

# Hialuronidasa. Uso e indicaciones en dermatología

ASTRID BRAZÓN CABALLERO<sup>1</sup>, CAROLINA MARTÍNEZ RIVERO<sup>1</sup>, FLORELVIS PIRELA ROSAS<sup>1</sup>, SARA SAN LUIS SIFONTES<sup>1</sup>, ELDA GIANANTE<sup>2</sup>.

## Resumen:

La hialuronidasa es una enzima natural capaz de degradar localmente el ácido hialurónico, proporcionando un medio para corregir o alterar los rellenos inyectados, esta enzima ha sido aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) como agente de dispersión temporal para fluidos inyectables empleándose clínicamente durante más de 60 años, convirtiéndose para la dermatología en una herramienta importante en el tratamiento de las complicaciones relacionadas con las inyecciones de relleno de Ácido Hialurónico (AH).

**Palabras clave:** Hialuronidasa, Ácido Hialurónico, dermatología, enzima, rellenos.

## Hyaluronidase. Use and indications in dermatology

### Summary:

Hyaluronidase is a natural enzyme capable of locally degrading hyaluronic acid, providing a means to correct or alter injected fillers, this enzyme has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) as a temporary dispersion agent for injectable fluids using clinically for more than 60 years, becoming for dermatology an important tool in the treatment of complications related to injections of Hyaluronic Acid filler.

**Key words:** Hyaluronidase, Hyaluronic Acid, dermatology, enzyme, fillers

1. Residentes del 3er año  
Postgrado de Dermatología y  
Sifilografía. Instituto de  
Biomedicina "Dr. Jacinto Convit".  
Hospital Vargas de Caracas.  
Universidad Central de Venezuela.

2. Profesora Asistente –  
Coordinadora de la Pasantía de  
Dermatología Estética y  
Cosmética. Post- Grado de  
Dermatología y Sifilografía.  
Universidad Central de Venezuela

Autor para correspondencia:  
Elda Giansante  
elda.giansante@gmail.com

## Introducción

La matriz extracelular (MEC) de la piel consiste en una red compleja y dinámica de macromoléculas. Además de proporcionar el marco estructural, la MEC desempeña un papel importante en la regulación de diversos mecanismos celulares, incluida la proliferación, adhesión, migración y regulación de genes<sup>1</sup>. Los componentes principales de la MEC son las proteínas fibrosas, el colágeno y la elastina, así como los proteoglicanos (PG) a los que se unen las cadenas de glicosaminoglicanos (GAG) características. El GAG más común en la dermis es el ácido hialurónico (también llamado hialuronano)<sup>1-3</sup>. El hialuronano (AH) es un disacárido de glicosaminoglicano lineal compuesto de unidades alternas de n-actil-d-glicosamina y ácido d-glucurónico a través de enlaces glicosídicos alternos  $\beta$ -1.4 y  $\beta$ -1.3. Al ser extremadamente hidrófilo, el AH tiene una alta capacidad de hidratación y, por lo tanto, contribuye a las propiedades viscoelásticas de la piel.

Aproximadamente el 50% de todo el AH en el cuerpo se encuentra en el tejido de la piel y con concentraciones típicas que oscilan entre 0,5 y 1 mg/g en la dermis<sup>3</sup>. Desafortunadamente, el contenido de AH disminuye con la edad, lo que resulta en la pérdida de humedad y laxitud de la piel, ambas características del envejecimiento de la piel. Por lo tanto, la inyección cosmética de rellenos dérmicos que contienen AH ha evolucionado como una de las estrategias clave en el rejuvenecimiento cutáneo.

Los análisis inmunohistoquímicos de las proteínas de unión a AH demostraron que éste no solo es sintetizado por fibroblastos dérmicos sino también por queratinocitos epidérmicos. El AH se sintetiza a través de enzimas unidas a la membrana plasmática, las enzimas AHsintasa -1, -2 y -3 (HAS1-3), que extruyen el AH directamente al espacio extracelular. HAS1-3 exhiben distintas propiedades enzimáticas y sintetizan cadenas de AH de varias longitudes<sup>3,4</sup>.

El ácido hialurónico se degrada en fragmentos más pequeños por las hialuronidasas (HYAL) que hidrolizan los disacáridos en los enlaces  $\beta$  hexosaminídicos<sup>1-4</sup>.

Dependiendo del sitio de escisión, el tamaño de AH más pequeños da como resultado oligosacáridos u otros polímeros más grandes.

En humanos, se han identificado seis HYAL que contribuyen a este proceso: HYAL-1, -2, -3, -4, PH-20 y HYALP<sup>5,6</sup>. La PH-20 es una hialuronidasa, específica para los testículos y es bien conocida por su papel esencial en la fertilización. Localizado en la superficie anterior de la cabeza del espermatozoide, el PH-20 facilita la penetración del espermatozoide a través de las células del cúmulo que rodean el ovocito incrustado en una MEC que es rica en AH<sup>7</sup>. Como el tejido testicular es una fuente fisiológica de hialuronidasa bioactiva, la hialuronidasa bovina se puede extraer de los testículos bovinos.

La hialuronidasa es una enzima natural capaz de degradar localmente el ácido hialurónico, proporcionando así un medio para corregir o alterar los rellenos inyectados. Está aprobado por la FDA como agente de dispersión temporal para fluidos inyectables, típicamente anestésicos locales durante los bloqueos retrobulbares. Se ha utilizado clínicamente durante más de 60 años<sup>8,9</sup>. En el caso de complicaciones con los rellenos de AH, se ha usado hialuronidasa para intentar revertir los rellenos de AH<sup>1-2</sup>. La hialuronidasa hidroliza el ácido hialurónico al dividir el enlace entre C1 de un resto N-actilglucosamina y C4 de un resto de ácido glucurónico<sup>9</sup>. Por lo tanto, su aprobación por la FDA es ser usado como agente para aumentar la permeabilidad del tejido para facilitar la hidratación subcutánea, la dispersión del fármaco y la reabsorción de los tintes radiopacos, por lo que su uso para revertir los rellenos de AH está fuera de la etiqueta. Se encuentran disponibles diferentes formulaciones de hialuronidasa, que incluyen un agente recombinante humano<sup>9</sup> y un agente ovino<sup>8</sup>.

Si se planea, o amerita el uso de hialuronidasa con la finalidad de revertir el efecto de los rellenos de AH, es importante optimizar la comprensión de las interacciones entre la hialuronidasa y el respectivo relleno<sup>9</sup>.

Como se mencionó inicialmente, el ácido hialurónico es un glicosaminoglicano, el principal componente de la matriz extracelular, que une la proteína, filamentos, fibras de colágeno y células del tejido conectivo<sup>9</sup>, y es formado por un polímero de disacáridos compuesto por ácido D-glucurónico y D-N-acetilglucosamina, unidos a los enlaces glicosídicos  $\beta$ -1,4 y  $\beta$ -1,3.

**Las hialuronidasas**, son endoglicosidasas que despolimerizan el AH, produciendo múltiples efectos en los tejidos: disminuyen la alta viscosidad normal del AH, disminuyen su calidad lubricante y actúan como un "factor de propagación" que facilita la difusión de varias sustancias inyectadas por vía subcutánea, como colorantes y vacunas antivirales<sup>8,9</sup>.

Meyer<sup>10</sup> descubrió previamente la acción de estas proteínas y clasificó las hialuronidasas en 3 grupos: hialuronidasa de mamífero (testículo), hialuronidasa de sanguijuela / anquilostoma y hialuronidasa microbiana. Cada grupo difiere con respecto a su mecanismo de acción.

Las glicosidasas de mamífero son **endo- $\beta$ -Nacetilhexosaminidasas** que degradan los enlaces glicosídicos  $\beta$ -1,4 de AH produciendo tetrasacárido. Estas enzimas actúan sobre el AH, la condroitina, la condroitina-4,6-sulfato y el dermatán sulfato y se pueden encontrar en los espermatozoides de los mamíferos y los lisosomas, así como en el veneno de las serpientes, reptiles, e himenoptera<sup>9-11</sup>.

La segunda clase comprende **endo- $\beta$ -Dglucuronidasas**. Estas hialuronidasas degradan el enlace glicosídico  $\beta$ -1,3 que resulta en tetra y hexasacáridos. Estas enzimas, en contraste a las glicosidasas de mamíferos, degradan solo AH y permanecen inerte hacia otros GAG. Estas enzimas se pueden encontrar en las glándulas salivales de las sanguijuelas y anquilostomas<sup>9-11</sup>.

Las hialuronidasas microbianas se clasifican como **hialuronato liasas**. Se diferencian de las otras hialuronidasas porque no usan hidrólisis, pero hay una reacción de

eliminación  $\beta$  en los enlaces glicosídicos  $\beta$ -1,4 que produce un disacárido insaturado. Estas enzimas han sido aisladas de varios microorganismos, incluyendo, por ejemplo, cepas de Clostridium, Micrococcus, Streptococcus, y Streptomyces<sup>9-11</sup>.

Por otro lado, las hialuronidasas también se pueden dividir en 2 grupos de acuerdo a la actividad dependiente del pH:

- Hialuronidasas activas ácidas. Este grupo de enzimas expresa su actividad entre pH 3 y 4.
- Hialuronidasas activas neutras, activas entre pH 5 y 8. Las hialuronidasas del veneno de serpiente y del veneno de abeja pertenecen a este grupo.

Inicialmente se derivaron hialuronidasas para uso médico a partir de extractos crudos de tejido testicular ovino o bovino (llamada hialuronidasa testicular bovina [BTH]). La enzima obtenida con este procedimiento es impura e inmunogénica, contiene varias sustancias contaminantes tales como proteasas, inmunoglobulina y factores vasoactivos. Una alternativa, puede ser el hialuronato liasa de *Streptococcus agalactiae*. Esta formulación es más pura que BTH y tiene una especificidad más alta. Por otra parte, BTH produce varios fragmentos de oligosacáridos de hialuronano que podría tener un papel en las reacciones alérgicas y actuar como factores de crecimiento, promoviendo posibles metástasis<sup>11</sup>.

Actualmente, se encuentra disponible una nueva formulación de hialuronidasa recombinante que se considera menos inmunogénica y más segura<sup>9</sup>.

Después de la administración intravenosa, las hialuronidasas se eliminan a través de los riñones con un espacio libre conocido ( $t_{1/2} = 2.1 \pm 0.2$  min), donde  $t_{1/2}$  es medio tiempo. Sin embargo, el mecanismo de inactivación dentro de la dermis y otros tejidos aún se desconoce<sup>3</sup>.

Las hialuronidasas pueden ser empleadas en la práctica médica para aumentar absorción tisular de varios fármacos. Esta enzima es capaz de promover la difusión del fármaco en la matriz extracelular<sup>12</sup> y aumentar la permeabilidad de los

vasos sanguíneos. En efecto, la administración de estas enzimas podría prevenir el daño en el tejido después de la extravasación de varias sustancias (por ejemplo, solución nutricional parental, infusiones de electrolitos, antibióticos, aminofilina, manitol y quimioterapia.), reduciendo su concentración<sup>12,13</sup>.

La hialuronidasa recombinante se emplea actualmente para inyección intracitoplasmática de espermatozoides para separar las células del cúmulo de los ovocitos durante la técnica reproductiva<sup>3</sup>. Este cúmulo está compuesto por una matriz de cadenas de oligosacáridos reticuladas por proteínas de unión a hialuronano y proteoglicanos.

Sin embargo, la aplicación más importante de las hialuronidasas es la hipodermocclisis (es decir, la capacidad de aumentar la absorción y dispersión del fármaco inyectado).

La eficacia de la hialuronidasa para la reversión de las inyecciones de AH se demostró formalmente mediante un ensayo controlado aleatorizado realizado por Vartanian y col<sup>14</sup>. En el estudio, doce participantes recibieron dos inyecciones de 0.2 ml de AH no estabilizado de animales en el antebrazo proximal. De uno a tres días después de la inyección, las puntuaciones de la piel se determinaron en una escala de 0-5 según el tamaño del aumento de volumen. Luego, los participantes recibieron aleatoriamente 0,5 ml de 75 unidades de hialuronidasa o vehículo salino normal. Después de una semana, los participantes que recibieron hialuronidasa demostraron una disminución del 80% en las puntuaciones de la piel, en comparación con una disminución del 10% entre los controles de solución salina ( $p < 0,001$ ). Noventa días después del tratamiento, no hubo remanentes palpables de la inyección de AH en el 92% de los sujetos en el grupo de tratamiento, mientras que todos los pacientes de control inyectados con solución salina continuaron teniendo AH detectable<sup>14</sup>.

En la práctica clínica, la consideración primordial para el uso de hialuronidasa es en el deseo de la eliminación de AH en casos específicos. De esta manera, existen diversas

complicaciones de los rellenos a base de AH donde aplica el uso de esta enzima como: corrección excesiva, nódulos inflamatorios y no inflamatorios y edema, además de otros casos de extrema urgencia como obstrucción vascular y necrosis de la piel<sup>15,16</sup>. Por consiguiente, el enfoque para utilizar la hialuronidasa debe ajustarse de acuerdo con la ubicación anatómica y el efecto clínico deseado.

### Uso de hialuronidasa en Dermatología:

En dermatología, las hialuronidasas se emplean comúnmente para mejorar los efectos de los anestésicos locales y para disolver el AH inyectado con fines estéticos o funcionales.

Las hialuronidasas pueden emplearse para eliminar nódulos o protuberancias, para tratar una sobrecorrección por inyección de relleno de AH y/o infiltraciones superficiales excesivas. En todos estos casos, la dosificación de las hialuronidasas por lo general varía de 3 a 75 unidades. Para los nódulos, las hialuronidasas pueden emplearse con éxito y se recomienda iniciar el uso de un antibiótico durante 2 semanas<sup>17</sup>. En casos seleccionados, especialmente cuando se deben eliminar grandes cantidades de relleno de HA, una incisión para el drenaje de la AH es lo más recomendado, junto con la enzima<sup>18</sup>. Cuando las hialuronidasas no son efectivas para disolver los nódulos (por ejemplo, en el caso de nódulos inflamatorios o rellenos de larga duración), los esteroides podrían emplearse. En estos casos, se deben administrar esteroides sólo después de que se haya iniciado la terapia con antibióticos, este tratamiento no es apropiado para los nódulos inflamatorios de inicio temprano, antes del tratamiento con antibióticos y antes de tener un tratamiento con hialuronidasa<sup>13,17,18</sup>.

Las hialuronidasas pueden ser utilizadas efectivamente para corregir sobreinyección del relleno de AH. En estos pacientes, las modalidades de inyección de hialuronidasa depende de la localización y cantidad de la inyección de relleno de AH anterior, incluso las dosis bajas de hialuronidasa ovina (<3 unidades) pueden ser eficaces para revertir los aumentos excesivos. Sin embargo, cuando un

relleno de larga duración ha sido empleado y muestra resistencia a las hialuronidasas, se puede considerar la escisión<sup>17</sup>.

El área afectada debe investigarse con ultrasonografía antes de emplear cualquier tratamiento, para evaluar la profundidad, cantidad y extensión del AH inyectado. Debe ser extremadamente preciso y limitado a las zonas afectadas. El practicante debe ajustar la cantidad a ser inyectado al tipo de ácido hialurónico (por ejemplo, relleno con mayores concentraciones de ácido hialurónico requerirán mayores cantidades de hialuronidasas) y el número y extensión de las zonas afectadas<sup>11,1-4</sup>.

Los antagonistas de la hialuronidasa incluyen agentes antiinflamatorios (por ejemplo, indometacina, dexametasona y salicilatos), numerosos medicamentos de origen vegetal (como flavonoides y antioxidantes), antihistamínicos, estabilizadores de mastocitos, heparina, vitamina C y dicumareno. El médico debe tener como objetivo investigar el consumo de alguna de estas sustancias que podrían imitar la resistencia del tejido a las hialuronidasas.

En los casos de isquemia cutánea derivada de los rellenos de AH, se recomienda la administración de hialuronidasa dentro de las primeras 4 horas en la inyección intraarterial accidental de rellenos de AH<sup>8</sup>. En la literatura, hay reportes de pacientes que experimentaron pérdida visual posterior a relleno de AH y se recuperaron después de una inyección de hialuronidasa retrobulbar inmediatamente después del procedimiento<sup>11,19,20-22</sup>. La hialuronidasa suele estar disponible en frascos ampolla en forma de polvo seco de 1500 UI y se almacena entre 2 y 8 °C. El polvo se disuelve completamente en 10 ml de solución salina fisiológica antes de la administración. De esta forma, diluido, hay 1.5 UI de hialuronidasa en 0.01 mL de solución. También hay productos comerciales fácilmente diluidos y contienen 150 UI/ml<sup>18</sup>. Como se mencionó anteriormente, las dosis recomendadas para los rellenos de AH varían según la cantidad de relleno a disolver, que oscila entre 3 y 75 UI<sup>15</sup>.

Si el uso de hialuronidasa se debe a una sospecha de oclusión vascular asociado con el relleno de HA, se

recomienda administrar la enzima tan pronto como sea posible y no tardar más de 4 horas después del procedimiento de relleno<sup>15, 18</sup>.

DeLorenzi publicó un nuevo protocolo que involucra la dosificación de hialuronidasa basada en el volumen de tejido isquémico, con dosis repetidas cada hora para mantener altas concentraciones de hialuronidasa en toda la zona isquémica. El tratamiento se basa en la determinación clínica del área de superficie aproximada del tejido isquémico (según lo determinado clínicamente por la observación del color de la piel y el relleno capilar), con dosis más altas de hialuronidasa para áreas de participación más grandes<sup>19</sup>.

El autor realiza cuadro comparativo basado en las nuevas pautas de tratamiento con respecto al protocolo tradicional (Tabla 1).

**Tabla 1. nuevas pautas de tratamiento con respecto al protocolo**

	Nuevo protocolo	Protocolo tradicional
Evitación	Sí	Sí
Tiempo de tratamiento	Inmediato	Inmediato
Dosificación de hialuronidasa	Variable, en función al volumen del tejido afectado	Dosis fija (450-600 UI)
Intervalos de dosis	Cada hora	Diario
Tratamientos auxiliares	Ninguno	Vasodilatadores, nitroglicerina, O2 hiperbárico
Resultados	Excelentes, resolución completa	Tratamiento parcial, fracasos ocasionales, cambios en la textura de la piel, costras, cicatrices leves

Fuente: DeLorenzi, C. (2017). New High Dose Pulsed Hyaluronidase Protocol for Hyaluronic Acid Filler Vascular Adverse Events.

Este nuevo protocolo de tratamiento para casos de embolia por relleno, implica varios cambios importantes. Ninguno de los tratamientos auxiliares anteriormente recomendado (nitroglicerina tópica, oxígeno hiperbárico, etc.) se utilizan en absoluto, a

excepción de una dosis de aspirina infantil diaria durante siete días (se administra para reducir la actividad de las plaquetas, pero la evidencia directa para su beneficio es carente en esta situación).

Con la experiencia llegó la segunda observación importante en cuanto a la dosificación que va a depender de la cantidad de tejidos afectados negativamente (es decir, una dosis no sirve para todos). Basado en la suposición que la hialuronidasa tiene que ser utilizada en cantidades suficientes para "inundar" los vasos obstruidos en una concentración suficiente para hidrolizar el material de carga que causa la obstrucción<sup>19</sup>.

No podemos saber específicamente en que parte del vaso se encuentra la obstrucción del tejido isquémico. Debemos suponer que todos los vasos dentro de la zona de la isquemia están obstruidos, y el tratamiento debe implicar impregnar toda la zona con la suficiente concentración de hialuronidasa para promover la hidrólisis completa de la carga de ácido hialurónico (que podría estar en cualquier lugar dentro del sistema arterial de la zona isquémica).

Con este punto de vista, la ruptura parcial de ácido hialurónico es insuficiente, porque los productos de degradación parcial todavía pueden obstruir el flujo de sangre. Así, cuando estamos aconsejando "hialuronidasa inundada" lo que queremos decir es que queremos asegurar que los vasos obstruidos estén impregnados en una concentración suficiente de la enzima para promover la hidrólisis completa del ácido hialurónico dentro de los vasos. En relación a la decisión de cuánta hialuronidasa utilizar, el autor acota que depende del volumen de tejido que está involucrado y estima que el volumen de hialuronidasa (150 UI / cc) que se administrará será de aproximadamente 3 cc para zonas como el labio superior medio (una aproximación que ha funcionado clínicamente).

Sin duda, estas dosis serán cambiadas con más investigaciones. Hasta ahora no se sabe realmente la dosis mínima eficaz de utilizar. Sin embargo, este protocolo ha sido empleado con recuperación completa sin complicaciones, exceptuando sólo aquellos casos que se ha retrasado el inicio de tratamiento o cuando se ha utilizado una cantidad

insuficiente de hialuronidasa (como en el protocolo anterior)<sup>19</sup>.

Hwang y col, publicaron en cuanto a la corrección por excesos de ácido hialurónico y empleando modelos de ratones determinaron la dosis apropiada de hialuronidasa para corregir inyecciones excesivas o fuera de lugar de AH. En aquellos inyectados con ácido hialurónico se observó que el volumen aumenta hasta el doble dentro de los 4 días de la inyección, y disminuye lentamente a partir de entonces. 30 UI de hialuronidasa podrían compensar este aumento de volumen inicial (aproximadamente 30%) correspondiente a 0,5 ml de AH en el cuarto día. Se requieren al menos 60 unidades de hialuronidasa para reducir el volumen inicial (0,5 ml) de la carga excesiva o fuera de lugar de ácido hialurónico en el cuarto día. Aproximadamente 90 unidades de hialuronidasa pueden reducir el volumen a 0,25 ml (50%) de relleno de HA inyectado en el cuarto día. En los tejidos dérmicos, hialuronidasa es típicamente activa durante 24 a 48 horas. En este estudio, hialuronidasa tuvo un efecto mínimo en el tamaño y el volumen entre los días cuarto y séptimo después de la inyección. La hialuronidasa tuvo un efecto sobre todo dentro de los primeros 4 días. Por otra parte, este estudio sugiere que la corrección insuficiente es preferible en zonas delicadas debido a los aumentos transitorios en volumen de AH. Se deben realizar subsecuentes inyecciones de relleno de AH al menos 1 a 2 semanas después del procedimiento inicial<sup>23</sup>.

El exceso de inyecciones de relleno a base de AH da lugar a irregularidades de la piel que se resuelven con el tiempo, sin tratamiento con hialuronidasa. Sin embargo, las inyecciones excesivas o fuera de lugar en zonas delicadas, tales como el área periorbitaria, deben ser corregidos rápidamente con hialuronidasa. Por lo tanto, la correlación cuantitativa entre el ácido hialurónico y la hialuronidasa es importante para determinar el ajuste adecuado.

Hay muchos factores que afectan la interacción entre relleno de HA y hialuronidasa, incluyendo la región de la piel, la edad, tipos de relleno de HA, y la técnica de inyección. Aunque este estudio se realizó utilizando animales experimentales (ratas), sugieren que el análisis cuantitativo

de la concentración de hialuronidasa es útil para planificar la cantidad necesaria para la corrección de errores de inyección de relleno de AH<sup>23</sup>.

## Efectos adversos de la hialuronidasa:

Aunque la hialuronidasa está asociada con un bajo riesgo de efectos adversos, se han reportado complicaciones asociadas con su uso, especialmente un riesgo de reacciones de hipersensibilidad. En el ensayo de Vartanian y col<sup>14</sup> un 25% de los pacientes desarrollaron reacciones de hipersensibilidad localizadas caracterizadas por eritema y prurito transitorios, apareciendo sintomatología aproximadamente treinta minutos después de la inyección.

Raramente se han descrito reacciones de hipersensibilidad más graves, como angioedema facial y anafilaxia, con una incidencia estimada del 0,1%<sup>24-26</sup>. Sin embargo, los casos documentados de anafilaxia se asocian con dosis mayores de las utilizadas para facilitar la administración de anestesia<sup>27</sup>. Por lo tanto, se recomienda realizar una prueba intradérmica con 4-8 UI de hialuronidasa antes de su administración y se debe vigilar al paciente para detectar reacciones alérgicas durante 20-30 minutos<sup>18</sup>.

También, el riesgo de anafilaxia se reduce según el tipo de hialuronidasa usada, por lo tanto, este riesgo de reacción alérgica se reduce significativamente con el uso de hialuronidasa humana recombinante, en comparación con la hialuronidasa de origen ovino o bovino<sup>8,11</sup>.

Otra consideración es que la hialuronidasa está contraindicada en pacientes que han desarrollado previamente reacciones de hipersensibilidad a las picaduras de abejas o avispas. Los médicos deben preguntar acerca de un historial de alergia a las picaduras de insectos, ya que se ha demostrado reactividad cruzada con antígenos de hialuronidasa endógenos<sup>28</sup>. También se sabe que ciertos medicamentos, como la aspirina, los corticosteroides, los estrógenos, la furosemida, las benzodiazepinas, la fenitoína y los antihistamínicos, pueden hacer que los tejidos sean menos sensibles a la hialuronidasa y pueden ser necesarias

dosis mayores o tratamientos repetidos en los pacientes que toman estos medicamentos.

## Conclusiones

La hialuronidasa es una herramienta importante en el tratamiento de las complicaciones relacionadas con las inyecciones de relleno de AH. El uso y la dosis recomendados de hialuronidasa dependen del contexto clínico y de la cantidad original de AH administrada.

Realmente, hay poca evidencia que demuestre que la hialuronidasa sea útil en las reacciones adversas a los rellenos a base de AH. Los informes sugieren que el tratamiento es seguro. Sin embargo, se han notificado reacciones adversas, como reacciones alérgicas, principalmente a la hialuronidasa de origen bovino u ovino. Los pacientes deben ser informados sobre esto antes del tratamiento y los médicos deben ser instruidos sobre los beneficios de la hialuronidasa y sobre cómo se debe utilizar. De esta forma, el informe continuo de casos y los ensayos prospectivos adicionales de hialuronidasa están garantizados para continuar dilucidando las indicaciones y el protocolo de tratamiento ideal ●

## Referencias

1. Buhren BA, Schrupf H, Hof NP, et al. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. *Eur J Med Res.* 2016;21:1-7.
2. Bissell MJ, Hall HG, Parry G. How does the extracellular matrix direct gene expression? *J Theor Biol.* 1982;99(1):31-68.
3. Juhlin L. Hyaluronan in skin. *J Intern Med.* 1997;242:6-16.
4. Scott JE. Supramolecular organization of extracellular matrix glycosaminoglycans, in vitro and in the tissues. *FASEB J.* 1992;6:2639-2645.
5. Csoka AB, Frost GI, Stern R. The six hyaluronidase-like genes in the human and mouse genomes. *Matrix Biol.* 2001;20:499-508.
6. Stern R, Jedrzejewski MJ. Hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action. *Chem Rev.* 2006;106:818-839.
7. Lin Y, Mahan K, Lathrop WF, Myles DG, Primakoff P. A hyaluronidase activity of the sperm plasma membrane protein PH-20 enables sperm to penetrate the cumulus cell layer surrounding the egg. *J Cell Biol.* 1994;125:1157-63.
8. Dunn AL, Heavner JE, Racz G, Day M. Hyaluronidase: a review of approved formulations, indications and offlabel use in chronic pain management. *Expert Opin Biol Ther.* 2010;10:127-131

9. El-Saforya NS, Fazaryb AE, Leea CK. Hyaluronidases, a group of glycosidases: current and future perspectives. *Carb Pol.* 2010;81:165-181.
10. Meyer K. Hyaluronidases. In: Boyer PD, ed. *The Enzymes*. New York, NY: Academic Press; 1971:307-320.
11. Cavallini M, Gazzola R, Metalla M, et al. The Role of Hyaluronidase in the Treatment of Complications From Hyaluronic Acid Dermal Fillers. *Aesthet Surg J.* 2013; 33:1167-1174.
12. Menzel EJ, Farr C. Hyaluronidase and its substrate hyaluronan: biochemistry, biological activities and therapeutic uses. *Cancer Lett.* 1998;131(1):3-11.
13. Kim DW, Yoon ES, Ji YH, Park SH, Lee BI, Dhong ES. Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2011;64(12):1590-1595.
14. Vartanian AJ, Frankel AS, Rubin MG. Injected hyaluronidase reduces restylane-mediated cutaneous augmentation. *Arch Facial Plast Surg* 2005;7:231-237.
15. Cohen BE, Bashey S, Wysong A. The Use of Hyaluronidase in Cosmetic Dermatology: A Review of the Literature. *J Clin Investigat Dermatol.* 2015;3:7.
16. Park TH, Seo SW, Kim JK, Chang CH. Clinical experience with hyaluronic acid-filler complications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64:892-896.
17. Murad Alam, Rosemara Hughart, Amelia Geisler, et al. Effectiveness of Low Doses of Hyaluronidase to Remove Hyaluronic Acid Filler Nodules. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2018;154:765-772.
18. Selda Pelin Kartal. Is hyaluronidase injection effective in treating tear trough hyaluronic acid filler deformity?. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology* 2018;51:108-110.
19. Claudio DeLorenzi. New High Dose Pulsed Hyaluronidase Protocol for Hyaluronic Acid Filler Vascular Adverse Events. *Aesthet Surg J.* 2017;37:814-825
20. Kim HJ, Kwon SB, Whang KU, et al. The duration of hyaluronidase and optimal timing of hyaluronic acid (HA) filler reinjection after hyaluronidase injection. *J Cosmet Laser Ther.* 2018;20:52-7.
21. Goodman GJ, Clague MD. A rethink on hyaluronidase injection, intraarterial injection, and blindness: is there another option for treatment of retinal artery embolism caused by intraarterial injection of hyaluronic acid? *Dermatol Surg.* 2016;42:547-9.
22. Steinsapir KD. Treating filler related visual loss: *Dermatol Surg* 2016;42:552- 4.
23. Hwang E, Song Y. Quantitative correlation between hyaluronic Acid filler and hyaluronidase. *J Craniofac Surg* 2017; 28: 838-841.
24. Walker L, King M: This month's guideline: visual loss secondary to cosmetic filler injection: *J Clin Aesthet Dermatol* 2018;11:53-5.
25. Brody HJ. Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hyaluronic acid misplacement. *Dermatol Surg.* 2005;31:893-897.
26. Borchard K, Puy R, Nixon R. Hyaluronidase allergy: a rare cause of periorbital inflammation. *Australas J Dermatol.* 2010;51:49-51.
27. Ebo DG, Goossens S, Opsomer F, Bridts CH, Stevens WJ. Flowassisted diagnosis of anaphylaxis to hyaluronidase. *Allergy.* 2005;60:1333-1334 .
28. Hemmer W, Focke M, Kolarich D, et al. Identification by immunoblot of venom glycoproteins displaying immunoglobulin E-binding N-glycans as cross-reactive allergens in honeybee and yellow jacket venom. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:460-469.