

NON SURGICAL TECHNIQUES

Bio-remodelación facial mediante inyección intradérmica de un complejo híbrido estabilizado de ácido hialurónico de alto y bajo peso molecular: estudio prospectivo en 30 pacientes



● **Dr. Rodríguez Abascal Moisés*, Dr. Saldaña Fernández Miguel****

*Especialista en Cirugía General. Máster en Medicina Estética. Clínica Estética Abascal.

**Especialista en Cirugía Plástica, Reparadora y Estética.

RESUMEN

El objetivo del presente estudio es valorar a corto y medio plazo, la eficacia en el tratamiento de rejuvenecimiento facial tras la inyección intradérmica de una mezcla de ácido hialurónico (AH), Profhilo®, de alta y baja densidad, intentando valorar el resultado del tratamiento, la satisfacción de los pacientes y las posibles complicaciones.

Se seleccionaron 30 pacientes al azar, de entre 40 y 68 años de edad, a todos ellos se les inyectó la citada mezcla AH de alto y bajo peso molecular, como tratamiento de bio-remodelación facial. La cantidad inyectada fue de 64mg en un total de 2 ml. Los pacientes fueron revisados con controles clínicos y fotográficos a los 30 y 60 días del primer tratamiento. Se tuvieron en cuenta las complicaciones en todos los controles. Se practicó también examen microfotográfico a fin de determinar si el resultado era apreciable. En cada uno de los controles los pacientes contestaron a un formulario para indagar sobre su grado de satisfacción.

Solo 3 pacientes presentaron equimosis y 2 manifestaron dolor con las inyecciones. Siendo todas las complicaciones de intensidad leve.

La satisfacción de los pacientes en los controles superó la valoración clínica y fotográfica.

En nuestra opinión, la bio-remodelación facial con este tipo de AH, tiene una baja tasa de complicaciones y es bien tolerado, con un alto grado de satisfacción por parte de los pacientes y una notable mejoría de los parámetros estudiados: arrugas, tersura y aspecto de la dermis.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso evolutivo provocado por múltiples factores personales y ambientales que inciden en la piel,

dando lugar a cambios moleculares manifestados a nivel celular, histológico y anatómico. Al ser la piel el órgano más extenso y visible, el envejecimiento de la piel constituye un importante motivo de preocupación, ya que es un escaparate de la senectud en un tiempo en el que el aspecto externo es determinante en las relaciones sociales.

El fenómeno del envejecimiento cutáneo se debe a una degeneración celular y de la matriz intercelular, a una disminución de la vascularización, atrofia dérmica e hipodérmica y disfunción de los anejos cutáneos. En todo ello interviene fundamentalmente la edad y la genética por una serie de mecanismos moleculares y celulares, pero también influyen en gran medida otros factores como las enfermedades, ya sean cutáneas o sistémicas, la exposición al sol, la nutrición y los hábitos tóxicos, la medicación, la situación hormonal y los cuidados cosméticos. Por tanto, aparecerán en cada individuo signos de envejecimiento más evidentes, como arrugas, manchas o laxitud de la piel, y otros menos notables como la pérdida de textura, de luminosidad o de la uniformidad de la superficie de la piel, que serán determinantes en el aspecto de la persona.

Los signos del envejecimiento son debidos a la pérdida de la elasticidad de la piel y la caída de las estructuras subcutáneas, que modifican los volúmenes de la cara, provocando un aspecto triste y cansado¹.

Actualmente, debido a las presiones mediáticas y sociales, cada vez es mayor la importancia de nuestro aspecto físico y la necesidad de alcanzar un aspecto más joven y saludable. El deseo actual de los pacientes de lograr un rejuvenecimiento con mínimos riesgos y con rápida recuperación ha aumentado el desarrollo de técnicas no invasivas para tal fin.

Son múltiples los tratamientos, que se utilizan en la actualidad, encaminados a conseguir ese rejuvenecimiento cutáneo. En la literatura podemos encontrar gran cantidad de referencias para

técnicas diversas: resurfacing mediante láser o luz pulsada², estimulación con plasma rico en plaquetas³, diferentes productos de relleno como colágeno, ácido hialurónico, hidroxiapatita cálcica, ácido poliláctico, policaprolactona^{4,5}, bioestimulación con complejos vitamínicos o con péptidos miméticos de factores de crecimiento, hilos de polidioxanona, etc.

De todos ellos nos hemos interesado en un nuevo producto basado en un complejo híbrido estable de ácido hialurónico (AH) natural de alto y bajo peso molecular: PROFHILO®. Sabemos que el AH es un polisacárido del grupo de los glucosaminoglicanos, especialmente abundante en la piel y que interviene en multitud de procesos encaminados a su regeneración y de sobra conocidos.

Conviene resaltar como una de sus propiedades más relevantes, su alto poder higroscópico, lo que contribuye a crear un efecto voluminizador cuando se inyecta con fines cosméticos. Su metabolización en su estado natural es muy rápida, por lo que necesita modificaciones tales como estabilización y reticulación para que la duración de sus efectos persistan en el tiempo. Profhilo está constituido por complejos híbridos estables, conseguidos al someter moléculas de AH de alto (1100-1400 KDa) y bajo (80-100 KDa) peso molecular a un proceso térmico patentado. El AH de alta densidad va a realizar un efecto de “andamiaje” en la dermis, mientras que el de baja densidad va a contribuir en un proceso trófico de regeneración e hidratación.

Todo lo anterior, unido a lo novedoso del producto, que desde nuestro punto de vista representa una nueva herramienta en nuestro arsenal terapéutico, y sobre todo a la facilidad de la técnica de inyección, nos animó a emprender un estudio de satisfacción. Se trata de un estudio prospectivo que se propone evaluar el efecto de rejuvenecimiento facial mediante inyecciones intradérmicas, atendiendo a los resultados obtenidos sobre la disminución de arrugas e igualmente, sobre la mejoría del aspecto de la atrofia dérmica, así como evaluar las posibles complicaciones derivadas de su empleo, teniendo asimismo en cuenta la satisfacción de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

El estudio se ha hecho sobre una muestra de 30 pacientes, de entre 40 y 68 años de edad, con una media de 53,2 y una desviación estándar de 1,93. Todos los pacientes fueron de sexo femenino. Establecemos unos criterios de inclusión y asimismo también criterios de exclusión, recogidos todos ellos en la tabla I. A todos los pacientes que cumplen dichos criterios y que van a ser sometidos, por elección propia, al tratamiento objeto del estudio, se les propone participar, para ello deben acudir a revisión los días 30 y 60 después del primer tratamiento y permitir el fotografiado para fines científicos y de igual manera rellenar una encuesta de satisfacción, informándoles también que en cualquier momento pueden revocar la autorización otor-

gada. Los que responden afirmativamente se incluyen en el estudio hasta completar la cifra de 30. A todos los pacientes se les realiza historia clínica pormenorizada, se les explica de forma detallada el tratamiento y firman el correspondiente consentimiento informado.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- *Pacientes que eligen realizar el tratamiento objeto de este estudio.*
- *Presencia visible de signos de envejecimiento.*
- *Compromiso de acudir a las visitas de control.*

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- *Haber realizado tratamientos de relleno con AH u otros materiales, o con toxina botulínica en los 4 meses precedentes.*
- *Pacientes con implantes faciales semipermanentes o permanentes.*
- *Pacientes con enfermedades autoinmunes o colagenopatías.*
- *Pacientes en tratamiento anticoagulante.*
- *Infecciones.*
- *Embarazo o lactancia.*

Tabla I. Criterios de inclusión y criterios de exclusión aplicados en el estudio.

Material utilizado

El producto utilizado es Profhilo®, un complejo híbrido estable de AH, producido con una tecnología patentada mediante un tratamiento térmico. Consiste en la combinación de 32 mg de AH de alto peso molecular, entre 1100 y 1400KDa y 32 mg de AH de bajo peso molecular, entre 80 y 100 KDa, presentado en una jeringa de 2 ml, concebido para conseguir una bio-remodelación facial. El AH de bajo peso molecular va a promover la activación de receptores CD44, provocando un incremento de la producción endógena de AH, colágeno e hidratación profunda. El AH de alto peso molecular se posiciona en la matriz extracelular, produciendo un efecto de sostén y dando lugar, por tanto, a un aumento de la turgencia de la piel.

Este complejo híbrido ha demostrado ser un producto altamente resistente a la hialuronidasa de testículo bovino (BTH) hasta 8 veces más que un AH natural del alto peso molecular, por lo tanto tiene una acción prolongada en el tiempo. Y también provoca mínima respuesta inflamatoria, siendo mínima la expresión de TGFβ⁶.

Para su inyección se recomienda emplear agujas de 29 G de pared fina, ya que a pesar de la alta concentración (32mg/ml), debido a las características de baja viscosidad de dicho complejo híbrido, es altamente manejable y posee una gran difusibilidad.

Técnica de inyección

La técnica que utilizamos se denomina Bio Aesthetic Points (BAP), está pensada específicamente para este tratamiento. La

técnica BAP ha sido estudiada en los laboratorios IBSA y desarrollada por un grupo de expertos⁷. La elección de los cinco puntos de la técnica BAP se debe a un criterio de selección que pretende minimizar los riesgos y a la vez maximizar la difusión del AH. Pretende igualmente reducir los puntos de inyección intradérmica y reducir el número de sesiones.

Dichos puntos se pueden identificar en la figura 1. Y son:

- Protrusión zigomática: situado en la máxima proyección de la arcada zigomática y como mínimo a 2cm de la zona orbitaria.
- Base nasal: sería la intersección de dos líneas, una horizontal que iría desde la base del ala nasal hasta la parte inferior del trago con otra vertical desde el punto mediopupilar.

- Trago: estaría situado 1cm por delante de la zona más baja del trago.
- Mentón: sería un punto situado sobre una línea de carácter horizontal que divudiese el área desde el labio hasta el mentón en dos zonas (la inferior de doble tamaño que la superior), desplazado de la línea media en 2,5 cm.
- Ángulo mandibular: debe colocarse a 1cm por encima del ángulo mandibular.

En cada uno de estos puntos debe inyectarse a nivel de dermis profunda un bolo de 0,2 ml, que provoca un habón de discreto tamaño, que normalmente desaparece en menos de 24 horas al difundir el producto.



Fig. 1. Bio Aesthetic Points. Puntos de inyección de la técnica BAP, recomendada para usar este producto (imagen cedida por IBSA).

En nuestra experiencia es un tratamiento bien tolerado, por lo que sólo utilizamos anestesia tópica con crema EMLA® dejándola actuar durante 20-30 minutos con film osmótico oclusivo, siempre que la paciente no tuviese historia de alergia a los anestésicos locales. Posteriormente procedimos a la desinfección de la zona a tratar con clorhexidina. Y después de la inyección nuestras auxiliares ayudaban a la difusión del producto mediante un masaje de la zona.

La técnica de inyección es simple y se muestra en la figura 2.

El protocolo incluye un segundo tratamiento, exactamente igual en técnica al descrito con anterioridad. Aproximadamente a los treinta días del primero. Antes de realizar el segundo tratamiento se solicitaba del paciente que rellenase la primera encuesta de satisfacción y se sometiese a una primera revisión por parte de los observadores.



Fig. 2. De izquierda a derecha y de arriba abajo: Marcado de los puntos BAP, desinfección con clorhexidina, inyección de bolo en protrusión cigomática (0,2ml), masaje con crema hidratante, para ayudar a difundir el producto.

Cuidados post-tratamiento

Como con cualquier tratamiento similar aconsejamos no realizar otros tratamientos agresivos en la zona y una correcta higiene facial durante las primeras 24 horas. No necesitando ningún otro cuidado especial. No se prescribió profilaxis antibiótica por considerarla innecesaria.

Valoración subjetiva

Los pacientes son sometidos a una encuesta de satisfacción mediante un cuestionario que pretende valorar:

a) Las molestias y/o complicaciones debidas al tratamiento, a las que se asigna la siguiente puntuación:

- 0: Sin dolor, sin eritema, sin edema, sin equimosis, sin infección, sin parestesias.
- 1: Dolor leve, eritema leve, edema leve, equimosis leve, infección, parestesias leves.
- 2: Dolor moderado, eritema moderado, edema moderado, equimosis moderada, parestesias moderadas.

3: Dolor intenso, eritema intenso, edema intenso, equimosis intensa, parestesias intensas.

4: Dolor muy intenso, eritema muy intenso, edema muy intenso, equimosis importante, parestesias muy intensas.

b) Y la efectividad del tratamiento, los pacientes deben reflejar el grado de mejoría visual notado sobre una escala de 0 a 100%, cuya puntuación será la misma que la empleada por los examinadores, es decir: 1, Mejoría del 0-25%; 2, 26-50%; 3, 51-75%; 4, 76-100%.

Valoración objetiva

Para obtener una valoración objetiva del tratamiento, cada paciente es evaluado por 2 examinadores independientes, la puntuación tiene en cuenta criterios clínicos, utilizando la escala Wrinkle Severity Rating Scale (WSRS) y fotográficos, para valorar la mejoría del microrrelieve de la piel.

Esto se realiza en cada visita de control a los 30 y 60 días después del primer tratamiento. Las puntuaciones otorgadas también se

agrupan según los valores porcentuales de mejoría: 1, 0-25%; 2, 26-50%; 3, 51-75%; 4, 76-100%. Los criterios que se tienen en cuenta en todas las sesiones de valoración son:

- a) Disminución del número de arrugas y de la profundidad de las mismas y mejoría del aspecto de la atrofia dérmica.
- b) Evaluación de las posibles complicaciones: dolor, edema, equimosis, infecciones y parestesias.

Estudio estadístico

Población de análisis: 30 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y que no tenían criterios de exclusión.

Diseño epidemiológico: Diseño cuasiexperimental con pretest, posttest y sin grupo de comparación. Se hacen tres estudios cuasiexperimentales: en el primero de ellos se evalúa el efecto de las dos intervenciones realizadas medido en términos subjetivos de satisfacción del paciente. En los otros dos se evalúa el efecto medido objetivamente y de forma independiente por dos cirujanos.

El planteamiento del estudio cuasiexperimental responde al siguiente esquema:

X1 O1 X2 O2

Donde X1: es la primera intervención, O1: es la primera observación, X2: es la segunda intervención y O2: es la segunda observación.

Variable: Se usa como variable dependiente el resultado de cada intervención.

Las medidas subjetivas de las pacientes se ordenan de 1 a 4. Siendo 1 el valor en el que no hay cambios o cambio mínimo con respecto a la situación anterior al tratamiento, y siendo 4 el máximo valor alcanzable con el tratamiento aplicado.

Análisis de los datos: Se construye una hoja de cálculo Excel con los resultados anonimizados de los pacientes y las valoraciones de cada intervención. Todo ello se exportó mediante el programa StatTransfer® para ser analizados con Stata 4MP 12.0®.

En el análisis de los datos se estudia la variación media que cada uno de los dos tratamientos ha tenido con respecto a la situación inicial, valorada como 1.

Se trata de una variable cuantitativa discreta que puede obtener los valores 1, 2, 3, ó 4. Siendo 1 el valor mínimo, es decir, la situación inicial previa al tratamiento, y 4 el valor máximo.

Variabes de confusión: Para evitar el efecto confundente que pueden tener otros tratamientos previos, hemos utilizado la técnica

de restricción de las variables confundentes, considerando estos factores en los criterios de exclusión.

RESULTADOS

Complicaciones y efectos adversos

La valoración de los efectos adversos y complicaciones muestra tan solo tres casos de equimosis y 2 de dolor, sobre un total de 60 tratamientos (2 por cada paciente), y todos ellos fueron catalogados como leves por intensidad y duración. No se presentó ningún caso de eritema, edema, reacciones alérgicas, ni infección. Podemos hablar de un índice de complicaciones bastante bajo, 8,33% y sobre todo de muy pequeña entidad, siendo el porcentaje de equimosis de un 5%. No habiéndose producido en ningún caso limitación en la vida social o laboral del paciente.

Valoración subjetiva

La tabla II muestra la valoración de la eficacia y satisfacción según el grado de mejoría y expectativas de los propios pacientes realizada en cada uno de los controles. Es de destacar la alta valoración otorgada por los pacientes, que incluso mejora cuando valoran a medio plazo, después de realizarse el segundo tratamiento. Igualmente nos gustaría insistir en que no hubo ningún abandono en el estudio, reflejo, creemos, de este alto grado de satisfacción con el resultado.

VALORACIÓN SUBJETIVA	A los 30 días	A los 60 días
1 Mejoría 0-25%	1	0
2 Mejoría 26-50%	3	0
3 Mejoría 51-75%	13	8
4 Mejoría 76-100%	13	22

Tabla II. Recoge el grado de satisfacción de los pacientes a los 30 y a los 60 días del primer tratamiento.

En la figura 3 podemos observar las estadísticas de las medias de valoración de los pacientes y de los observadores, que fueron para los pacientes a los 30 días de 3,27 y desviación estándar (DE) de 0,28, y a los 60 días de 3,73 con una DE de 0,16.

Valoración objetiva

La valoración objetiva se llevó a cabo por 2 examinadores independientes teniendo en cuenta criterios clínicos y fotográficos. Se puntuaron los siguientes parámetros:

- La disminución de las arrugas utilizando la escala de valoración Wrinkle Severity Rating Scale.

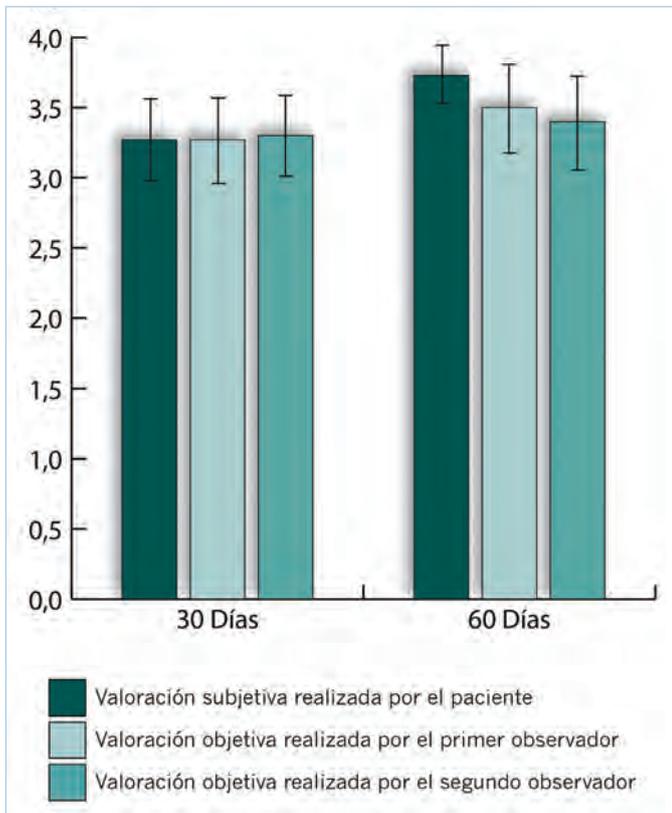


Fig. 3. Resultados medios de las valoraciones otorgadas por pacientes y médicos.

- La atenuación de los micro relieves de la piel y, por tanto, la mejoría sobre el aspecto de la atrofia dérmica y la turgencia de la piel en la fotografía.

La valoración de los observadores fue también alta como se muestra en la figura 3. Arrojando unos resultados de valoración media para el primer observador de 3,27 (DE 0,30) en el primer mes y en el segundo mes de 3,5 (DE 0,28), y para el segundo examinador de 3,3 (DE 0,28) en el primer mes y 3,4 (DE 0,28) en el segundo.

La media de valoración de los dos observadores sería para el primer mes de 3,285 y para el segundo mes de 3,45. Muy similar e incluso algo mayor que la obtenida para los pacientes en el primer mes que era de 3,27, y también parecida aunque sensiblemente inferior a la realizada por los pacientes en el segundo mes que era de 3,73.

En la figura 4 podemos observar los resultados fotográficos de tres pacientes distintas. Las fotografías previas están tomadas antes de realizar el primer tratamiento y las finales están hechas en la última revisión, a los 60 días del primer tratamiento.



Fig. 4. A la izquierda muestra las fotografías previas al primer tratamiento y a la derecha los resultados después de 60 días, en tres pacientes distintas.

Finalmente en la figura 5 podemos observar más claramente en gráficas circulares el nivel de satisfacción alcanzado por los pacientes y los observadores a los 30 y a los 60 días del primer tratamiento. Curiosamente el dato de valoración más alta es menor en la valoración de los pacientes que en la de los observadores a los 30 días, mientras que a los 60 días es sensiblemente menor en los observadores que en los pacientes.

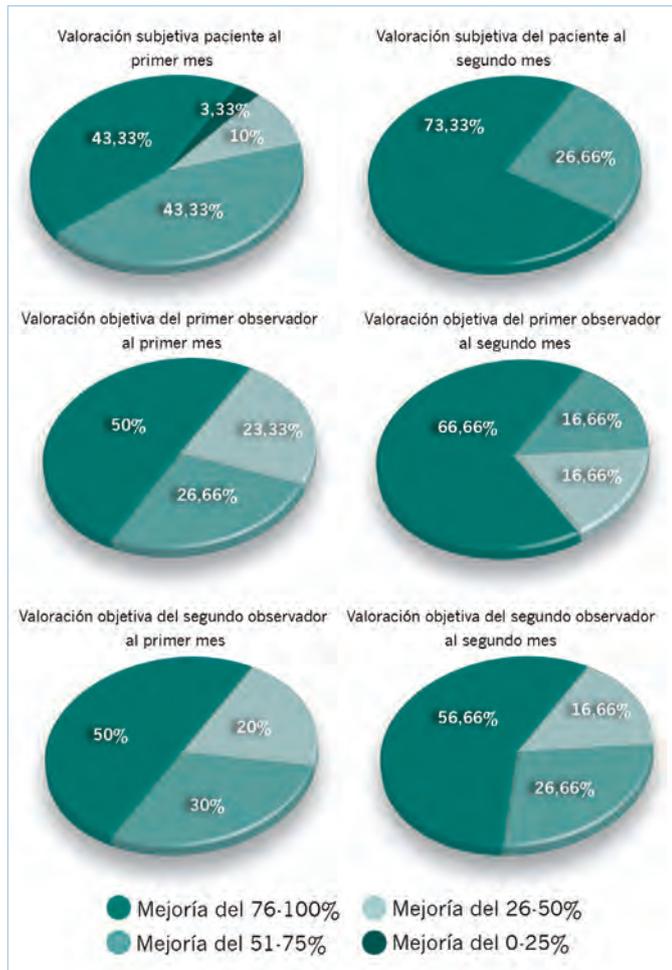


Fig. 5. Gráficas donde se recoge el porcentaje de las distintas valoraciones realizadas por pacientes y observadores a los 30 y 60 días.

DISCUSIÓN

El envejecimiento facial es un complejo proceso fisiológico cuyos efectos se manifiestan con una pérdida de hidratación de la piel, y con la alteración de las fibras elásticas y colágenas de la dermis, resultando en una importante disminución de la turgencia y el tono de la piel.

Y aunque hay estudios que demuestran la pérdida de volumen facial a partir de los treinta años⁸, creemos que a un gran número de pacientes que acuden a nuestras consultas lo que más les preocupa es contrarrestar esa disminución de hidratación de la piel, la pérdida de tono y de elasticidad. Son muchos los estudios que demuestran la eficacia y seguridad del uso del AH para reponer

la pérdida de volumen^{9, 10} y no solo del AH, sino de una gran cantidad de productos, sobre todo materiales inyectables, con los que contamos hoy día para restaurar el volumen¹¹.

Sin embargo nuestro interés se centra no en reponer volumen, sino en mejorar la calidad, la hidratación y la textura de la piel, creemos que con la investigación y los avances en el conocimiento del proceso de envejecimiento cutáneo podremos abordar su terapia de manera más específica.

A lo largo de los últimos años avanzamos en los tratamientos de regeneración cutánea, ensayándose muy distintas terapias¹², desde materiales como la hidroxiapatita cálcica, el ácido poli-láctico¹³, la policaprolactoma, el plasma rico en plaquetas¹⁴, hasta diversos medios físicos como láser, luz pulsada o radiofrecuencia¹⁵. Pero nos interesó especialmente este material, porque pensamos que la aplicación de AH de distintos pesos moleculares en la piel va a restaurar la hidratación, la elasticidad y el tono de la piel, asociando de manera sinérgica hidratación profunda con una acción mecánica de “lifting” cutáneo. Además el AH tiene un importante papel en la matriz celular, ya que crea las condiciones fisiológicas para la proliferación, migración y organización del componente celular de la dermis.

La gran ventaja del complejo híbrido con el que trabajamos es la resistencia a la hialuronidasa, demostrada “in vitro” por D’Agostino y colaboradores⁸, que nos va a permitir una larga duración del efecto a pesar de estar utilizando un AH natural. Aunque hay publicados estudios donde se realizaron tratamientos similares de bioestimulación con AH¹⁶, siempre fueron utilizando AH reticulado.

En la búsqueda de resultados que supusieran una mejoría global de aquellos signos que denotan el paso del tiempo como pueden ser la presencia de arrugas y el aspecto trófico de la piel pensamos en Prohilo® por ser una mezcla de AH de alto y bajo peso molecular, con lo que va a tener un efecto hidratante y bioestimulante, a la vez que de soporte para la dermis. Al ser un AH natural hay menor reacción inflamatoria y sin embargo gracias a su resistencia a la hialuronidasa debida al tratamiento térmico, tiene una duración prolongada respecto a un AH natural de cadena larga. Y sobre todo porque para realizar el tratamiento disponíamos de una técnica sencilla que permitía reducir complicaciones y permitía la buena reproducibilidad del tratamiento.

Por todo ello el índice de complicaciones ha sido especialmente bajo, y las pocas que han existido han sido de escasa entidad. Pero a pesar de los excelentes resultados obtenidos no conviene olvidar que es bueno conocer en profundidad los productos que utilizamos con fines estéticos o cosméticos, ya que no están exentos de posibles complicaciones, incluyendo reacciones inmunes¹⁷. De todas maneras, y aunque la muestra es pequeña, el bajo índice de incidencias nos permite afirmar que la técnica BAP es una técnica segura y con bajo nivel de complicaciones.

Respecto a la eficacia del tratamiento, podemos observar en los resultados como el índice de valoración subjetiva que realizaba el paciente era bastante alto. Considerando, a los 60 días del primer tratamiento, más del 70% de los pacientes, que la mejoría que habían experimentado era mayor del 75%. Cabe resaltar que en la primera observación, 30 días después del primer tratamiento y antes de hacer el segundo, existía menos diferencia entre la satisfacción del paciente y la valoración objetiva por parte de los profesionales que usaban la escala de tasa de severidad de arrugas y controles fotográficos para realizar la valoración. Sin embargo a los 60 días el grado de satisfacción de los pacientes fue mucho más alto que la valoración médica, fruto, sin duda, de la objetividad y del mejor conocimiento por parte de los profesionales del resultado esperado.

Somos conscientes de las limitaciones del presente estudio en cuanto a la duración y al número de pacientes, pero lo novedoso del producto y el poco tiempo que lleva en el mercado nos ha motivado para hacer una primera valoración de eficacia y segu-

ridad. La claridad de los resultados creemos que permite sacar conclusiones y nos anima a seguir el estudio a más largo plazo y a intentar realizar un estudio multicéntrico.

CONCLUSIONES

La utilización del complejo híbrido estabilizado de AH de alto y bajo peso molecular mediante inyección intradérmica con técnica BAP para mejorar el envejecimiento facial, la textura de la piel, disminuir la flacidez y atenuar las arrugas finas ha demostrado ser efectivo, con una tasa muy baja de complicaciones y sin ningún tipo de otras reacciones adversas. Asimismo, cabe destacar el alto grado de satisfacción por parte de los pacientes.

Igualmente desde el punto de vista de la seguridad, es de destacar el bajo índice de complicaciones que existió, además todos los acontecimientos adversos que acontecieron fueron secundarios a la técnica de aplicación y no inherentes al producto.

Bibliografía

- Bains RD, Thorpe H, Southern S.: Hand aging: patients' opinions. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 117(7):2212.
- Alexiades-Armenakas MR, Dover JS, Arndt KA.: The spectrum of laser skin resurfacing: nonablative, fractional, and ablative laser resurfacing. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(5):719-37.
- Man D, Plosker H, Winland-Brown JE.: The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2001 Jan;107(1):229-37.
- Cornejo P, Alcolea JM, Trelles MA.: Perspectivas en el uso de materiales de relleno inyectables para tejidos blandos, desde nuestra experiencia. 1ª Parte. *Cir plást. iberolatinoam.* 2011; 37(4):393.
- Alcolea JM, Cornejo P, Trelles MA.: Perspectivas en el uso de materiales de relleno inyectables para tejidos blandos, desde nuestra experiencia. 2ª Parte. *Cir plást. iberolatinoam.* 2012; 38(1):83.
- D'Agostino A, Stellavato A, Busico T.: In vitro analysis of the effects on wound healing of high- and low-molecular weight chains of hyaluronan and their hybrid H-HA/L-HA complexes. *BCM Cell Biology.* (2015) 16:19.
- Schiraldi Ch, Beatini A.: Profhilo®: A new HA for bioremodeling skin laxity. *Prime Journal.* 2015 Mar:56-57.
- Donofrio L, Weinkle S.: The third dimension in facial rejuvenation: a review. *J Cosmet Dermatol.* 2006;5(4):277-83. 13.
- Lupo MP, Smith SR, ThomasJA.: Effectiveness of Juvederm Ultra Plus Dermal Filler in the Treatment of Severe Nasolabial Folds. *Plast. Reconstr. Surg* 2008;121:289.
- Narins R, Brandt F, Leyden J.: A randomized, double-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of restylane versus zyplast for the correction of nasolabial folds. *Dermatologic surgery* 2003; 29(6):588-595.
- Fagien S, Klein AW.: A brief overview and history of temporary fillers: evolution, advantages, and limitations. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(6 Suppl):8S-16S.
- Beer K, Beer J.: Overview of facial aging. *Facial Plast Surg* 2009 Dec; 25(5): 281-4.
- Lacombe V.: Sculptra: a stimulatory filler. *Facial Plast Surg* 2009 May; .25(2): 95-9
- Sclafini AP.: Applications of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg* 2009 Nov;25(4): 270-6.
- Hodgkinson DJ.: Clinical applications of radiofrequency: nonsurgical skin tightening (thermage). *Clin Plast Surg* 2009 Apr: 36(2): 261-8,viii.
- Di Pietro A.: Facial wrinkles correction and skin rejuvenation (biostimulation) by auto-cross-linked hyaluronic acid. *J Plastic Dermatology* 2007;3:2.
- Aljotas-Reig J., Garcia-Gimenez V.: Delayed immunemediated adverse effects related to hyaluronic acid and acrylic hydrogel dermal fillers: clinical findings, longterm follow-up and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22(2):150.