

Garriga-Baraut, Teresa<sup>1</sup>; Escoda-Delgado, Nuria<sup>2</sup>;  
Heredia Vives, Aleix<sup>3</sup>; Alcolea, Justo M<sup>4</sup>.

<sup>1</sup><https://www.seme.org/revista/autores/teresa-garriga-baraut>

<sup>2</sup><https://www.seme.org/revista/autores/nuria-escoda-delgado>

<sup>3</sup><https://www.seme.org/revista/autores/aleix-heredia-vives>

<sup>4</sup><https://www.seme.org/revista/autores/justo-alcolea>

Recepción: 27/12/2024. Revisión: 05/02/2025. Aceptación: 19/03/2025. Publicación: 07/04/2025.



Dra. Teresa Garriga Baraut

## Reacciones adversas y de hipersensibilidad secundarias a inyecciones faciales de ácido hialurónico. Estudio clínico retrospectivo

*Adverse and Hypersensitivity Reactions Following Facial Hyaluronic Acid Injections. Retrospective clinical study*

### RESUMEN

**Introducción.** Los tratamientos médico-estéticos con inyecciones de ácido hialurónico (AH) suelen tolerarse bien, con escasos efectos o reacciones adversas (RA). Aunque hay numerosos estudios publicados, en España aún no se ha evaluado la prevalencia de RA y reacciones de hipersensibilidad (RH) asociadas al AH. Así pues, el objetivo de este estudio es describir posibles RA y/o RH asociadas a las inyecciones faciales de AH.

**Materiales y método.** Se ha realizado un estudio descriptivo, retrospectivo y epidemiológico en el que se incluyeron pacientes tratados con inyecciones de AH en la cara entre 2012-2023. Se evaluaron variables clínicas y demográficas, mediante revisión de historias clínicas y visitas presenciales, en 15 pacientes que presentaron algún RA y/o RH secundaria al tratamiento con AH durante el período mencionado.

**Resultados.** De 4.500 historias clínicas revisadas, 15 pacientes, mujeres caucásicas (0,33% del total), de 36 a 76 años (edad media 54), presentaron algún RA y/o RH al AH. La media de inyecciones previas de AH facial fue de 2 (rango: 1-6). Las principales RA descritas fueron edema (n=9; 60%) y nódulos (n=7; 46,7%). Predominantemente la administración de AH fue subcutánea (n=9; 60%) y en el tercio inferior de cara (n=11; 73,3%), seguida de tercio medio (n=9; 60%). Todas las RA fueron reacciones tardías, entre 2 y 300

días tras la aplicación del AH (promedio 65,4 días), cuya resolución completa se alcanzó a los 55 días de promedio (rango: 7-240 días).

**Conclusiones.** En nuestro estudio, la prevalencia de RA y/o RH tras la inyección facial de AH es baja. La mayoría fueron por hipersensibilidad inmunitaria retardada, siendo leves, transitorios y con recuperación completa en todos los casos.

**Palabras clave.** Relleno dérmico. Ácido hialurónico. Efecto adverso. Reacción adversa. Reacción de hipersensibilidad. Alergia.

### ABSTRACT

**Introduction.** Medical-aesthetic treatments with hyaluronic acid (HA) injections are well tolerated, with few adverse effects (AE) reported. Despite the wealth of research in this area, the prevalence of adverse reactions (AR) and hypersensitivity reactions (HR) associated with HA has not yet been evaluated in Spain. This study aims to describe any AR and/or HR associated with facial dermal injection of HA.

**Materials and Method.** A descriptive, retrospective and epidemiological study was carried out including patients treated with HA injections in the face between 2012 and 2023. Clinical and demographic variables were assessed by reviewing medical records and conducting face-to-face visits with 15 patients who experienced

an AE and/or AR following HA treatment during the specified period.

**Results.** A total of 4,500 medical records were reviewed, and 15 Caucasian female patients (0.33% of the total) aged 36-76 years (mean age, 54 years) were found to have an AE and/or HR to HA. The mean number of previous facial HA injections was two (range: 1-6). The main AR described were oedema (n=9; 60%) and nodules (n=7; 46.7%). The injections were primarily administered subcutaneously (n=9; 60%) and in the lower third of the face (n=11; 73.3%), followed by the

middle third (n=9; 60%). All AE were categorized as late reactions, with onset occurring between 2 and 300 days (mean: 65.4 days), and reaching complete resolution at an average of 55 days (range: 7-240 days).

**Conclusions.** In our study, the prevalence of AR and/or RH after facial HA injection is low. Most of these cases were due to delayed immune-mediated hypersensitivity, which was mild, transient and fully resolved in all cases.

**Keywords.** Dermal filler. Hyaluronic acid. Adverse effect. Adverse reaction. Hypersensitivity reaction. Allergy.

## INTRODUCCIÓN

El ácido hialurónico (AH) es un polisacárido natural ampliamente utilizado en medicina estética por sus propiedades viscoelásticas y biocompatibles. El AH representa el 90% del mercado de rellenos con una demanda al alza [1,2]. Los derivados del AH son los rellenos biodegradables más utilizados tanto en Europa como en los Estados Unidos [2,3]. Tienen una duración moderada porque generalmente son reabsorbidos por el cuerpo con bastante rapidez. Por lo tanto, se considera que sus efectos cosméticos son de duración limitada y, generalmente, tienen efectos que duran entre 6 y 18 meses; en dependencia de la fuente, el grado de reticulación, la concentración y el tamaño de las partículas de cada producto [4].

Su uso como relleno dérmico facial para la corrección de arrugas, el aumento de volumen y el rejuvenecimiento de la piel, ha experimentado un auge considerable en las últimas dos décadas. En buena medida debido a su capacidad para ofrecer mejoras estéticas notables sin necesidad de realizar cirugía invasiva, lo que lo convierte en una opción atractiva para una amplia variedad de pacientes. Además, este crecimiento también se atribuye a otros factores, como la eficacia del AH para corregir determinados signos de envejecimiento y un perfil de seguridad elevado.

No obstante, a pesar de lo comentado, también se han descrito EA o RA asociadas a la inyección de AH, que varían en gravedad desde efectos secundarios leves y transitorios hasta complicaciones graves que requieren intervención médica [2,5]. Se consideran complicaciones o efectos secundarios leves, el eritema y el edema. Las complicaciones más graves pueden ser debidas a su interacción tisular, como granulomas o reacciones inmunológicas retardadas, y otras son achacables a la técnica de inyección, pudiendo derivar en oclusión vascular grave o necrosis tisular [6]. Estas complicaciones pueden ocurrir incluso cuando los

procedimientos son realizados por profesionales experimentados, lo que subraya la importancia de una comprensión profunda de la anatomía facial y de las propiedades de los diferentes productos de relleno.

Las RA al AH pueden clasificarse en dos categorías principales: inmediatas y retardadas. Las reacciones inmediatas, que ocurren dentro de los primeros minutos hasta las dos primeras horas, suelen ser de naturaleza inflamatoria y se atribuyen a la respuesta del huésped al propio material de relleno, a los agentes anestésicos utilizados o a la técnica de inyección [7]. Por otro lado, las reacciones retardadas, que aparecen días, semanas o incluso meses después del procedimiento, se cree que están mediadas por mecanismos inmunológicos, como la hipersensibilidad retardada tipo IV [8-10]. Pero, además de la hipersensibilidad retardada tipo IV, existen otros mecanismos que podrían estar implicados en las reacciones retardadas al AH como por ejemplo las RH retardada tipo III [10], mediadas por complejos inmunes (anticuerpo-antígeno) que se depositan en los tejidos y desencadenan una respuesta inflamatoria. En las reacciones a cuerpo extraño, el sistema inmunitario reconoce el material como intruso, aunque no sea tóxico, y activa a los macrófagos con la finalidad de eliminarlo, dando lugar a una respuesta inmunitaria que genera inflamación crónica y formación de granulomas. Estas reacciones retardadas se manifiestan a través de diversos signos clínicos, incluyendo granulomas, reacciones inflamatorias crónicas o fallo en la integración del material en los tejidos circundantes [11,12], lo que subraya la complejidad de las reacciones inmunológicas implicadas y la dificultad para predecir y tratar estas complicaciones.

La prevalencia de RA/RH al AH varía considerablemente en la literatura, lo que probablemente se deba a las diferencias en los productos utilizados, las técnicas de inyección, las características propias de los pacientes y los métodos de

notificación [2,13]. Algunos estudios sugieren que la incidencia real de RA al AH puede ser mayor de lo que se ha descrito, ya que muchos casos leves o autolimitados pueden pasar desapercibidos o el paciente no los comunica a su médico y éste no puede notificarlos.

Es destacable que, en la región mediterránea, la prevalencia de RA y RH relacionadas con la inyección facial de rellenos dérmicos de AH no ha sido aún estudiada. Esto es un hecho relevante, dado que factores genéticos y ambientales específicos de esta población podrían influir en la respuesta a los rellenos dérmicos. Además, con el aumento en la popularidad de estos procedimientos, la incidencia de complicaciones también está aumentando, lo que hace necesario un estudio detallado de estos eventos en esta población. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es describir y evaluar la prevalencia de RA, incluyendo las RH al AH aplicado mediante inyecciones faciales en pacientes de la región mediterránea, a fin de ofrecer una visión detallada de las RA más comunes.

## MATERIALES Y MÉTODO

Se ha llevado a cabo un estudio descriptivo, retrospectivo y epidemiológico, realizado en el Centro Médico Clínica Escoda de Medicina Estética y Regenerativa (Barcelona). Se han incluido pacientes que recibieron inyecciones de AH en cualquier área facial, entre enero de 2012 y enero de 2023, que presentaran alguna RA incluyendo las RH al AH.

### Diseño del estudio

La información se obtuvo mediante la revisión de historias clínicas obtenidas del registro médico de la mencionada clínica. Se recogieron variables demográficas y clínicas de todos los pacientes que cumplían requisitos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centro Médico Clínica Escoda. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de participar para su inclusión.

### Criterios de inclusión

- Pacientes, tanto de sexo masculino como femenino, mayores de 18 años que hubieran recibido al menos una inyección de AH en cualquier área facial durante el período de estudio de enero del 2012 a enero del 2023.
- Pacientes que habían recibido el tratamiento en Clínica Escoda y que pudieran ser contactados para un seguimiento adecuado.
- Pacientes que presentaran alguna forma de complicación posterior al tratamiento con AH, docu-

mentada en sus historiales médicos. La recogida de datos se enfocó particularmente a la identificación de RA, incluyendo las RH al AH.

- Pacientes que hubieran firmado el consentimiento informado para su participación en el estudio.

### Criterios de exclusión

- Se excluyeron aquellos pacientes que habían recibido inyecciones de otros tipos de rellenos dérmicos diferentes al AH, así como pacientes con historia de enfermedades autoinmunes o que estuvieran bajo tratamiento inmunosupresor.
- Los antecedentes de enfermedades granulomatosas sistémicas, trastornos del tejido conectivo, cicatrices de acné hipertrófico, cicatrices queloides o antecedentes de hipersensibilidad conocida o reacción alérgica previa a cualquiera de los componentes del AH, incluyendo lidocaína y colágeno bovino fueron también considerados criterios de exclusión.
- Pacientes cuya aplicación de AH no fuera en áreas faciales.
- También se excluyeron las mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Pacientes que no pudieran ser contactados para el seguimiento tras la RA.

Los datos clínicos se recogieron mediante la revisión de las historias clínicas obtenidas de los expedientes médicos de los pacientes. Además, se realizaron entrevistas telefónicas y visitas presenciales cuando fue necesario para completar la información.

### Variables de estudio

- **Datos demográficos.** Se tuvo en cuenta la edad, el sexo y el fototipo de piel según la escala Fitzpatrick [14].
- **Historial médico.** Se consideró la presencia de enfermedades relevantes (por ejemplo, enfermedades infecciosas o autoinmunes), antecedentes de alergias, tratamientos farmacológicos recibidos por el paciente (incluyendo anticoagulantes, inmunosupresores u otros fármacos), historial de tabaquismo activa o pasivo y consumo de otros tóxicos (alcohol u otras drogas).
- **Historial de tratamientos estéticos.** Se comprobaron los productos que habían sido inyectados previamente, cantidad de relleno aplicado en cada sesión, técnicas de inyección empleadas, áreas faciales o corporales específicas de inyección, número

de sesiones en las que se aplicó AH, o si se aplicaron otros rellenos dérmicos faciales o corporales y el tiempo transcurrido tras el último procedimiento médico-estético realizado.

- **Características del tratamiento.** Se tuvo en cuenta el tipo de AH utilizado, el volumen total inyectado, la técnica de inyección empleada, el número de sesiones previas en las que se aplicó AH en algún área facial, el tiempo transcurrido tras la última aplicación de AH en algún área facial, el uso de anestesia (tópica, local), y si se realizó alguna aplicación de frío o calor.
- **Reacciones adversas.** Se analizó el tipo de RA, el tiempo de aparición de los síntomas (inmediatos o retardados), la duración y gravedad (leve, moderada, grave), el tratamiento empleado (conservador, farmacológico, intervención), la evolución y el grado de satisfacción del paciente con el tratamiento.
- **Fotografías.** Por protocolo, se obtuvieron fotografías clínicas estandarizadas antes del tratamiento, inmediatamente después del tratamiento y en los seguimientos para documentar la evolución y las posibles complicaciones.

### Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando el software estadístico SPSS versión 25.0. Las variables continuas se presentaron como medias ( $\pm$  desviación estándar, DE), mientras que las variables categóricas se expresaron en frecuencias y porcentajes. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado para evaluar la asociación entre diferentes variables clínicas y la aparición de RA. Se consideró un valor de  $p \leq 0,05$  como estadísticamente significativo.

### Aspectos éticos

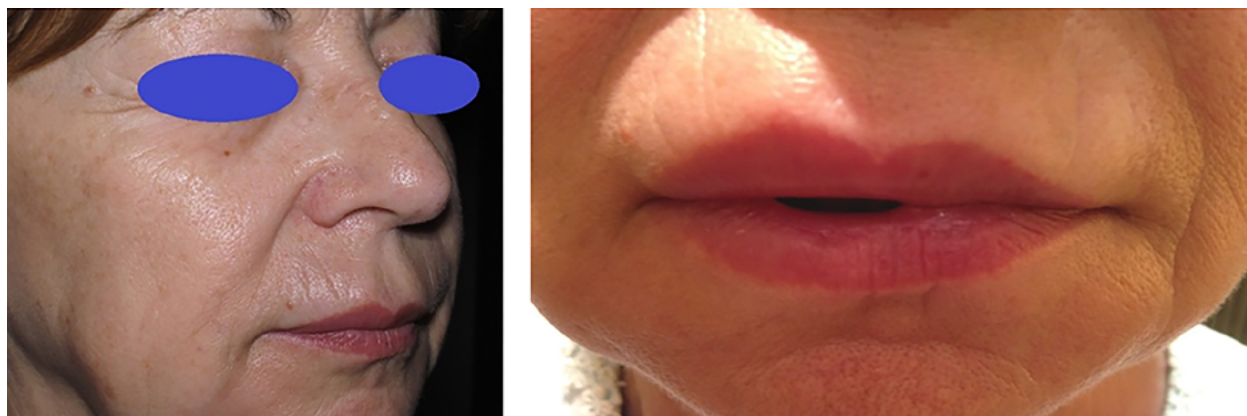
Tanto el investigador principal, así como el resto de los investigadores del estudio, garantizan la confidencialidad de la información de todos los datos obtenidos de los pacientes incluidos en el estudio. Todo el equipo investigador ha mantenido el rigor científico y metodológico del estudio, y ha velado por el control de la calidad de los datos recogidos. De este modo, tanto el investigador principal como sus colaboradores han aplicado con rigor las instrucciones derivadas del Código Deontológico Médico Español, la enmienda de Tokio de la Declaración de Helsinki y las Directivas Internacionales sobre la investigación clínica en humanos, cumpliéndose los requisitos formulados en el documento sobre “Ética e Investigación Clínica”.

### RESULTADOS

Entre enero de 2012 y enero de 2023, en Clínica Escoda, se aplicaron rellenos dérmicos de AH en algún área facial a un total de 4.500 pacientes. De entre todos estos pacientes tratados con AH en inyección facial, únicamente se documentó algún tipo de RA en 15 de ellos (0,3%). Estos 15 pacientes eran de sexo femenino y etnia caucásica, con una edad media de 54 años (rango: 36-76). El 73% (n=11) presentaban fototipos de piel I-III, mientras que el 27% (n=4) restante tenía fototipos IV-VI. La mayoría de las pacientes presentaban algún antecedente médico previo (n=10; 66,6%) y tres de ellas (20%) habían sido diagnosticadas de alguna enfermedad alérgica previamente (Tabla I).

### Reacciones adversas

Las RA más frecuentes fueron edema (66,6%; n=10) y formación de nódulos (46,7%; n=7), seguidas de eritema (26,7%; n=4), dolor (20%; n=3) y papulosis perioral (13,3%;



**Figura 1.** Paciente de 62 años que presenta edema y nódulos a los 6 días de haberse inyectado ácido hialurónico en tercio inferior facial. La inflamación es más evidente en la fotografía frontal.

Edad	Antecedentes patológicos	Antecedentes de alergia	Fototipo	Tratamientos médico-estéticos (n)		Tratamiento realizado en área facial con AH	Volumen de AH inyectado (ml)	Tipo de reacción adversa	Inicio de la reacción tras aplicar AH (días)	Tiempo de resolución (días)
				Realizados previamente	Realizados con AH					
42	Gastritis, infección por Helicobacter pylori	Rinitis por alergia a los ácaros	IV	5	3	Zonas malares y surcos nasogenianos	3	Edema	25	16
36	Herpes simple I	No conocidos	V	4	2	Zonas malares y ojeras	3	Nódulos inflamatorios	41	7
76	Dislipemia, hipertensión arterial	No conocidos	I	5	4	Peribucal	1	Nódulos bilaterales, eritema y edema	117	19
69	Carcinoma de células basales	Alergia a medicamentos	III	6	6	Zonas malares, surcos nasogenianos y mentón	4	Papulosis perioral y edema	2	30
66	Diabetes mellitus II	No conocidos	I	1	0	Labios	1	Edema de labios	21	26
71	Diabetes mellitus II, hipertensión arterial	No conocidos	II	1	1	Peribucal	1	Papulosis perioral	76	13
57	Ninguno	No conocidos	IV	2	2	Zonas supracigomáticas, surcos nasogenianos, labios y arrugas peribucales	5	Edema de labios, eritema y nódulos	70	108
55	Ninguno	Urticaria solar	II	2	1	Zonas supracigomáticas	1	Nódulos inflamatorios	10	97
47	Ninguno	No conocidos	III	4	3	Zonas malares, labios y arrugas peribucales	3	Dolor y eritema	41	30
43	Ninguno	No conocidos	IV	2	0	Zonas malares	2	Edema bilateral y nódulos	156	104
40	Sinusitis	No conocidos	III	1	0	Labios	1	Edema y dolor	30	30
62	Ninguno	No conocidos	II	1	1	Zonas supracigomáticas y malares, surcos nasogenianos, peribucal, mentón, línea mandibular	7	Nódulos y edema en labio superior	6	60
44	Virosis concomitante	No conocidos	I	2	1	Zonas malares, surcos nasogenianos y labios	4	Edema y nódulos bilaterales	311	240
56	Herpes simple I	No conocidos	II	6	3	Zonas malares	2	Edema	72	30
46	Rinosinusitis crónica	No conocidos	III	3	3	Labios	1	Prurito y dolor	4	15

**Tabla I.** Características demográficas y clínicas de las pacientes estudiadas por presentar reacciones adversas tras la inyección en el área facial de ácido hialurónico.



**Figura 2.** Paciente de 76 años que presenta eritema, edema y nódulos bilaterales 3 meses después de haber recibido inyecciones de ácido hialurónico en el tercio superior y medio facial.

n=2). Además, algunas pacientes presentaron edema combinado con nódulos (26,7%; n=4) (Figura 1), eritema combinado con edema y nódulos (13,3%; n=2) (Figura 2) y edema con papulosis perioral (6,6%; n=1) (Figura 3).

#### Tratamiento de AH aplicado en el área facial

La administración subcutánea fue la técnica predominante (60%; n=9). El volumen medio de AH administrado por paciente fue de 2,6 ml (rango: 1–7) y el número medio de productos de AH utilizados de diferente reticulación por paciente fue de 2 (rango: 1–4). Las áreas de tratamiento más frecuentes fueron el tercio inferior de la cara (73,3%; n=11) seguido del tercio medio (66,6%; n=10). Las áreas específicas de tratamiento facial mediante la inyección de AH se detallan también en la Tabla I.

Todas las RA registradas fueron tardías, con un tiempo medio de aparición de 65 días (rango: 2–311) tras la inyección del AH aplicado en el área facial. Ninguna de las pacientes presentó RA compatibles con RH inmediata.

#### Tratamiento y resolución

Las pacientes afectadas fueron tratadas con terapias que incluyeron el uso de corticoesteroides orales (66,6%; n=10) y antibióticos (46,7%; n=7). En 3 casos (20%) se empleó hialuronidasa para disolver el relleno inyectado. Los antibióticos usados en nuestra serie fueron amoxicilina-ácido clavulánico 875/125 mg (26,7%; n=4) y ciprofloxacino 500 mg (20%; n=3). El tiempo promedio para la resolución completa de los síntomas fue de 55 días (rango: 7-240 días). Es importante destacar que, aunque todos los casos se re-



**Figura 3.** Paciente de 69 años que presenta edema y pápulas periorales a las 48 horas de haber recibido tratamiento con ácido hialurónico en el tercio inferior facial.

solvieron sin secuelas permanentes, 2 pacientes (13%) experimentaron recurrencias de las reacciones inflamatorias, lo que subraya la necesidad de un seguimiento adecuado.

En 6 pacientes (40%) se identificó como posible agente desencadenante un proceso infeccioso, predominantemente nasosinusal (20%; n=3) o del área perioral (13%; n=2). Todas habían recibido al menos un procedimiento estético no quirúrgico previo, con una media de 3 procedimientos (rango: 1-6). La media de inyecciones previas de AH en el área facial que habían recibido antes de presentar la RA fue de 2 (rango: 1-6).

## DISCUSIÓN

El AH se considera un material de relleno dérmico seguro y eficaz, con una baja tasa de RA. Nuestro estudio, realizado en una muestra de 4.500 pacientes durante un período de 10 años, confirma esta baja tasa de RA, con únicamente un 0,3% de pacientes que experimentaron algún tipo de reacción tras la inyección facial de AH. Esta cifra es comparable a las descritas hasta el momento por otros autores, que oscilan entre el 0,1% y el 1,5% [13]. Si bien, también se han descrito prevalencias mayores, 4,25% en una serie de 17 pacientes descrita por Artzi *et al* [15], o del 3,35% en la serie de 8 pacientes descrita por Micheels [16]; aunque en ambos casos se trata de series cortas de pacientes.

Esta baja incidencia descrita en nuestra serie puede atribuirse en parte a la experiencia de los médicos que realizan estos procedimientos y al uso de técnicas de inyección adecuadas, aspectos destacables junto a que los productos inyectados sean seguros y de calidad.

Es importante resaltar que todas las RA observadas en nuestro estudio fueron de tipo tardío, con un tiempo medio de aparición de 65 días tras la inyección y no se objetivó ninguna RH inmediata tipo I mediada por inmunoglobulina E, tras la aplicación de AH. Estas reacciones, aunque posibles, son extremadamente raras [17-20]; habiéndose descrito las reacciones tardías como las más frecuentes [2,11,13,15-18], tal y como se ha objetivado también en la serie que presentamos. Estas reacciones tardías, pueden aparecer semanas o incluso meses después de la inyección de AH y, a menudo, se manifiestan como nódulos subcutáneos o edema persistente [21].

Hasta el momento se han descrito varios factores que pueden aumentar el riesgo de RA al AH. Entre estos se incluyen la inyección de volúmenes grandes de relleno en una sola sesión, la inyección en áreas anatómicas complejas como la región periorbitaria, y la historia previa de reacciones alérgicas o historial de trastornos autoinmunes en los pacientes [13]. Además, la selección del material de relleno apropiado, como el uso de AH de calidad, también juega

un papel crucial en la minimización de riesgos [22,23]. En este sentido es de especial importancia no emplear materiales de dudosa procedencia, todos ellos deben aparecer en el registro de la AEMPS y contar con el preceptivo marcaje CE [24].

En relación con el volumen inyectado, aunque siempre se ha dicho que a mayor cantidad de volumen de AH inyectado mayor es el riesgo de sufrir RA, actualmente existen pocos estudios publicados en medicina estética que evalúen específicamente el riesgo de sufrir RA por la inyección de AH en el área facial según el volumen administrado. Uno de los pocos autores que ha estudiado esta correlación ( $r = 0,81$ ;  $p \leq 0,0001$ ) es Artzi *et al* [15], quienes además encontraron una correlación entre el volumen total de AH inyectado con el tiempo transcurrido hasta la resolución de la RA. Estos autores hallan que inyecciones superiores a 1 ml de relleno durante una sesión presentaban un tiempo de resolución de la RA de 4,75 meses de media, en comparación con los 1,5 meses cuando se inyectaba solo 1 ml ( $p=0,02$ ). En nuestra serie, el volumen medio de AH inyectado por paciente fue de 2,6 ml, hecho que podría explicar el dilatado tiempo de resolución completa de los síntomas de las pacientes estudiadas, que fueron un promedio de 55 días (rango: 7-240 días). No obstante, cabe considerar la relación con factores individuales de cada paciente y la gravedad de la reacción inducida por el AH. Además, esta variabilidad en la respuesta al tratamiento resalta la necesidad de un enfoque personalizado que considere las características individuales y comorbilidades de los pacientes.

Sobre el riesgo de RA según el área anatómica donde se inyecta el AH, si bien se ha dicho que ciertas regiones como la periorbitaria o la nasal presentan un mayor riesgo, hasta el momento, también existen pocos estudios que evalúen específicamente el riesgo de sufrir RA por AH según el área facial en la que se haya aplicado el producto. En este sentido, vale la pena mencionar la revisión sistemática publicada por Machado *et al* [13], quienes, en conjunción con los resultados presentados en nuestra serie, encuentran mayor prevalencia de RA tras la inyección de rellenos dérmicos en labios (18%) y surcos nasolabiales (13%) en comparación con otras áreas anatómicas como glabella (7%) o frente (6%). En la misma línea, en nuestro estudio, el área de tratamiento con mayor prevalencia de RA al AH fue el tercio inferior de la cara con una afectación del 73,3%.

Finalmente, en referencia a la historia previa de reacciones alérgicas o trastornos autoinmunitarios, es importante remarcar que más de dos tercios de las pacientes de esta serie (73,3%) presentaban algún antecedente médico previo de etiología infecciosa (40%), inmunológico de etiología alérgica (20%) o autoinmunitario (13,3%); lo que podría indicar una mayor reactividad del sistema inmu-

nitario frente al AH. Hasta el momento, por los datos que existen publicados, se sabe que la presencia de un proceso infeccioso previo puede actuar como desencadenante de RA al AH, ya sea por un mecanismo de inflamación local, por enfermedad granulomatosa [21] o por activación inmunológica debido a la activación de los linfocitos T a través de los CD44 [2,8,25]. En nuestra serie, un tercio de las pacientes (33,3%) presentaban o habían presentado algún proceso infeccioso en la zona nasosinusal o perioral, hecho que podría haber aumentado la susceptibilidad a sufrir RA tras la inyección de AH. Por ejemplo, el virus del herpes simple I, aunque latente, interactúa con el sistema inmunitario y puede reactivarse. De este modo, podrían ocurrir procesos similares si evaluamos otras de las condiciones que presentaban las pacientes de nuestra serie como por ejemplo la infección por *Helicobacter pylori* [26], que se sabe que puede desencadenar inflamación crónica, al igual que la sinusitis o la rinosinusitis crónica [27] o incluso la diabetes *mellitus* tipo 2 [28], que se sabe que condiciona un estado inflamatorio crónico de bajo grado.

El tratamiento de las RA causadas por el AH es complejo. Se sugiere que la eliminación del relleno inyectado es uno de los tratamientos más eficaces. En general, se prefiere inyectar primero hialuronidasa y, en segundo lugar, considerar la resección [29,30]. Además, los pacientes pueden ser tratados con antibióticos, tales que beta-lactámicos (amoxicilina-ácido clavulánico), lincosamidas (clindamicina), macrólidos (azitromicina o claritromicina), y quinolonas (ciprofloxacino), entre otros. A ellos se pueden añadir antiinflamatorios tipo corticosteroides, sobre todo si presentan nódulos inflamatorios [31,32]. Los antihistamínicos y hormonas tienen escasa utilidad. Estos datos coinciden con el tratamiento que recibieron las pacientes de nuestra serie a base de corticosteroides orales (66,6%), antibióticos (46,7%) y en algunos casos hialuronidasa (20%).

Consideramos que la identificación de factores predictivos, que condicionan la aparición de RA tras la inyección de AH, podría ser un enfoque estratégico para mejorar el manejo clínico de los pacientes que reciben tratamientos estéticos con AH. De este modo es de vital importancia establecer pautas más seguras y eficaces para el uso de AH con la finalidad de contribuir a una mejor comprensión de las complicaciones asociadas y a la optimización de las estrategias de manejo [33-36] en pacientes con comorbilidades previas ya conocidas. También es fundamental que los médicos evalúen cuidadosamente estos factores y que informen a los pacientes sobre los posibles riesgos y complicaciones [1,33,34]. Una mayor comprensión de los mecanismos subyacentes a estas complicaciones permitirá no solo mejorar la seguridad de los procedimientos médico estéticos, sino también optimizar los enfoques terapéuti-

cos utilizados en pacientes con comorbilidades, tal como indica el estudio presentado.

Nuestro estudio presenta limitaciones, si bien se describe en detalle el perfil clínico de las 15 pacientes que experimentaron RA tras la inyección de AH en el área facial, no se realizó un estudio comparativo con los 4.485 pacientes restantes que no presentaron RA. Este análisis comparativo habría permitido determinar si existen diferencias significativas en cuanto a:

- Volumen de AH inyectado. Comparar el volumen promedio de AH utilizado en ambos grupos (con y sin RA) podría revelar si existe una relación entre la cantidad de relleno y la probabilidad de desarrollar RA.
- Predominio de áreas anatómicas inyectadas. Identificar las áreas de inyección más frecuentes en ambos grupos podría ayudar a determinar si ciertas zonas son más propensas a presentar complicaciones.
- Comorbilidades: Un análisis comparativo de las comorbilidades presentes en ambos grupos podría revelar si existen factores de riesgo específicos asociados a las RA frente AH.

Adicionalmente, cabe destacar que todas las pacientes que experimentaron RA en nuestra serie eran del sexo femenino y de etnia caucásica. Sin embargo, dado que la mayoría de los pacientes de nuestra muestra de estudio pertenecían a este grupo demográfico, no podemos concluir que exista una mayor susceptibilidad a las RA en mujeres de esta etnia. Se precisarían estudios con muestras más amplias y diversas para investigar si existen diferencias en la incidencia de RA según el sexo o la raza.

La falta de datos del grupo control en este estudio limita la capacidad de sacar conclusiones definitivas sobre los factores que pueden predisponer a los pacientes a desarrollar RA tras la inyección de AH; de ahí la necesidad de estudios prospectivos con un grupo control adecuado para confirmar los hallazgos encontrados, y que nos permita determinar los factores de riesgo asociados a las RA tras la inyección de AH en el área facial.

## CONCLUSIONES

La inyección facial de AH es un procedimiento seguro y bien tolerado, con una baja tasa de RA. No obstante, las RA asociadas con los rellenos dérmicos de AH, aunque son raras, pueden ocurrir. Por este motivo, un conocimiento profundo de los productos y las técnicas de inyección es esencial para minimizar los riesgos y mejorar los resul-

tados. Este hecho subraya la necesidad de una mayor conciencia y preparación por parte de todos los médicos estéticos.

En la serie que se ha descrito, las RA al AH son de tipo tardío y se presentan con mayor frecuencia en mujeres caucásicas con antecedentes médicos, especialmente de etiología infecciosa e inmunológica. No obstante, se precisan más estudios para determinar si existe una relación causal entre estas enfermedades y las RA al AH.

El tratamiento médico con corticosteroides orales, antibióticos y/o hialuronidasa suele ser eficaz para resolver las RA. A pesar de esto, el seguimiento a largo plazo de los pacientes que han experimentado RA es crucial, ya que permite una mejor comprensión de la evolución de estas condiciones y la identificación de estrategias de manejo que puedan prevenir, detectar y tratar posibles recurrencias.

## DECLARACIÓN

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado con este estudio.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores de este artículo agradecen la colaboración de todas las pacientes que fueron tratadas en Clínica Escoda y que participaron en este estudio, así como al personal de la clínica, en especial a Kitty y Esmeralda Pozo, por todo su apoyo en la recogida de los datos.

## PREMIOS Y MENCIONES

Accésit al Mejor Póster otorgado durante el 38º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Estética (SEME) que tuvo lugar en Málaga.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1). Rzany B, DeLorenzi C. Understanding, Avoiding, and Managing Severe Filler Complications. *Plast Reconstr Surg*. 2015 Nov;136(5 Suppl):196S-203S. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001760>
- (2). Chung KL, Convery C, Ejikeme I, Ghanem AM. A Systematic Review of the Literature of Delayed Inflammatory Reactions After Hyaluronic Acid Filler Injection to Estimate the Incidence of Delayed Type Hypersensitivity Reaction. *Aesthet Surg J*. 2020 Apr 14;40(5):NP286-NP300. <https://doi.org/10.1093/asj/sjz222>
- (3). Zielke H, Wölber L, Wiest L, Rzany B. Risk profiles of different injectable fillers: results from the Injectable Filler Safety Study (IFS Study). *Dermatol Surg*. 2008 Mar;34(3):326-35; discussion 335. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.34066.x>
- (4). Narins RS, Brandt FS, Lorenc ZP, Maas CS, Monheit GD, Smith SR. Twelve-month persistency of a novel ribose-cross-linked collagen dermal filler. *Dermatol Surg*. 2008 Jun;34 Suppl 1:S31-9. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34240.x>
- (5). Kapoor KM, Saputra DI, Porter CE, Colucci L, Stone C, Brenninkmeijer EEA, Sloane J, Sayed K, Winaya KK, Bertossi D. Treating Aging Changes of Facial Anatomical Layers with Hyaluronic Acid Fillers. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021 Aug 26;14:1105-1118. <https://doi.org/10.2147/CCID.S294812>
- (6). Quach B, Clevens RA. Complications of Injectables. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2024 Mar;32(1):57-63. <https://doi.org/10.1016/j.cxom.2023.10.005>
- (7). Babamiri K, Nassab R. The evidence for reducing the pain of administration of local anesthesia and cosmetic injectables. *J Cosmet Dermatol*. 2010 Sep;9(3):242-5. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2010.00503.x>
- (8). Alijotas-Reig J, García-Glmenez V, Velthuis PJ, Niessen FB, Decates TS. Inflammatory immune-mediated adverse reactions induced by COVID-19 vaccines in previously injected patients with soft tissue fillers: A case series of 20 patients. *J Cosmet Dermatol*. 2022 Aug;21(8):3181-3187. <https://doi.org/10.1111/jocd.15117>

- (9). Wang C, Sun T, Li H, Li Z, Wang X. Hypersensitivity Caused by Cosmetic Injection: Systematic Review and Case Report. *Aesthetic Plast Surg.* 2021 Feb;45(1):263-272.  
<https://doi.org/10.1007/s00266-020-01684-4>
- (10). Coombs RRA, Gell PGH. The classification of allergic reactions underlying diseases. In: Gell PGH, Coombs RRA, eds. *Clinical aspects of immunology.* Ed. London. Blackwell; 1963. p. 317-37.
- (11). Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Late-onset inflammatory adverse reactions related to soft tissue filler injections. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013 Aug;45(1):97-108.  
<https://doi.org/10.1007/s12016-012-8348-5>
- (12). Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MT, Puig L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Oct;43(2):241-58.  
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.02.001>
- (13). Machado RA, Oliveira LQ, Martelli-Júnior H, Pires FR, Carvas JB, Rogerio VE, Rabelo VD, Coletta RD. Adverse reactions to the injection of face and neck aesthetic filling materials: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2023 May 1;28(3):e278-e284. <https://doi.org/10.4317/medoral.25713>
- (14). Coleman W, Mariwalla K, Grimes P. Updating the Fitzpatrick Classification: The Skin Color and Ethnicity Scale. *Dermatol Surg.* 2023 Aug 1;49(8):725-731. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000003860>
- (15). Artzi O, Loizides C, Verner I, Landau M. Resistant and Recurrent Late Reaction to Hyaluronic Acid-Based Gel. *Dermatol Surg.* 2016 Jan;42(1):31-7. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000562>
- (16). Micheels P. Human anti-hyaluronic acid antibodies: is it possible? *Dermatol Surg.* 2001 Feb;27(2):185-91. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2001.00248.x>
- (17). Leonhardt JM, Lawrence N, Narins RS. Angioedema acute hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid. *Dermatol Surg.* 2005 May;31(5):577-9. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31166>
- (18). Garriga Baraut T, Escoda Delgado N, Heredia Vives A, Alcolea López JM. Reacciones adversas y de hipersensibilidad tras inyección facial de ácido hialurónico. Revisión sistemática. *Medicina Estética.* 2025;82(1):19-29. <https://doi.org/10.48158/MedicinaEstetica.082.02>
- (19). Bulam H, Sezgin B, Tuncer S, Findikcioglu K, Cenetoglu S. A severe acute hypersensitivity reaction after a hyaluronic Acid with lidocaine filler injection to the lip. *Arch Plast Surg.* 2015 Mar;42(2):245-7.  
<https://doi.org/10.5999/aps.2015.42.2.245>
- (20). Kato K, Inoue E, Tanaka S, Kawamoto H. Increase in the incidence of acute inflammatory reactions to injectable fillers during COVID-19 era. *J Cosmet Dermatol.* 2022 May;21(5):1816-1821.  
<https://doi.org/10.1111/jocd.14886>
- (21). Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M, Eisemann-Klein M, Zimmermann U, Duffy DM. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 1. Possible causes. *Plast Reconstr Surg.* 2009 Jun;123(6):1842-1863. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31818236d7>
- (22). Biondi M, Borzacchiello A, Mayol L, Ambrosio L. Nanoparticle-Integrated Hydrogels as Multifunctional Composite Materials for Biomedical Applications. *Gels.* 2015 Oct 14;1(2):162-178.  
<https://doi.org/10.3390/gels1020162>
- (23). Borzacchiello A, Russo L, Malle BM, Schwach-Abdellaoui K, Ambrosio L. Hyaluronic Acid Based Hydrogels for Regenerative Medicine Applications. *Biomed Res Int.* 2015;2015:871218.  
<https://doi.org/10.1155/2015/871218>

- (24). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Implantes de relleno con finalidad plástica, reconstructiva y estética con marcado CE. <https://www.aemps.gob.es/productos-sanitarios/productos-sanitarios/listado-de-implantes-de-relleno-utilizados-con-finalidad-plastica-reconstructiva-y-estetica-con-marcado-ce-comercializados-en-espana/>
- (25). Homsy A, Rüegg EM, Jandus P, Pittet-Cuénod B, Modarressi A. Immunological reaction after facial hyaluronic acid injection. *Case Reports Plast Surg Hand Surg*. 2017 Jul 19;4(1):68-72. <https://doi.org/10.1080/23320885.2017.1356202>
- (26). Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Ruge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 Jan;66(1):6-30. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>
- (27). Schleimer RP, Kato A, Kern R, Kuperman D, Avila PC. Epithelium: at the interface of innate and adaptive immune responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 Dec;120(6):1279-84. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.08.046>
- (28). Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2011 Feb;11(2):98-107. <https://doi.org/10.1038/nri2925>
- (29). Bhojani-Lynch T. Late-Onset Inflammatory Response to Hyaluronic Acid Dermal Fillers. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017 Dec 22;5(12):e1532. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000001532>
- (30). Chang JR, Baharestani S, Salek SS, Piluek WJ, Eberhart CG, McCulley TJ. Delayed Superficial Migration of Retained Hyaluronic Acid Years Following Periocular Injection. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2017 May/Jun;33(3S Suppl 1):S116-S118. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000434>
- (31). Monheit G, Kestemont P, Sundaram H. Hyaluronic acid fillers on the horizon: roundtable discussion. *J Drugs Dermatol*. 2012 Aug;11(8):s26-8; discussion s28.
- (32). Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, Lajo-Plaza JV, Mira M, Moreno A, Ortíz-Martí F, Del Rio-Reyes R, Romero-Álvarez N, Del Cueto SR, Segurado MA, Rebenaque CV. Treatment of Soft Tissue Filler Complications: Expert Consensus Recommendations. *Aesthetic Plast Surg*. 2018 Apr;42(2):498-510. <https://doi.org/10.1007/s00266-017-1063-0>
- (33). Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013 Dec 12;6:295-316. <https://doi.org/10.2147/CCID.S50546>
- (34). Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, Lajo-Plaza JV, Mira M, Ortíz-Martí F, et al. Preventing the Complications Associated with the Use of Dermal Fillers in Facial Aesthetic Procedures: An Expert Group Consensus Report. *Aesthetic Plast Surg*. 2017 Jun;41(3):667-677. <https://doi.org/10.1007/s00266-017-0798-y>
- (35). Glogau RG, Kane MA. Effect of injection techniques on the rate of local adverse events in patients implanted with nonanimal hyaluronic acid gel dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2008 Jun;34 Suppl 1:S105-9. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34251.x>
- (36). Martínez-Carpio PA, Vega López PM. Materiales de relleno temporales en medicina estética: revisión de la literatura sobre incidencia de efectos adversos y complicaciones. *Medicina Estética*. 2019;59(2):14-19. <https://doi.org/10.48158/MedicinaEstetica.059.02>