mitragotri. Macrophages recognize size and shape of their targets. *PLoS One*, **5**(4), e10051 (2010). Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010051>
51. C.K. Hee & D.J. Messina. *In vitro* inflammatory and immune response to uncrosslinked hyaluronic acid (HA) and HA fillers. *Journal of Immunology and Regenerative Medicine*, **17**, 100065 (2022). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.regen.2022.100065>
52. J.M. Cyphert, C.S. Trempus & S. Garantziotis. Size matters: Molecular weight specificity of hyaluronan effects in cell biology. *International Journal of Cell Biology*, **2015**, 563818 (2015). Doi: <https://doi.org/10.1155/2015/563818>
53. X. Jia, M. Shi, Q. Wang, J. Hui, J.H. Shofaro, R. Erkembayev, M. Hui, C. Gao & M.A. Gantumur. Anti-inflammatory effects of the 35kDa hyaluronic acid fragment (B-HA/HA35). *Journal of Inflammation Research*, **16**, 209–224 (2023). Doi: <https://doi.org/10.2147/jir.s393495>
54. A. Owczarczyk-Saczonek, N. Zdanowska, E. Wygonowska & W. Placek. The immunogenicity of hyaluronic fillers and its consequences. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **14**, 921–934 (2021). Doi: <https://doi.org/10.2147/ccid.s316352>
55. A. Owczarczyk-Saczonek & K. De Boulle. Hyaluronic acid fillers and ASIA syndrome: Case studies. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **16**, 2763–2771 (2023). Doi: <https://doi.org/10.2147/ccid.s419716>
56. H. Witmanowski & K. Błochowiak. Another face of dermal fillers. *Advances in Dermatology and Allergology*, **37**(5), 651–659 (2020). Doi: <https://doi.org/10.5114/ada.2019.82859>
57. I. Heydenrych, K. De Boulle, K.M. Kapoor & D. Bertossi. The 10-Point Plan 2021: Updated concepts for improved procedural safety during facial filler treatments. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **14**, 1601–1602 (2021). Doi: <https://doi.org/10.2147/ccid.s346299>
58. S.G. Fabi, S. Desyatnikova & S.H. Dayan. Prevention and management of dermal filler complications: A review. *Facial Plastic Surgery & Aesthetic Medicine*, **27**(2), 120–124 (2024). Doi: <https://doi.org/10.1089/fpsam.2024.0020>
59. M. de Maio. MD Codes™: A methodological approach to facial aesthetic treatment with injectable hyaluronic acid fillers. *Aesthetic Plastic Surgery*, **45**(2), 690–709 (2021). Doi: <https://doi.org/10.1007/s00266-020-01762-7>
60. Z. Diwan, S. Trikha, S. Etemad-Shahidi, S. Virmani, C. Denning, Y. Al-Mukhtar, C. Rennie, A. Penny, Y. Jamali & N.C. Edwards-Parrish. Case series and review on managing abscesses secondary to hyaluronic acid soft tissue fillers with recommended management guidelines. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, **13**(11), 37–43 (2020). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33282102/>
-

61. N. Corduff, L. Juniarti, T.S. Lim, F. Lin, K. Mariwalla, T. Pavicic, *et al.* Current practices in hyaluronic acid dermal filler treatment in Asia Pacific and practical approaches to achieving safe and natural-looking results. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **15**, 1213–1223 (2022). Doi: <https://doi.org/10.2147/ccid.s363583>
62. D.K. Funt. Treatment of delayed-onset inflammatory reactions to hyaluronic acid filler: An algorithmic approach. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*, **10**(6), e4362 (2022). Doi: <https://doi.org/10.1097/gox.0000000000004362>
63. M.R. Taha & S.K. Tyring. A review of the role and treatment of biofilms in skin disorders. *Skin Therapy Letters*, **29**(6), 6-9 (2024). URL: <https://www.skintherapyletter.com/acne/treatment-of-biofilms-in-skin-disorders/>
64. X. Kang, X. Yang, Y. He, C. Guo, Y. Li, H. Ji, Y. Qin & L. Wu. Strategies and materials for the prevention and treatment of biofilms. *Materials Today Bio*, **23**, 100827 (2023). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100827>
65. D.I. Dumitraşcu & A.V. Georgescu. The management of biofilm formation after hyaluronic acid gel filler injections: a review. *Clujul Medical*, **86**(3), 192–195 (2013). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26527945/>
66. A.-G. Nicola, M.O. Pricop & B. Ramos-Medina. Clinical management with high-frequency ultrasound of recurrent submental abscess formation after filler placement: Bacterial contamination or immune-mediated adverse event? *Cureus*, **16**(4), e58878 (2024). Doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.58878>
67. S.J. Almushayt. The role of ultrasound in facial hyaluronic acid dermal filler injections - A review article. *Clinical Imaging*, **119**, 110413 (2025). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2025.110413>
68. M. Kamei. Treatments for central retinal vein occlusion. There is no established standard of care for CRVO. Anti-VEGF therapy may become a first-line choice in the near future. *Retina Today, Jan/Feb 2013*, 34-36 (2013). URL: <https://retinatoday.com/articles/2013-jan/treatments-for-central-retinal-vein-occlusion> https://assets.bmctoday.net/retinatoday/pdfs/0113RT_Global%20Perspectives.pdf
69. B.S. Biesman, J.B. Green, R. George, C. Jacob, M. Palm, D.H. Jones, *et al.* A multicenter, randomized, evaluator-blinded study to examine the safety and effectiveness of hyaluronic acid filler in the correction of infraorbital hollows. *Aesthetic Surgery Journal*, **44**(9), 1001–1013 (2024). Doi: <https://doi.org/10.1093/asj/sjae073>
70. N. Fakih-Gomez, C. Muñoz-Gonzalez, C.A. Porcar-Plana, M. Puzo-Bayod & J. Madero. Retrobulbar hyaluronidase in hyaluronic acid-induced ocular vascular occlusion: Efficacy, challenges, and implications for clinical practice. *Aesthetic Plastic Surgery*, **49**(5), 1458–1468 (2025). Doi: <https://doi.org/10.1007/s00266-024-04483-3>
71. M. Signorini, S. Liew, H. Sundaram, K.L. De Boulle, G.J. Goodman, G. Monheit, Y. Wu, A.R. Trindade de Almeida, A. Swift & A. Vieira-Braz. Global Aesthetics Consensus: Avoidance and management of complications from hyaluronic acid fillers-evidence- and opinion-based review and consensus recommendations. *Plastic and Reconstructive Surgery*, **137**(6), 961e–971e (2016). Doi: <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000002184>
72. G. Zaccaria, A. Dotti, E. Benanti, C. Vigliarolo & L. Vaienti. A treatment algorithm for hyaluronic acid filler related complications of the face. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, **91**, 207–217 (2024). Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2024.02.010>
73. O. Artzi, J.L. Cohen, J.S. Dover, A. Suwanchinda, T. Pavicic, M. Landau, *et al.* Delayed inflammatory reactions to hyaluronic acid fillers: A literature review and proposed treatment algorithm. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, **18**(13), 371–378 (2020). Doi: <https://doi.org/10.2147/ccid.s247171>
74. F. Urdiales-Gálvez, N.E. Delgado, V. Figueiredo, J.V. Lajo-Plaza, M. Mira, A. Moreno, *et al.* Treatment of soft tissue filler complications: Expert consensus recommendations. *Aesthetic Plastic Surgery*, **42**(2), 498–510 (2018). Doi: <https://doi.org/10.1007/s00266-017-1063-0>
75. W. Baranska-Rybak, J.V. Lajo-Plaza, L. Walker & N. Alizadeh. Late-Onset Reactions after Hyaluronic Acid Dermal Fillers: A consensus recommendation on etiology, prevention and management.

- Dermatology and Therapy* (Heidelberg), **14**(7), 1767–1785 (2024). Doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-024-01202-3>
76. Z. Diwan, S. Trikha, S. Etemad-Shahidi, N. Parrish & C. Rennie. Evaluation of current literature on complications secondary to lip augmentation following dermal filler injection. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, **16**(7), 26–33 (2023). URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37560504/>
77. M. Coppini, V.C.A. Caponio, R. Mauceri, G. Pizzo, N. Mauceri, L. Lo Muzio & G. Campisi. Aesthetic lip filler augmentation is not free of adverse reactions: lack of evidence-based practice from a systematic review. *Frontiers in Oral Health*, **5**, 1495012 (2024). Doi: <https://doi.org/10.3389/froh.2024.1495012>

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

L.E. Castrillón-Rivera, A. Palma-Ramos, J.I. Castañeda-Sánchez & V. Espinosa-Antúnez. ¿Son realmente seguros los rellenos dérmicos? *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.*, **55**(1), 195–214 (2026). <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v55n1.125089>