

EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA APLICACIÓN, ABSORCIÓN Y  
DEPÓSITO DE BIOPOLIMEROS EN ROEDORES (ALOGENOSIS  
IATROGÉNICA)

LUIS FELIPE GONZÁLEZ CASTRO

Médico Residente de Cuarto año de la Especialización en Cirugía Plástica  
Reconstructiva y Estética

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA  
ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGIA PLASTICA, RECONSTRUCTIVA Y ESTETICA  
BUCARAMANGA

2018

EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA APLICACIÓN, ABSORCIÓN Y  
DEPÓSITO DE BIOPOLIMEROS EN ROEDORES (ALOGENOSIS  
IATROGÉNICA)

LUIS FELIPE GONZÁLEZ CASTRO

Médico Residente de Cuarto año de la Especialización en Cirugía Plástica  
Reconstructiva y Estética

Trabajo de grado para optar al título de:  
Especialista en Cirugía Plástica: Reconstructiva y Estética

JUAN DARIO ALVIAR RUEDA

Médico y Cirujano Especialista en Cirugía Plástica Reconstructiva y Estética  
Universidad Nacional de Colombia  
Profesor Universidad Industrial de Santander – UIS

HÉCTOR JULIO MELÉNDEZ FLÓREZ

Médico y Cirujano Especialista en Anestesiología y Reanimación.  
Magister en Epidemiología Universidad Industrial de Santander  
Profesor Universidad Industrial de Santander

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA  
ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGIA PLASTICA, RECONSTRUCTIVA Y ESTETICA  
BUCARAMANGA

2018

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pàg.</b>
INTRODUCCIÓN	18
1. CONSIDERACIONES GENERALES	21
2. MATERIALES Y MÉTODOS	22
2.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA	27
2.2 ASIGNACIÓN DE LAS INTERVENCIONES	27
2.3 SEGUIMIENTO DE LA INTERVENCIÓN Y RECOLECCIÓN DE LOS DATOS	30
3. CONSIDERACIONES ÉTICAS	39
4. RESULTADOS	40
5. CONCLUSIONES	87
BIBLIOGRAFIA	89

## LISTA DE TABLAS

	Pàg.
<b>Tabla 1.</b> Pesaje del animal.	29
<b>Tabla 2.</b> Descripción de los signos y síntomas que presentó un animal días previos a la semana post-infiltración de silicona líquida. Posterior fallecimiento del animal en este período de tiempo	52
<b>Tabla 3.</b> Descripción de los signos y síntomas que presentaron los animales a la semana post-infiltración de aceite vegetal	56
<b>Tabla 4.</b> Descripción de los signos y síntomas que presentó en un animal al mes post-infiltración de aceite vegetal	61
<b>Tabla 5.</b> Descripción de los signos y síntomas que presentó un animal días previos al fallecimiento. El animal murió a los 5 meses post-infiltración de silicona líquida.	77
<b>Tabla 6.</b> Descripción de los signos y síntomas que presentó un animal horas previas al fallecimiento. El animal murió a los 4 meses post-infiltración de aceite vegetal.	80

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pàg.</b>
<b>Figura 1.</b> Hialucorp	23
<b>Figura 2.</b> Metacorp	23
<b>Figura 3.</b> Silicona Líquida	24
<b>Figura 4.</b> Aceite Vegetal	24
<b>Figura 5.</b> Nótese en este espécimen la presencia de pequeñas protuberancias a lado y lado del abdomen que corresponden a pezones característica fenotípica de las hembras	26
<b>Figura 6.</b> Orificio vaginal justo detrás de la uretra, no presencia de testículos y distancia corta entre vagina y ano característica fenotípica de las hembras.	26
<b>Figura 7.</b> Infiltración de Aceite Vegetal	28
<b>Figura 8.</b> Obsérvese la apariencia macroscópica del tejido, aparición de tumefacción, y abultamiento luego de la Infiltración de la sustancia	28
<b>Figura 9:</b> Pesaje del animal.	29
<b>Figura 10.</b> Aplicación intraperitoneal del protocolo de manejo anestésico Ketamina y Xylazina para infiltración de toda la cohorte	31
<b>Figura 11.</b> Sujeción de los animales para marcación con marcadores de tinta indeleble	33
<b>Figura 12 y 13.</b> Semigrupos entrando al equipo de Resonancia Magnética Nuclear. (Figura 12 de izquierda a derecha Hialucorp, Metacorp, Silicona Líquida y Aceite Vegetal).	34
<b>Figura 14.</b> Extracción de Metacorp con técnica convencional de succión	35
<b>Figura 15.</b> Protocolo de eutanasia en cámara de CO2	36

<b>Figura 16, 17 y 18.</b> Disección anatómica en el animal de experimentación	37
<b>Figura 19.</b> En su orden descendente, cerebro, corazón, pulmones, hígado, bazo y riñones	38
<b>Figura 20.</b> Rotulado de muestras patológicas de de tejidos del Semigrupo número 1	38
<b>Figura 21.</b> Siempre de izquierda a derecha: Hialucorp, Metacorp Silicona Líquida y Aceite Vegetal. RMN 24 hrs post-infiltración en secuencias stir con sustracción en mip, cortes coronales, donde se observa hiperintensidad de señal a nivel de los tejidos blandos correspondiente a la presencia de cuerpos extraños, observándose mayor cantidad de difusión en el animal que recibió silicona líquida	40
<b>Figura 22.</b> Extracción juiciosa en diferentes planos del biopolímero Hialucorp después de 24 hrs de infiltración por método convencional de succión	41
<b>Figura 23.</b> RMN control post-extracción en iguales secuencias, cortes coronales , donde se observa hiperintensidad de señal a nivel de los tejidos blandos correspondiente a remanente de cuerpos extraños, posterior a la extracción con cánula, existe mayor remanente en el animal que fue infiltrado por silicona líquida	41
<b>Figura 24.</b> Piel. Hialucorp 24 hrs post-infiltración. Presencia de úlcera en sitio de punción asociado a importante infiltrado inflamatorio agudo	42
<b>Figura 25.</b> Piel. Hialucorp 24 hrs post-infiltración. Fibras rosadas señaladas con flecha que corresponden a músculo estriado necrosado (Miositis)	42
<b>Figura 26.</b> Piel. Hialucorp 24 hrs post-infiltración. Signos de infiltración a folículos pilosos	43
<b>Figura 27.</b> Piel. Hialucorp 24 hrs post-infiltración. Lobulillos grasos rotos (signo de paniculitis y tejido graso necrosado)	43

<b>Figura 28.</b> Hígado. Metacorp 24 hrs post-infiltración. Vena central y sinusoides hepáticos con dilatación por respuesta inflamatoria	44
<b>Figura 29.</b> Hígado. Silicona líquida 24 hrs post-infiltración. Vena central y sinusoides hepáticos con dilatación por respuesta inflamatoria	44
<b>Figura 30.</b> Piel. Aceite vegetal 24 hrs post-infiltración. Reacción inflamatoria que se extiende a la dermis reticular e hipodermis	45
<b>Figura 31.</b> Músculo estriado. Aceite vegetal 24 hrs Post-infiltración. Inflamación del tejido conectivo perimuscular (epimicio)	45
<b>Figura 32.</b> Sustancias a la semana post-infiltración. RMN en mismas secuencias, cortes coronales, donde se observa hiperintensidad de señal a nivel de los tejidos blandos correspondiente a la presencia de cuerpos extraños, sin cambios significativos al comparar con estudio previo	46
<b>Figura 33.</b> Extracción de sustancias al Semigrupo número 2 con técnica convencional de succión	46
<b>Figura 34.</b> Extracción juiciosa en diferentes planos del biopolímero Hialucorp después de 1 semana de infiltración (Semigrupo número 2) por método convencional de succión	47
<b>Figura 35.</b> RMN control post-extracción, mismas secuencias, cortes coronales, donde se observa hiperintensidad de señal a nivel de los tejidos blandos correspondiente a la presencia de cuerpos extraños posterior a la extracción, hay mayor remanente en los animales que recibieron Metacorp y Silicona Líquida	47
<b>Figura 36.</b> Piel. Hialucorp 1 semana post-infiltración. Plano del tejido celular subcutáneo ensanchado con reacción inflamatoria	48
<b>Figura 37.</b> Piel. Hialucorp 1 semana post-infiltración. La flecha señala lagunas de vasos linfáticos dilatados que pueden estar asociados a formación de linfedema	48
<b>Figura 38.</b> Pulmón. Metacorp a la semana post-infiltración. Reacción peribronquial linfocitaria importante	49

<b>Figura 39.</b> Pulmón. Metacorp a la semana post-infiltración.	49
<b>Figura 40.</b> Aspecto general del animal. Silicona líquida días previos para cumplirse la semana post-infiltración	50
<b>Figura 41.</b> Piel. Silicona líquida a la semana post-infiltración. Necrosis de la piel, formación de costra de aspecto sucio con extrusión del material	51
<b>Figura 42.</b> Piel. Silicona líquida a la semana post-infiltración. Colonias bacterianas en hipodermis en animal fallecido durante la investigación	53
<b>Figura 43.</b> Piel. Silicona líquida a la semana post-infiltración. Magnificación de colonias bacterianas en hipodermis en animal fallecido durante la investigación	53
<b>Figura 44.</b> Disección de piel y TCS. Silicona líquida a la semana post-infiltración. Nótese las membranas de fibrina en el plano de la fascia muscular que rodeaban el sitio previo de infiltración	54
<b>Figura 45.</b> Pulmón. Silicona líquida a la semana post-infiltración. Bronconeumonía en el contexto de una posible sepsis. Demostración de diseminación hematogena a pulmón.	54
<b>Figura 46.</b> Aspecto general de los animales. Aceite vegetal a la semana post-infiltración. Ver Tabla 3	55
<b>Figura 47.</b> Músculo. Aceite vegetal a la semana post-infiltración. Reacción inflamatoria con importante presencia de polimorfonucleares (miositis)	56
<b>Figura 48.</b> Sustancias al mes post-infiltración. RMN en mismas secuencias, cortes coronales, donde se observa hiperintensidad de señal a nivel de los tejidos blandos correspondiente a la presencia de cuerpos extraños, con un patrón de mayor distribución de las sustancias en tejidos vecinos al comparar con estudio previo	57
<b>Figura 49.</b> RMN control post-extracción en iguales secuencias, cortes coronales, donde se observa hiperintensidad de señal a nivel de	

los tejidos blandos correspondiente a remanente de cuerpos extraños, posterior a la extracción con cánula, existe mayor remanente en el animal que fue infiltrado por Metacorp y Silicona Líquida	58
<b>Figura 50.</b> Hígado. Hialucorp al mes post-infiltración.	58
<b>Figura 51.</b> Corazón. Metacorp al mes post-infiltración. Nótese las fibras miocárdicas ligeramente separadas que indican signo discreto de sobrecarga	59
<b>Figura 52.</b> Corazón. Silicona líquida al mes post-infiltración. Obsérvese fibras miocárdicas ligeramente separadas que indican signo de sobrecarga	59
<b>Figura 53.</b> Piel. Aspecto del sitio de infiltración al mes post-infiltración de aceite vegetal. Nótese la pérdida de tejido por un proceso de necrosis instaurado	60
<b>Figura 54.</b> Piel. Imagen ampliada del aspecto del sitio de infiltración al mes post-infiltración de aceite vegetal. Nótese el aspecto y la pérdida de tejido por un proceso de necrosis instaurado. Ver Tabla 4.	60
<b>Figura 55.</b> Piel. Aceite vegetal al mes post-infiltración. Presencia de absceso señalado por la flecha en compañía de necrosis grasa	61
<b>Figura 56.</b> Piel. Aceite vegetal al mes post-infiltración. Magnificación de la lámina para apreciar la necrosis de la grasa	62
<b>Figura 57.</b> Piel. Aceite vegetal al mes post-infiltración.	62
<b>Figura 58.</b> Hígado. Aceite vegetal al mes post-infiltración. Se aprecia dilatación de vena central y de sinusoides hepáticos	63
<b>Figura 59.</b> Sustancias a los 3 meses post-infiltración. RMN en secuencias 3D volumétricas a color, cortes coronales, donde se observa imágenes de artefacto a nivel de los tejidos blandos correspondiente a la presencia de cuerpos extraños, con un patrón de mayor distribución de las sustancias Hialucorp,	

Metacorp y Silicona Líquida en tejidos vecinos al comparar con estudio previo	64
<b>Figura 60.</b> RMN control post-extracción. En secuencias 3D volumétricas a color, cortes coronales, donde se observa prácticamente el mismo patrón de distribución de las sustancias	64
<b>Figura 61.</b> Bazo. Hialucorp a los 3 meses post-infiltración. Órgano congestionado atrapando posible material inorgánico. Presencia de hemosiderófagos y megacariocitos acompañados de hemorragia (eritrocitos en la pulpa roja)	65
<b>Figura 62.</b> Bazo. Metacorp a los 3 meses post-infiltración. Hiperplasia de la pulpa blanca señalada con la flecha y congestión importante de la pulpa roja (escasa hemólisis)	65
<b>Figura 63.</b> Bazo. Metacorp a los 3 meses post-infiltración. Pulpa roja con presencia de megacariocitos señalados	66
<b>Figura 64.</b> Bazo. Silicona Líquida a los 3 meses post-infiltración. Múltiples hemosiderófagos en la pulpa blanca esplénica	66
<b>Figura 65.</b> Bazo. Silicona Líquida a los 3 meses post-infiltración.	67
<b>Figura 66.</b> Bazo. Silicona Líquida a los 3 meses post-infiltración. Múltiples hemosiderófagos en contexto de una hemólisis	67
<b>Figura 67.</b> Bazo. Aceite vegetal a los 3 meses post-infiltración. Múltiples hemosiderófagos en la pulpa roja esplénica, en el contexto de un proceso de hemólisis inducido	68
<b>Figura 68.</b> Bazo. Aceite vegetal a los 3 meses post-infiltración. Múltiples hemosiderófagos, este proceso puede haber sido inducido por la sustancia	68
<b>Figura 69 y 70.</b> Bazo. Aceite vegetal a los 3 meses post-infiltración. La lámina muestra Célula gigante multinucleada tratando de fagocitar la sustancia con su respectiva magnificación	69
<b>Figura 71.</b> Bazo. Aceite vegetal a los 3 meses post-infiltración. Múltiples megacariocitos	69

- Figura 72.** Bazo. Aceite vegetal a los 3 meses post-infiltración. Hiperplasia de la pulpa blanca con folículos prominentes que manifiestan reacción humoral exaltada de Tipo Linfocitos B 70
- Figura 73.** Fotografía de restos de biopolímeros resecados al Semigrupo 4 (3 meses post-infiltración). En su orden de izquierda a derecha: Hialucorp, Metacorp, Silicona líquida y Aceite vegetal 70
- Figura 74.** Sustancias a los 6 meses es post-infiltración. RMN en secuencias 3D volumétricas a color, cortes coronales, donde se observa imágenes de artefacto a nivel de los tejidos blandos correspondiente a la presencia de cuerpos extraños, con un patrón de mayor distribución de las sustancias Hialucorp, Metracorp y Silicona Líquida en tejidos vecinos 71
- Figura 75.** RMN control post-extracción. En secuencias 3D volumétricas a color, cortes coronales, donde se observa prácticamente el mismo patrón de distribución de las sustancias 72
- Figura 76.** Cerebro. Hialucorp a los 6 meses post-infiltración. Se observa aumento de espacios de virchow-robin sugestivos de edema 72
- Figura 77.** Pulmón. Hialucorp a los 6 meses post-infiltración. Presencia de dos bronquiolos propiamente dichos y entre ellos tejido linfoide con presencia de macrófagos fagocitando material extraño particulado 73
- Figura 78.** Pulmón. Hialucorp a los 6 meses post-infiltración. Magnificación de la imagen anterior donde se aprecia reacción tipo granuloma y linfocitos que rodean el espacio 73
- Figura 79.** Pulmón. Hialucorp a los 6 meses post-infiltración. Se logra distinguir material birrefringente por material extraño en los espacios dentro del los agregados linfocitarios 74
- Figura 80.** Pulmón. Hialucorp a los 6 meses post-infiltración. 74
- Figura 81.** Cerebro. Metacorp a los 6 meses post-infiltración. Se aprecia aumento de espacios de virchow-robin sugestivos de edema 75

<b>Figura 82.</b> Piel. Fallecimiento de un animal con presencia de siliconoma extruido a un mes para cumplirse 6 meses post-infiltración de silicona líquida. Ver Tabla 4.	76
<b>Figura 83.</b> Piel. Silicona líquida a los 5 meses post-infiltración. Animal fallecido. Presencia de colonias bacterianas en la dermis papilar	78
<b>Figura 84.</b> Piel. Silicona líquida a los 5 meses post-infiltración. Animal fallecido. Múltiples colonias bacterianas con presencia de polimorfonucleares	78
<b>Figura 85.</b> Aspecto general del animal. Fallecimiento post-infiltración de aceite vegetal cumplidos 4 meses Ver Tabla 6.	79
<b>Figura 86.</b> Pulmón. Aceite vegetal a los 4 meses post-infiltración.	80
<b>Figura 87 Y 88.</b> Pulmón. Aceite vegetal a los 4 meses post-infiltración.	81

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecimientos especiales al Bioterio de la Universidad Industrial de Santander – UIS, principalmente a su técnico de soporte académico Jesús María Rodríguez Hernández por su significativo aporte en la orientación durante esta investigación; a González Flórez Radiología Especializada en cabeza del Dr. Joaquín Fernando González Gómez y en general al servicio de Radiología del Hospital Universitario de Santander por poner a nuestro servicio sus conocimientos y facilitarnos los equipos de Resonancia Magnética Nuclear; al Dr. Julio César Mantilla Hernández médico especialista en patología y profesor de la Universidad Industrial de Santander por compartir con nosotros su gran experiencia y conocimiento.

## RESUMEN

**TÍTULO:** EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA APLICACIÓN, ABSORCIÓN Y DEPÓSITO DE BIOPOLÍMEROS EN ROEDORES (ALOGENOSIS IATROGÉNICA)\*

**AUTOR:** LUIS FELIPE GONZÁLEZ CASTRO\*\*

**Palabras clave:** Biopolímeros, Roedores, Alogenosis Iatrogénica

**Introducción:** Teniendo un conocimiento más preciso acerca de la aloegenosis iatrogénica será más sencillo discutirla, prevenirla, protocolizar su manejo, disminuir costos al sistema de salud y lograr reincorporar al paciente a su vida habitual y cotidiana. **Objetivo:** Describir los efectos en roedores de la infiltración de algunos biopolímeros y la respuesta de su organismo a este tipo de sustancias, realizando una correlación clínica, radiológica e histopatológica. **Metodología:** Se realizó un completo trabajo de investigación dividido en dos fases; Fase 1: Análisis infrarrojo del Hialucorp, Metacorp y Silicona Líquida en el marco de la aloegenosis iatrogénica y Fase 2: Evaluación de los efectos de la aplicación, absorción y depósito de biopolímeros en roedores. **Resultados:** Las sustancias estudiadas mostraron importantes hallazgos de forma detallada e individual. **Conclusiones:** Por primera vez, empleando modelos biológicos sanos como sujetos de experimentación, hemos logrado demostrar el compromiso multiorgánico, tóxico, inmunológico, temprano, variable, progresivo y fatal que pueden desencadenar la infiltración de algunas sustancias. Pudimos reproducir los efectos patológicos de la infiltración de las sustancias comúnmente causantes de aloegenosis iatrogénica, estandarizando la secuencia de los eventos clínicos, imageneológicos e histopatológicos, lo que se constituirá en una herramienta valiosa para el diagnóstico y mejor entendimiento de esta entidad.

---

\*Trabajo de grado

\*\* Universidad Industrial De Santander, Facultad De Medicina, Escuela De Medicina, Departamento De Cirugía, Especialización En Cirugía Plástica, Reconstructiva Y Estética. Director: MELÉNDEZ FLÓREZ, Héctor Julio. Médico y Cirujano Especialista en Anestesiología y Reanimación. Magister en Epidemiología Universidad Industrial de Santander, Profesor Universidad Industrial de Santander

## ABSTRACT

**TITLE:** EVALUATION OF THE EFFECTS OF THE APPLICATION, ABSORPTION AND DEPOSIT OF BIOPOLYMERS IN RODENTS (IATROGENIC ALOGENOSIS) \*

**AUTHOR:** LUIS FELIPE GONZÁLEZ CASTRO\*\*

**Keywords:** Biopolymers, Rodents, Iatrogenic Alogenosis

**Introduction:** Having a more precise knowledge about a iatrogenic alogenosis will be easier to discuss, to prevent; protocolize their management, reduce costs to the health system and manage to reincorporate the patient to his daily life. **Objective:** To describe the effects in rodents of the infiltration of some biopolymers and the response of their organism to this type of substances, making a clinical, radiological and histopathological correlation. **Methodology:** A complete research work was carried out in two phases: Infrared analysis of Hyalucorp, Metacorp and Liquid Silicone in the context of iatrogenic alogenosis (Phase 1) and the evaluation of the effects of the application, absorption and deposition of biopolymers in rodents (Phase 2). **Results:** The studied substances showed important findings in a detailed and individual way. **Conclusions:** For the first time, using healthy biological models as subjects of experimentation we have demonstrated the multiorganic, toxic, immunological, early, variable, progressive and fatal commitment that can trigger the infiltration of some substances. We were able to reproduce the pathological effects of the infiltration of the substances commonly causing iatrogenic alogenosis, standardizing the sequence of clinical, imageneologic and histopathological events, which will constitute a valuable tool for the diagnosis and treatment of this entity.

---

\*Degree Paper

\*\* Universidad Industrial De Santander, Facultad De Medicina, Escuela De Medicina, Departamento De Cirugía, Especialización En Cirugía Plástica, Reconstructiva Y Estética. Director: MELÉNDEZ FLÓREZ, Héctor Julio. Médico y Cirujano Especialista en Anestesiología y Reanimación. Magister en Epidemiología Universidad Industrial de Santander, Profesor Universidad Industrial de Santander

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha acuñado el término “alogenosis iatrogénica”, como consecuencia de las múltiples complicaciones derivadas de la administración de sustancias para rellenos corporales. Dicho término procede de la administración de sustancias extrañas al organismo (alógenas) que es causada por las personas que las inyectan con una indicación incorrecta (iatrogénica) (1). Estas sustancias pueden provocar tanto lesiones locales como lesiones sistémicas de gran impacto, lesiones irreversibles e incluso la muerte (2).

Los biopolímeros y demás sustancias que se comercializan tales como ácido hialurónico adulterado, colágeno adulterado, aceites vegetales o minerales, silicona, entre otros, son usados como rellenos corporales de mamas, glúteos, surco nasolabial, arrugas, cicatrices de acné, donde en muchos casos generan efectos colaterales que comprometen considerablemente la salud de las personas que las reciben, encontrándose múltiples reportes de las complicaciones derivadas del uso de estas sustancias (1, 2, 3,12). En la práctica clínica, de manera frecuente el cirujano plástico se ve enfrentado a casos de pacientes que han sido llevadas a procedimientos de aplicación de biopolímeros, con complicaciones derivadas del uso de los mismos, que pueden poner en riesgo sus vidas. Complicaciones tales como necrosis, infección, trombo embolismo pulmonar (TEP), encapsulamiento, enfermedades reumáticas e inclusive la muerte, ponen en entredicho la seguridad clínica del uso de este tipo de productos.

Neligan, Coiffman, Haddad-Tame y diversos autores manifiestan que todos los rellenos pueden desencadenar efectos secundarios. Dentro de las complicaciones con mayor frecuencia se encuentran: Protuberancias, depresiones e irregularidades, dolor, equimosis ó hematoma e infección (4). Los rellenos con ácido hialurónico tienen incidencia de reacciones alérgicas de aproximadamente 1

en 3000, mientras que el colágeno bovino se ha asociado con graves reacciones alérgicas locales ó regionales que pueden convertirse en crónicas y de difícil tratamiento con una incidencia del 1-3% (5,14, 18).

Cabe resaltar que las reacciones alérgicas pueden dar lugar a cicatrices a largo plazo (20).

También se describe que con el ácido láctico e hidroxapatita de calcio, se pueden desarrollar nódulos o pápulas inflamatorias, asociadas principalmente con la inyección superficial, acompañados de decoloración de la piel. Las complicaciones con hidroxapatita de calcio se producen con mayor frecuencia en los labios, donde puede haber tempranamente la aparición de infección de hasta el 10 al 20% de los pacientes. Los abscesos estériles y las telangiectasias son otras reacciones que pueden aparecer en fases tempranas.

En el estudio de 342 pacientes realizado por el Doctor Felipe Coiffman (investigación que hasta la fecha es la más completa y que cuenta con mayor número de pacientes estudiados con este problema en Colombia) se encontraron los siguientes resultados: Un 97% de los pacientes fueron de género femenino; todos los pacientes se mostraron satisfechos inmediatamente terminada la infiltración de la sustancia y sólo se quejaron de “ligeras molestias”; el período de latencia de los signos y síntomas varió entre unas horas y 25 años; un 95% de los pacientes no supo que le inyectaron; dos pacientes, ambas con serias deformidades faciales y corporales, terminaron en suicidio después de un largo período de depresión; uno de cada cinco pacientes complicados requirió tratamiento psiquiátrico. Los signos locales de aparición más comunes fueron: Inflamación, irregularidades, edema, eritema, cicatrices queloides, hiper o hipopigmentaciones, ulceraciones, endurecimiento, necrosis, esclerosis, fibrosis, desplazamiento por gravedad de la sustancia, infección y fístulas. Los signos generales más comunes fueron: Dolor, fiebre, decaimiento, dolores articulares,

somnolencia, malestar general y depresión. No se encontró exacerbación de enfermedades latentes como dermatomiositis o esclerodermia (1).

En cuanto al manejo de la alopecia todavía no hay consenso a la hora de decidir qué tipo de intervención se debe realizar. Los pacientes deben entender las indicaciones, la técnica, ventajas, desventajas y los riesgos inherentes de cada procedimiento. Además debe conocer los costos financieros y el tiempo de recuperación (6, 13,15).

Estudios que han investigado bajo pruebas en laboratorio con espectroscopia infrarroja a los productos como el Hialucorp, Metacorp y Silicona Líquida han obtenido análisis de sus composiciones que no son similares a lo descrito en las etiquetas comerciales, y más preocupante aún, tampoco con la descripción de su contenido en los registros sanitarios para su comercialización (7).

La literatura mundial se carece de estudios donde se compruebe juiciosamente la bioseguridad clínica de la administración de biopolímeros en seres humanos; son pobres los estudios realizados de bioequivalencia o de seguridad de las moléculas usadas para rellenos corporales y no existe referencia de análisis de comportamiento de estas sustancias en modelos animales.

## **1. CONSIDERACIONES GENERALES**

Las complicaciones clínicas en humanos derivadas del uso de estas sustancias han sido de dominio público y han generado impacto en la comunidad en general. Existen múltiples reportes de este tipo de eventos (1, 2, 3,16, 17) y sus complicaciones.

Por otra parte, llama la atención la gran diferencia económica entre los productos originales con marca registrada y los usados en sitios clandestinos con procedencia dudosa para realizar rellenos corporales.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó búsqueda sistematizada de la literatura en las bases de datos PubMed, Scientific Library (Scielo), Ebsco, ProQuest y Ovid. Se usaron los descriptores DeCS y MeSH “Evaluación de los efectos de la aplicación de biopolímeros en animales de experimentación, roedores”. Los criterios de inclusión que se tuvieron en cuenta fueron artículos publicados en el período de 2000 a 2016, escogiendo aquellos que permitieran evidenciar algún tipo de investigación, análisis, resumen o descripción de estudios pero fueron nulas las coincidencias. Se identificaron 10 artículos generales de revisión que comentan el uso de biopolímeros sólo en humanos. Prácticamente todos los estudios son descriptivos y parten de un modelo enfermo; no obstante en humanos existen pocos ó casi ningún estudio de investigación juicioso y detallado; ningún estudio fue encontrado para animales. Las sustancias más mencionadas fueron Hialucorp, Metacorp, Silicona Líquida y Aceite Vegetal. Se emprendió la búsqueda de las sustancias con el fin de someterlas a estudio pero la adquisición de la mayoría de estos productos resultó ser difícil y costoso; en especial el Hialucorp y Metacorp que fueron localizadas en algunos centros de estética en las ciudades Colombianas de Medellín y Cali respectivamente. Llamó la atención que en el caso del Hialucorp y Metacorp encontramos que en algunas presentaciones los frascos variaban de etiqueta o no la tenían y optamos por adquirir sólo presentaciones contramarcadas. **Figuras 1, 2, 3 y 4.**



**Figura 1.** Hialucorp



**Figura 2.** Metacorp



**Figura 3.** Silicona Líquida



**Figura 4.** Aceite Vegetal

Se emprendió la primera Fase I de nuestro estudio llamada análisis infrarrojo del Hialucorp, Metacorp y Silicona Líquida en el marco de la aloigenosis iatrogénica y se continuó con la Fase II en colaboración con el Bioterio de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander ubicada en la Ciudad de Bucaramanga - Colombia.

Nuestro estudio de Tipo experimental Fase II de Modelo Animal utilizó la siguiente población de referencia: Ratas Hembras - Tipo Wistar - Línea Albina - (Rata Wistar - Organismo modelo en estudios de investigación a nivel mundial). Animales del Laboratorio criados y bajo la supervisión y cuidado del Bioterio de la Universidad Industrial de Santander (UIS) (8) **Figura 5 y 6**. Es importante aclarar que dicho Bioterio cuenta con el manejo de protocolos avalados por la normatividad vigente favoreciendo el desarrollo de resultados experimentales.

#### **Criterios de inclusión y exclusión.**

- Criterios de inclusión:
  - Rata Tipo Wistar Línea Albina
  - Ratas Hembras de 3 meses de edad (Adulta Joven)
  - Homogenización de la muestra en un intervalo cercano de peso (ej: 200-300gr). Peso que es alcanzado sobre los 3 meses de edad
    - o Ratas no intervenidas previamente o Ratas sanas
- Criterios de exclusión:
  - Ratas, ratones o animales de otras especies (ej: ratones de las cepas Balbc y C57bl, ratas de la cepa Sprague Dawley)
  - Ratas que previamente hayan sido modelo de otros estudios
  - Ratas enfermas



**Figura 5.** Nótese en este espécimen la presencia de pequeñas protuberancias a lado y lado del abdomen que corresponden a pezones característica fenotípica de las hembras



**Figura 6.** Orificio vaginal justo detrás de la uretra, no presencia de testículos y distancia corta entre vagina y ano característica fenotípica de las hembras.

## 2.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Siguiendo las recomendaciones para estudios en animales proporcionadas por parte de los expertos del Bioterio de la Universidad Industrial de Santander, se incluyó un número de 20 especímenes (ratas); cantidad que se considera significativa, apropiada y de fácil disponibilidad; dividiéndose en 4 grupos de estudio de 5 ratas cada uno por cada sustancia a evaluar. Los animales se extrajeron del Bioterio mediante aleatorización y se utilizó el programa EPIDAD versión 3.1.

## 2.2 ASIGNACIÓN DE LAS INTERVENCIONES

De igual forma, la asignación a cada grupo de estudio se realizó de manera aleatoria mediante el mismo programa. Se realizó estandarización de la intervención para toda la población animal sin excepción teniendo en cuenta que la infiltración se hizo en un plano subdérmico en el mismo lugar anatómico (tercio proximal de muslo derecho).

Planteamos dos maneras para estandarización de la intervención. La primera tuvo en cuenta que en el momento de la infiltración se lograra un cambio en el contorno y en la apariencia macroscópica del tejido (aparición de tumefacción, abultamiento), simulando una sesión real de relleno. **Figuras 7 y 8.**



**Figura 7.** Infiltración de Aceite Vegetal



**Figura 8.** Obsérvese la apariencia macroscópica del tejido, aparición de tumefacción, y abultamiento luego de la Infiltración de la sustancia

La segunda condición que planteamos para estandarizar la intervención fue tener en cuenta la dosis de la sustancia a infiltrar por unidades calculadas en centímetros cúbicos ó mililitros guardando la proporción del peso del animal en gramos **Ver Figura 9**, y haciendo una conversación matemática comparada a los seres humanos, donde en las pacientes en una sesión de relleno les logran infiltrar en su zona glútea, volúmenes de hasta 1000cc ó más de la sustancia **Ver Tabla 1**.



**Figura 9:** Pesaje del animal.

**Tabla 1.** Pesaje del animal.

<b>Peso (Gramos)</b>	<b>Dosis (Centímetros Cúbicos)</b>
200-249	5
250-300	7

## 2.3 SEGUIMIENTO DE LA INTERVENCIÓN Y RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

La crianza de los animales fue a cargo únicamente y exclusivamente por el Programa de Bioterio de la Universidad Industrial de Santander según sus protocolos internos.

El estudio se desarrolló básicamente por tiempos llamados “fases”; para su mayor comprensión:

En la Fase I, estudiamos junto con expertos en el Área Química de la Universidad Industrial de Santander las propiedades Físico-Químicas del Hialucorp, Metacorp, Silicona Líquida y Aceite Vegetal que se comercializan para fines estéticos en Colombia. (Artículo científico publicado Revista de la Sociedad Colombiana de Cirugía Plástica Volumen 23, número 1 en Junio de 2017).

En la Fase II, aleatorizamos 20 ratas dividiéndolas en cuatro Grupos de estudio (un Grupo por cada sustancia) y 5 Semigrupos para diferenciar las intervenciones a lo largo del tiempo. El Grupo Uno se llamó Hialucorp, el Grupo Dos se llamó Metacorp, el Grupo Tres Silicona Líquida y el Grupo Cuatro Aceite Vegetal **Flujograma 1.**

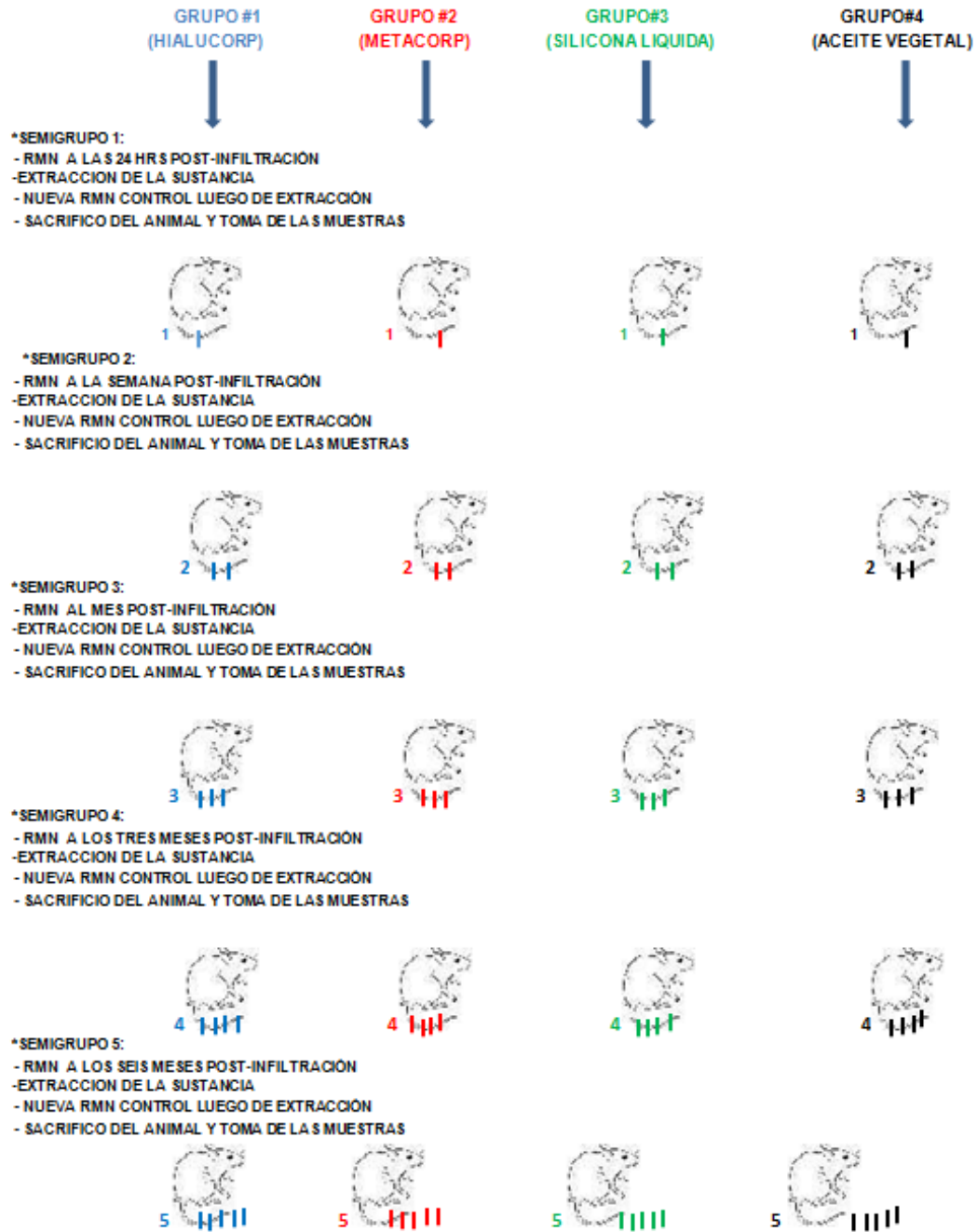
A cada Grupo se les asignó un color con marcas de tinta indeleble sobre la cola del animal para su diferenciación (Azul, Rojo, Verde y Negro respectivamente); y con protocolo de manejo anestésico **Figura 10** se infiltró el biopolímero correspondiente a todas las cohortes en un momento llamado cero, escogiendo para el inicio del estudio una de cada color para la formación de Semigrupos y empezando por las marcadas con un sólo anillo; así sucesivamente en orden ascendente; de tal forma, que en el Semigrupo número 1 existieron cuatro

animales cada una con un biopolímero diferente y un solo anillo sobre la cola; en su orden Azul, Rojo, Verde y Negro; para los Semigrupo número 2, 3, 4 y 5 constó la misma disposición sólo que eran referenciadas por Dos anillos, Tres anillos, Cuatro anillos y Cinco anillos sobre la cola **Ver Flujograma 1 y Figura 11.**



**Figura 10.** Aplicación intraperitoneal del protocolo de manejo anestésico Ketamina y Xylazina para infiltración de toda la cohorte

**Flujograma 1. División de Grupos y Semigrupos del animal de experimentación con sus correspondientes intervenciones a lo largo del tiempo**





**Figura 11.** Sujeción de los animales para marcación con marcadores de tinta indeleble

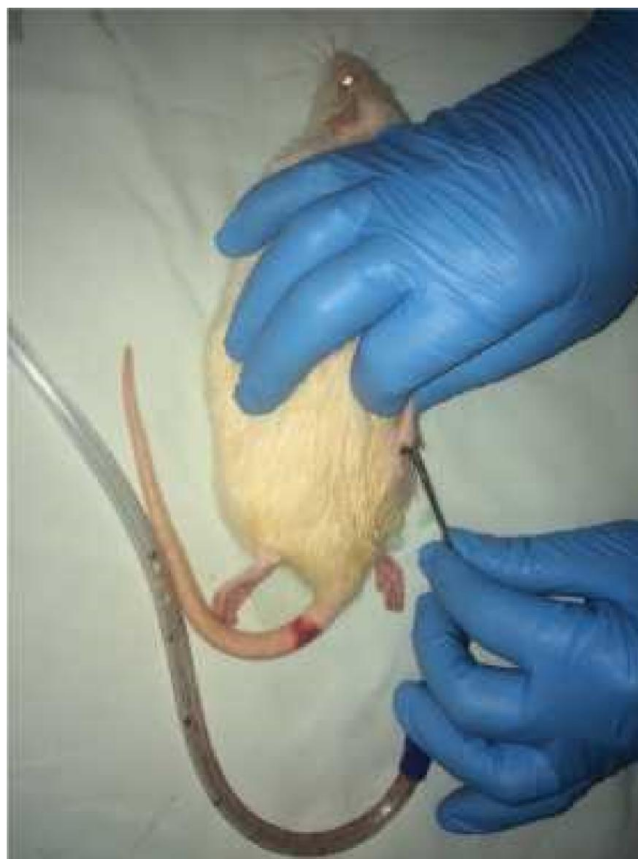
A lo largo de todo el estudio se evaluó y describió la aparición de signos y síntomas tales como: Dolor, edema, rubor, prurito, calor, necrosis, muerte y otros efectos secundarios. Posteriormente, con la colaboración de expertos en Radiología del Hospital Universitario de Santander se hicieron bajo anestesia (tomado del protocolo de manejo anestésico en ratas de experimentación del Bioterio de la Universidad Industrial de Santander, Ketamina 40-87mg/kg y Xylazina 5-13 mg/kg) (8,21) estudios de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) a cada una de las ratas de cada uno de los grupos: A las primeras ratas de cada grupo ó denominadas Semigrupo #1 se le realizó este estudio a las 24 horas post-infiltración; a las segundas ratas ó denominadas Semigrupo #2 se les realizó dicha RMN a la semana; a la terceras ratas ó Semigrupo #3 al mes; a las ratas denominadas Semigrupo #4 a los 3 meses y a las últimas ratas ó denominadas Semigrupo #5 a los 6 meses post-infiltración **Figuras 12 y 13**. El objetivo de este

estudio radiológico fue dilucidar la localización anatómica, el comportamiento local de la sustancia y sus características imageneológicas.



**Figura 12 y 13.** Semigrupos entrando al equipo de Resonancia Magnética Nuclear. (Figura 12 de izquierda a derecha Hialucorp, Metacorp, Silicona Líquida y Aceite Vegetal).

Cabe resaltar que usando la misma secuencia y en los mismos períodos de tiempo inmediatamente después que se realizara dicha RMN (19) a cada semigrupo; se procedió a la extracción de la sustancia a cada uno de los animales utilizando la técnica convencional de Succión **Figura 14**.



**Figura 14.** Extracción de Metacorp con técnica convencional de succión

A su vez e igualmente luego de dichas extracciones se tomó una nueva RMN buscando la presencia o no de remanentes de las sustancias infiltradas. De esta manera se completó el estudio con imágenes a los 20 animales.

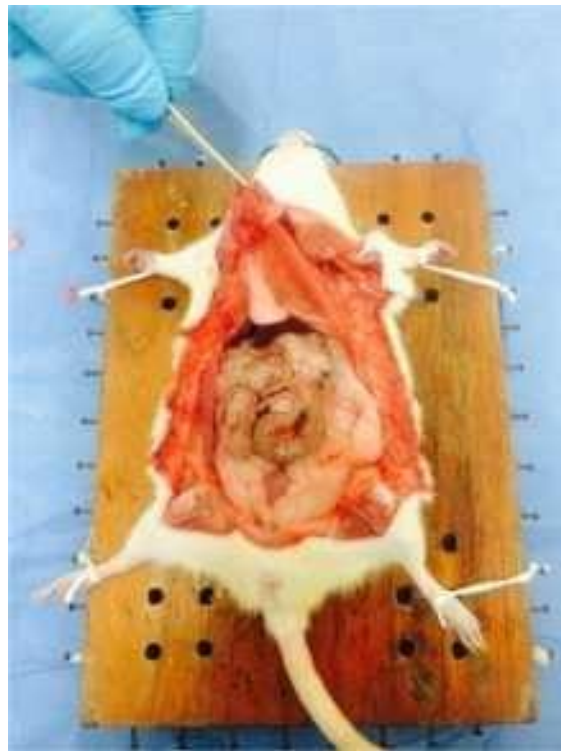
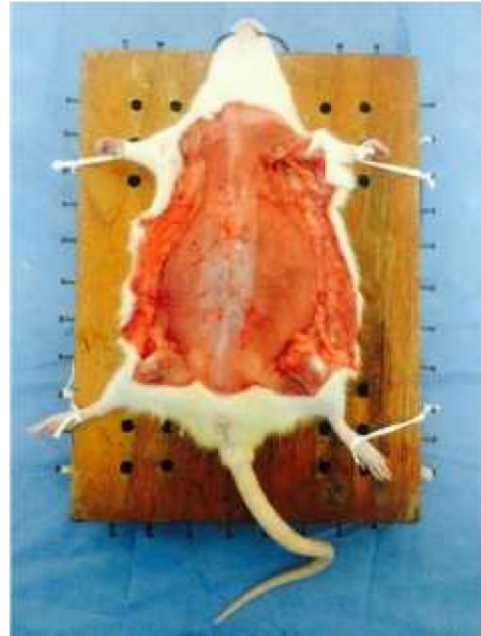
Cada vez que se completó este ciclo en cada uno de los Semigrupos se procedió bajo sedación a la correspondiente toma de muestra local para patología (muestras de tejido del sitio local de la infiltración) y posteriormente se realizó el

sacrificio del animal con protocolo de eutanasia en cámara de CO<sub>2</sub> enviando cortes de tejidos para estudios patológicos (para tal fin se siguieron los protocolos de necropsia que se implementan en Bioterios para este tipo de estudios) (8); los cortes histopatológicos y de órganos vitales a considerar fueron: Piel, Cerebro, Corazón, Pulmón, Hígado, Bazo y Riñón. Con el uso del protocolo de eutanasia se mitigó cualquier tipo de dolor ó sufrimiento del animal. **Figuras 15, 16, 17, 18, 19 y 20.**

El estudio en los órganos vitales del animal se contempla buscando la posibilidad de daño a órgano blanco o aparición de insuficiencia cardiaca, neumonitis, hepatitis, daño renal, tumorigénesis u otro cambio relacionado.



**Figura 15.** Protocolo de eutanasia en cámara de CO<sub>2</sub>



**Figura 16, 17 y 18.** Disección anatómica en el animal de experimentación



**Figura 19.** En su orden descendente, cerebro, corazón, pulmones, hígado, bazo y riñones



**Figura 20.** Rotulado de muestras patológicas de de tejidos del Semigrupo número 1

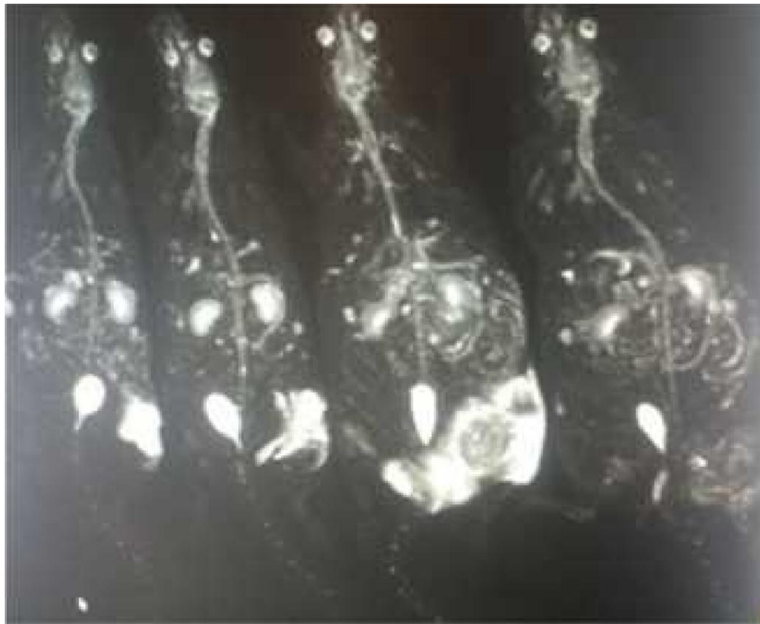
### **3. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este proyecto se realizó bajo los principios por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud según Resolución N. 008430 del 04 de Octubre de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, Título Número V de la Investigación Biomédica con Animales y de las buenas prácticas de laboratorio establecidos por la OECD (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico) (10, 11). El presente proyecto también fue igualmente presentado y aprobado por el Comité de Ética para la Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI UIS).

#### 4. RESULTADOS

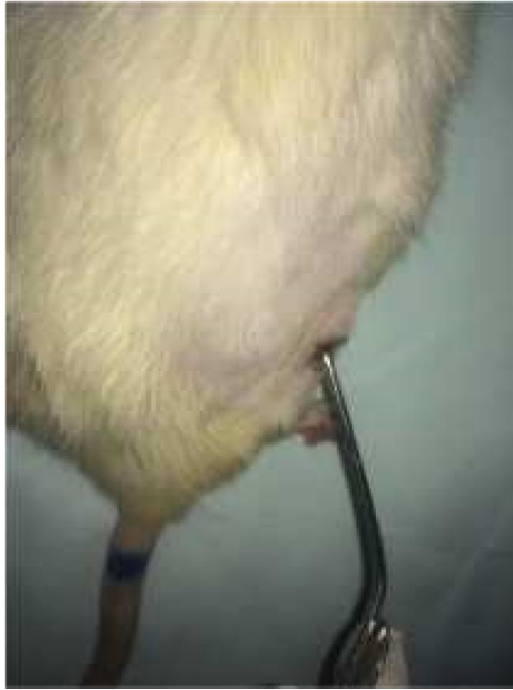
Para una mayor comprensión puntualizaremos por Semigrupos los resultados de nuestra investigación describiendo los hallazgos relevantes.

El Semigrupo número 1 está conformado por cuatro animales **Flujograma 1**, cada uno con una sustancia infiltrada referenciada con un color diferente. A los animales pertenecientes a este conjunto se les realizó bajo sedación RMN a las 24 hrs postinfiltración; posteriormente, extracción inmediata de la sustancia, una nueva Resonancia control **Figuras 21, 22 y 23** y se sacrificaron los animales en cámara de CO2 (protocolo de eutanasia) para toma de muestras histopatológicas con el objetivo de realizar su interpretación y análisis.

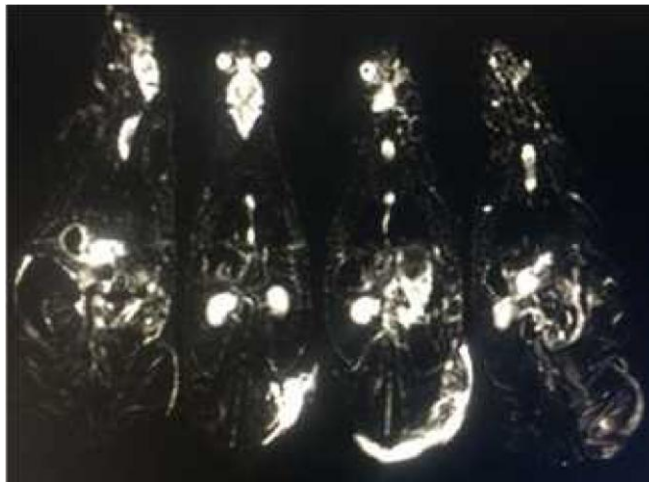


**Figura 21.** Siempre de izquierda a derecha: Hialucorp, Metacorp, Silicona Líquida y Aceite Vegetal. RMN 24 hrs post-infiltración en secuencias stir con sustracción en mip, cortes coronales, donde se observa hiperintensidad de señal a nivel de los

tejidos blandos correspondiente a la presencia de cuerpos extraños, observándose mayor cantidad de difusión en el animal que recibió silicona líquida

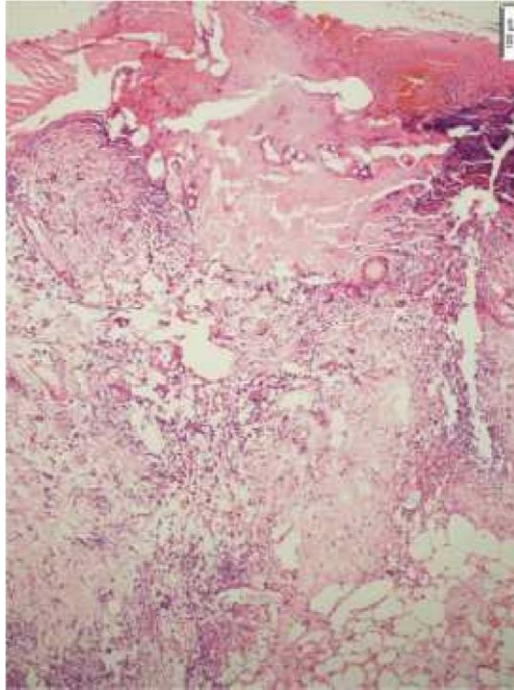


**Figura 22.** Extracción juiciosa en diferentes planos del biopolímero Hialucorp después de 24 hrs de infiltración por método convencional de succión

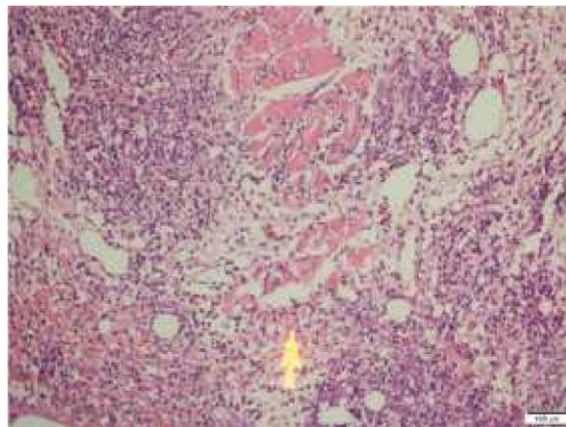


**Figura 23.** RMN control post-extracción en iguales secuencias, cortes coronales , donde se observa hiperintensidad de señal a nivel de los tejidos blandos

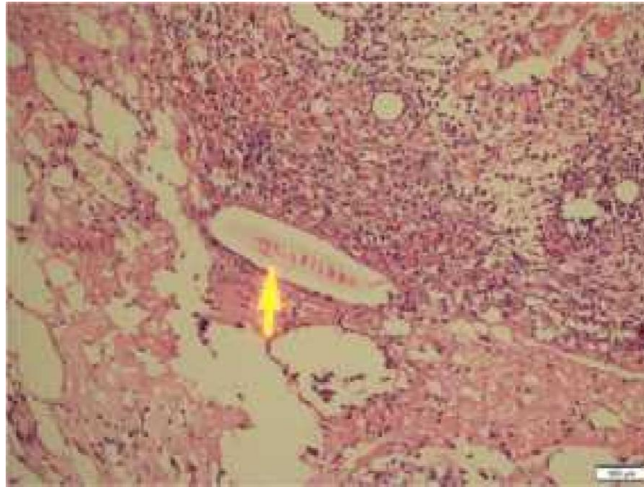
correspondiente a remanente de cuerpos extraños, posterior a la extracción con cánula, existe mayor remanente en el animal que fue infiltrado por silicona líquida



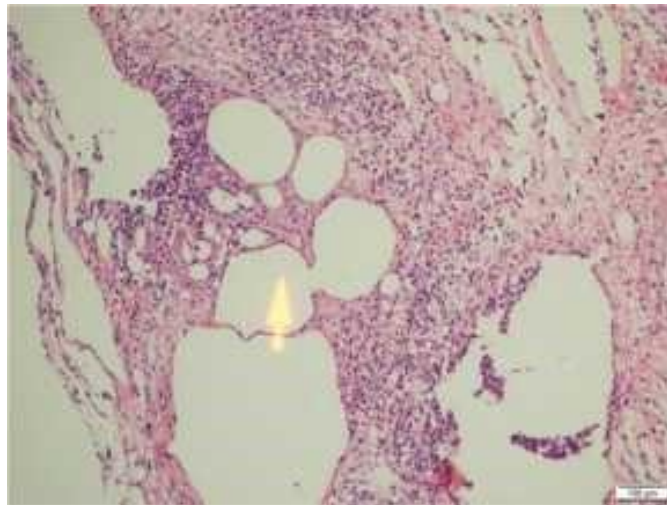
**Figura 24.** Piel. Hialucorp 24 hrs post-infiltración. Presencia de úlcera en sitio de punción asociado a importante infiltrado inflamatorio agudo



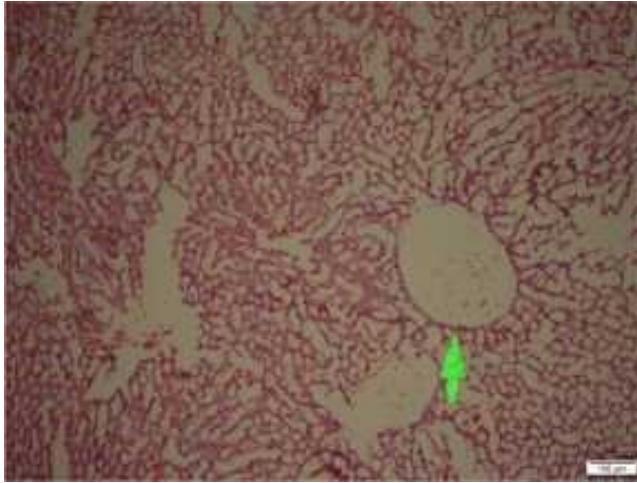
**Figura 25.** Piel. Hialucorp 24 hrs post-infiltración. Fibras rosadas señaladas con flecha que corresponden a músculo estriado necrosado (Miositis)



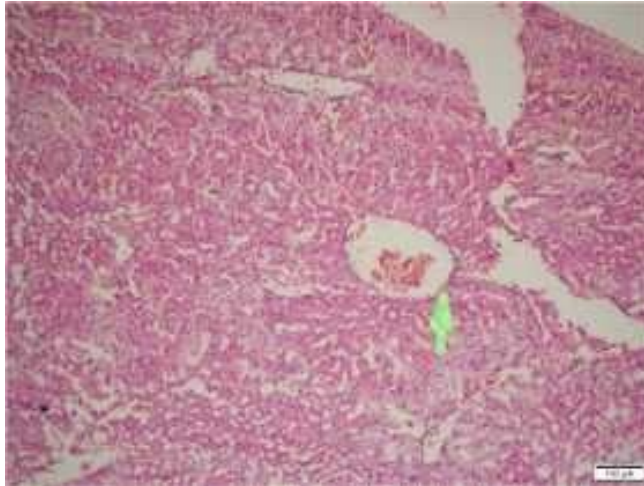
**Figura 26.** Piel. Hialucorp 24 hrs post-infiltración. Signos de infiltración a folículos pilosos



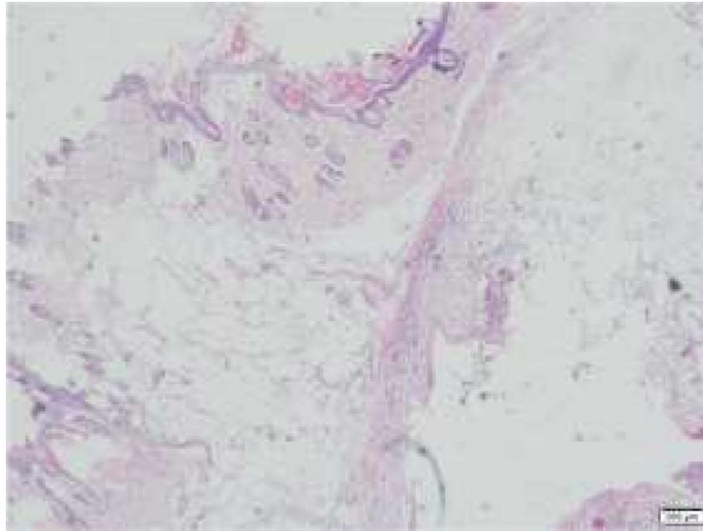
**Figura 27.** Piel. Hialucorp 24 hrs post-infiltración. Lobulillos grasos rotos (signo de panniculitis y tejido graso necrosado)



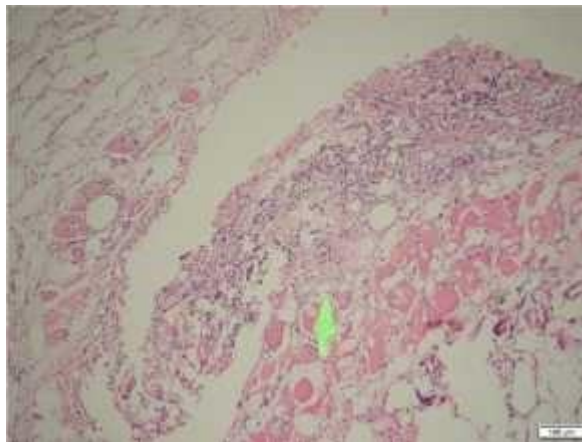
**Figura 28.** Hígado. Metacorp 24 hrs post-infiltración. Vena central y sinusoides hepáticos con dilatación por respuesta inflamatoria



**Figura 29.** Hígado. Silicona líquida 24 hrs post-infiltración. Vena central y sinusoides hepáticos con dilatación por respuesta inflamatoria



**Figura 30.** Piel. Aceite vegetal 24 hrs post-infiltración. Reacción inflamatoria que se extiende a la dermis reticular e hipodermis



**Figura 31.** Músculo estriado. Aceite vegetal 24 hrs Post-infiltración. Inflamación del tejido conectivo perimuscular (epimicio)

El Semigrupo número 2 está conformado por cuatro animales **Flujograma 1**, cada uno con una sustancia infiltrada referenciada con un color diferente. A los animales pertenecientes a este conjunto se les realizó bajo sedación RMN a la semana postinfiltración; posteriormente, extracción inmediata de la sustancia, una nueva Resonancia control **Figuras 34, 35 y 36** y se sacrificaron los animales en

cámara de CO2 (protocolo de eutanasia) para toma de muestras histopatológicas con el objetivo de realizar su interpretación y análisis.



**Figura 32.** Sustancias a la semana post-infiltración. RMN en mismas secuencias, cortes coronales, donde se observa hiperintensidad de señal a nivel de los tejidos blandos correspondiente a la presencia de cuerpos extraños, sin cambios significativos al comparar con estudio previo



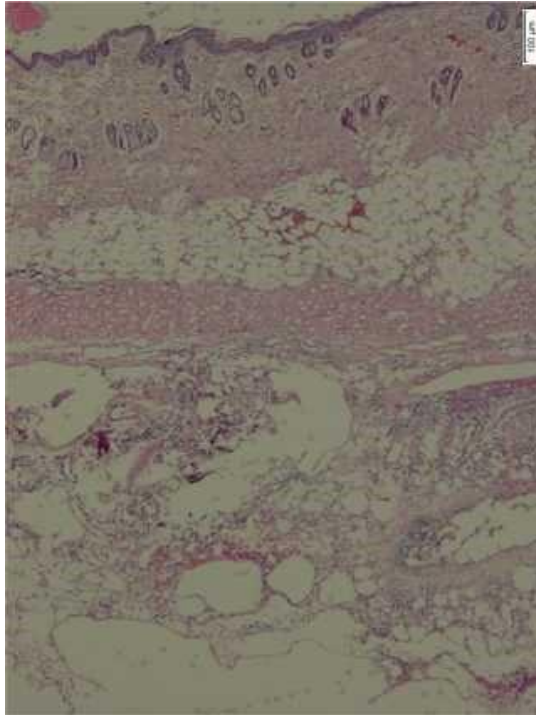
**Figura 33.** Extracción de sustancias al Semigrupo número 2 con técnica convencional de succión



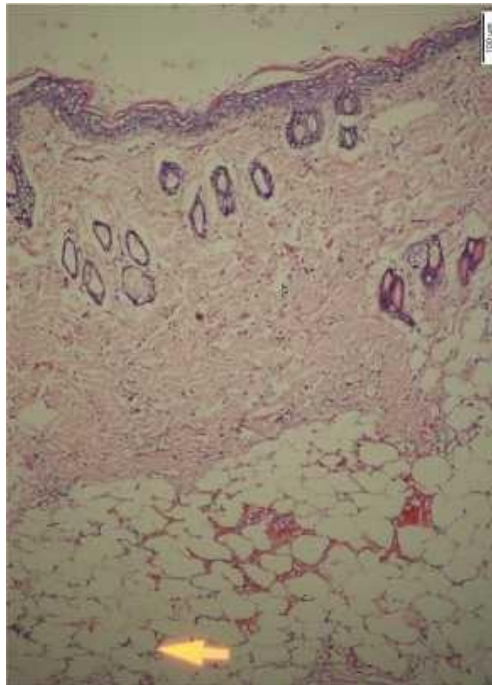
**Figura 34.** Extracción juiciosa en diferentes planos del biopolímero Hialucorp después de 1 semana de infiltración (Semigrupo número 2) por método convencional de succión



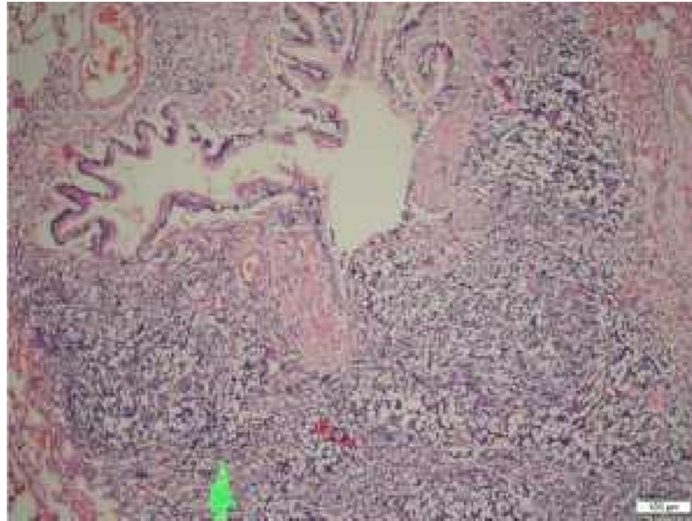
**Figura 35.** RMN control post-extracción, mismas secuencias, cortes coronales, donde se observa hiperintensidad de señal a nivel de los tejidos blandos correspondiente a la presencia de cuerpos extraños posterior a la extracción, hay mayor remanente en los animales que recibieron Metacorp y Silicona Líquida



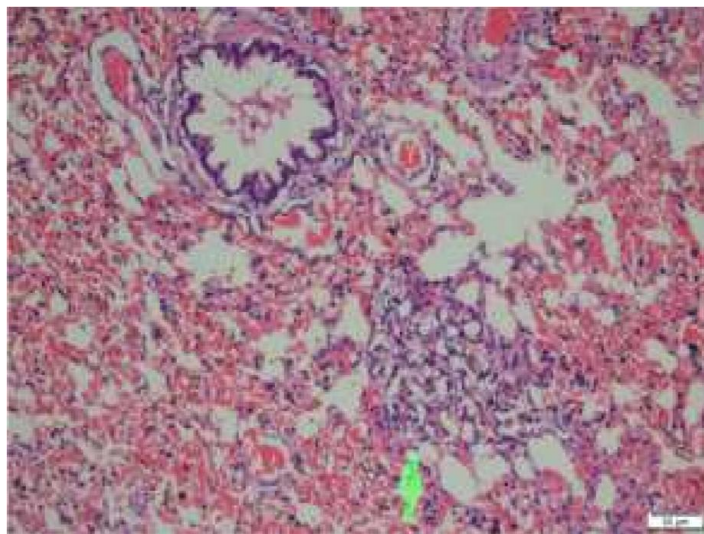
**Figura 36.** Piel. Hialucorp 1 semana post-infiltración. Plano del tejido celular subcutáneo ensanchado con reacción inflamatoria



**Figura 37.** Piel. Hialucorp 1 semana post-infiltración. La flecha señala lagunas de vasos linfáticos dilatados que pueden estar asociados a formación de linfedema



**Figura 38.** Pulmón. Metacorp a la semana post-infiltración. Reacción peribronquial linfocitaria importante



**Figura 39.** Pulmón. Metacorp a la semana post-infiltración.

MAGNIFICACIÓN DE REACCIÓN PERIBRONQUIAL LINFOCITARIA  
IMPORTANTE



**Figura 40.** Aspecto general del animal. Silicona líquida días previos para cumplirse la semana post-infiltración

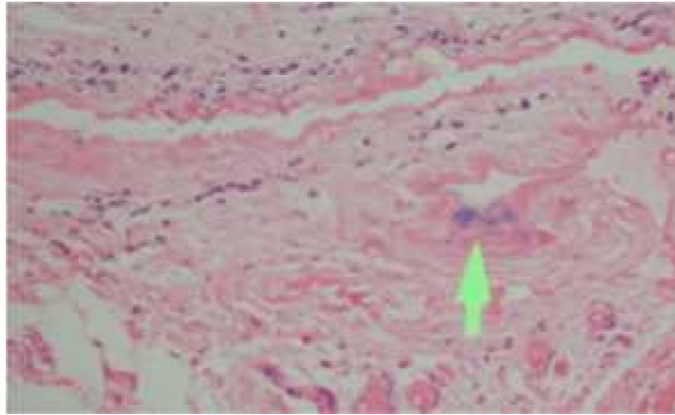
**(Animal fallece cumplida 1 semana post-infiltración). Ver Tabla 2.**



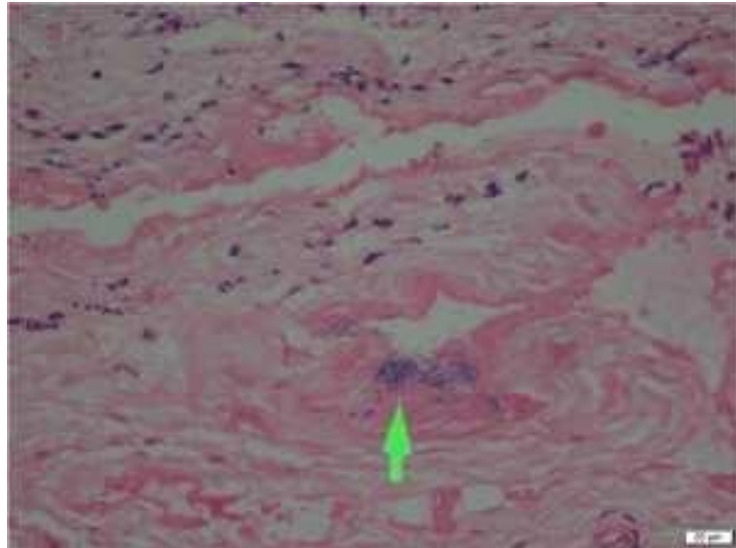
**Figura 41.** Piel. Silicona líquida a la semana post-infiltración. Necrosis de la piel, formación de costra de aspecto sucio con extrusión del material

**Tabla 2.** Descripción de los signos y síntomas que presentó un animal días previos a la semana post-infiltración de silicona líquida. Posterior fallecimiento del animal en este período de tiempo

Variable	Definición	Definición operativa	Medida, naturaleza y escala
<b>Dolor</b>	Experiencia sensorial y emocional desagradable que pueden experimentar los seres vivos que poseen sistema nervioso central.	Cambios físicos y de comportamiento en la rata en estudio: Este animal días previos a su fallecimiento presentó: Reducción de la ingesta de agua y alimento. Aislamiento. Rechinar de dientes. Actividad física reducida. Arqueamiento dorsal. Cromodacriorrea Pérdida de tono muscular. Deshidratación. Pérdida de peso Enrojecimiento o edema en la zona de inyección.	Nominal politómica.
<b>Necrosis</b>	Es la muerte de tejido corporal que ocurre por deficiencia en la irrigación sanguínea de los tejidos comprometidos, ya sea por lesión, radiación o sustancias químicas.	Cambios de apariencia, coloración de los tejidos: SI	Nominal politómica.
<b>Muerte</b>	Cese de las funciones fisiológicas que presiden el conjunto de la vida de los órganos de un ser.	SI	Nominal, dicotómica.



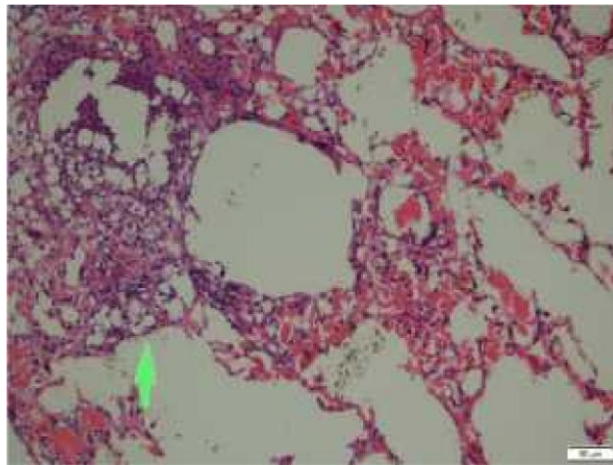
**Figura 42.** Piel. Silicona líquida a la semana post-infiltración. Colonias bacterianas en hipodermis en animal fallecido durante la investigación



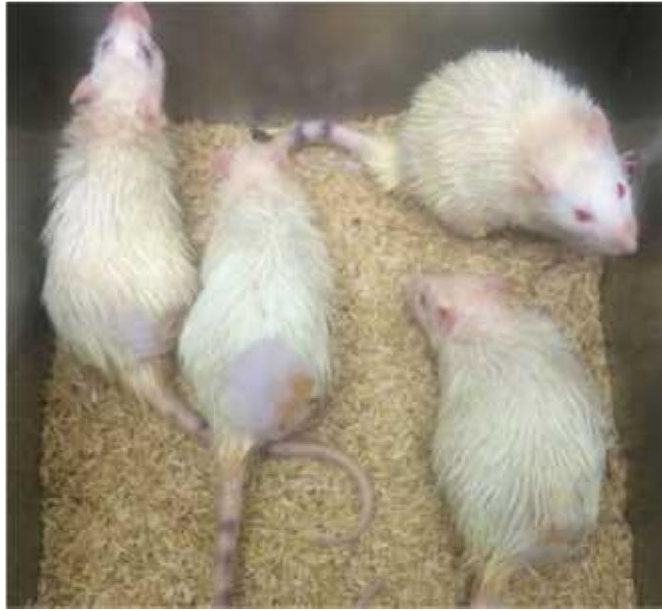
**Figura 43.** Piel. Silicona líquida a la semana post-infiltración. Magnificación de colonias bacterianas en hipodermis en animal fallecido durante la investigación



**Figura 44.** Disección de piel y TCS. Silicona líquida a la semana post-infiltración. Nótese las membranas de fibrina en el plano de la fascia muscular que rodeaban el sitio previo de infiltración



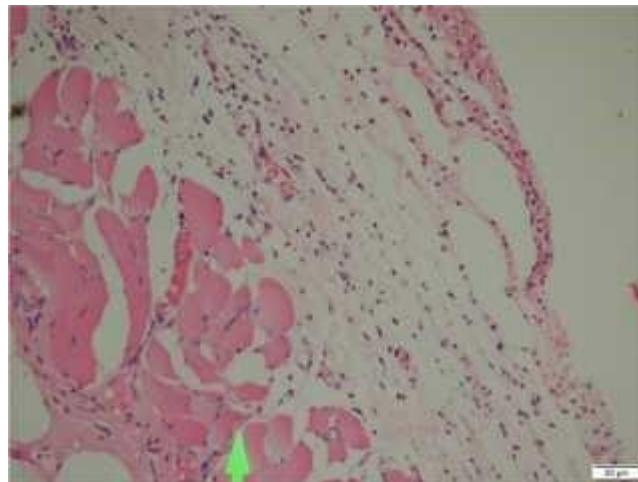
**Figura 45.** Pulmón. Silicona líquida a la semana post-infiltración. Bronconeumonía en el contexto de una posible sepsis. Demostración de diseminación hematológica a pulmón.



**Figura 46.** Aspecto general de los animales. Aceite vegetal a la semana post-infiltración. Ver Tabla 3

**Tabla 3.** Descripción de los signos y síntomas que presentaron los animales a la semana post-infiltración de aceite vegetal

Variable	Definición	Definición operativa	Medida, naturaleza y escala
<b>Dolor</b>	Experiencia sensorial y emocional desagradable que pueden experimentar los seres vivos que poseen sistema nervioso central.	Cambios físicos y de comportamiento en la rata en estudio: Estos animales a la semana postinfiltración de aceite vegetal presentaron: Actividad física aumentada. Pelaje descuidado. Aumento del tono muscular.	Nominal politómica.
<b>Calor</b>	Aumento de la temperatura corporal expresado en hiperhidrosis, sudoración. Se debe a la vasodilatación y al incremento del consumo local de oxígeno.	SI	Nominal.

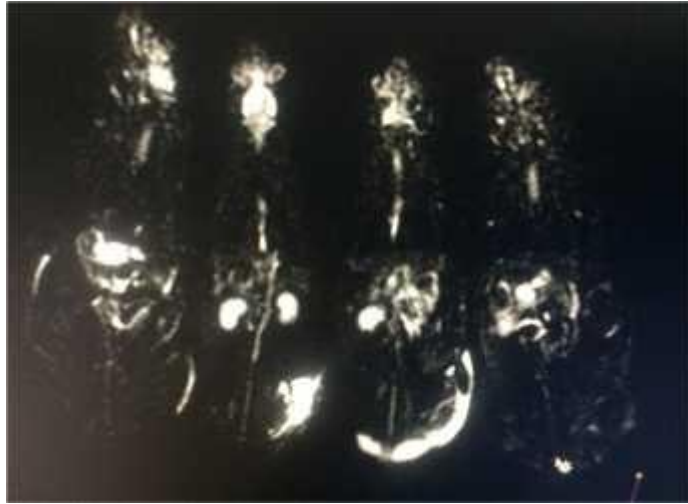


**Figura 47.** Músculo. Aceite vegetal a la semana post-infiltración. Reacción inflamatoria con importante presencia de polimorfonucleares (miositis)

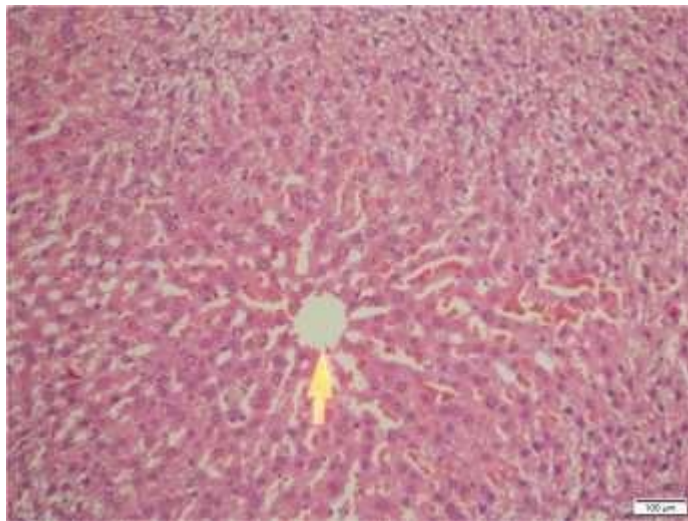
El Semigrupo número 3 está conformado por cuatro animales **Flujograma 1**, cada uno con una sustancia infiltrada referenciada con un color diferente. A los animales pertenecientes a este conjunto se les realizó bajo sedación RMN al mes post-infiltración, posteriormente extracción inmediata de la sustancia, una nueva Resonancia control **Figuras 49 y 50** y se sacrificaron los animales en cámara de CO2 (protocolo de eutanasia) para toma de muestras histopatológicas con el objetivo de realizar su interpretación y análisis.



**Figura 48.** Sustancias al mes post-infiltración. RMN en mismas secuencias, cortes coronales, donde se observa hiperintensidad de señal a nivel de los tejidos blandos correspondiente a la presencia de cuerpos extraños, con un patrón de mayor distribución de las sustancias en tejidos vecinos al comparar con estudio previo

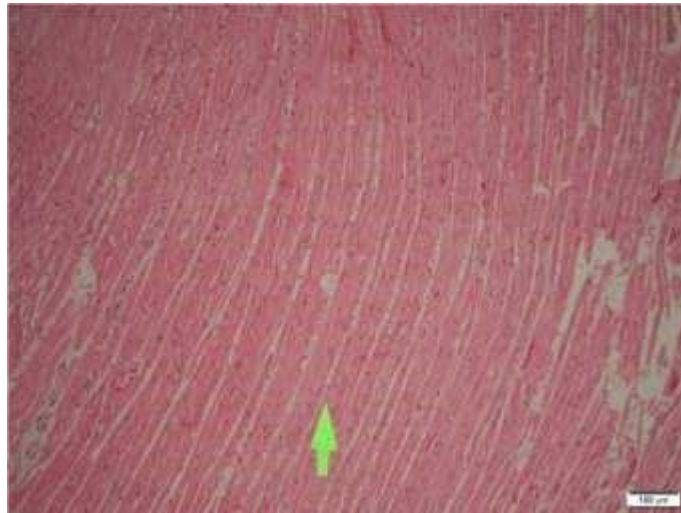


**Figura 49.** RMN control post-extracción en iguales secuencias, cortes coronales, donde se observa hiperintensidad de señal a nivel de los tejidos blandos correspondiente a remanente de cuerpos extraños, posterior a la extracción con cánula, existe mayor remanente en el animal que fue infiltrado por Metacorp y Silicona Líquida

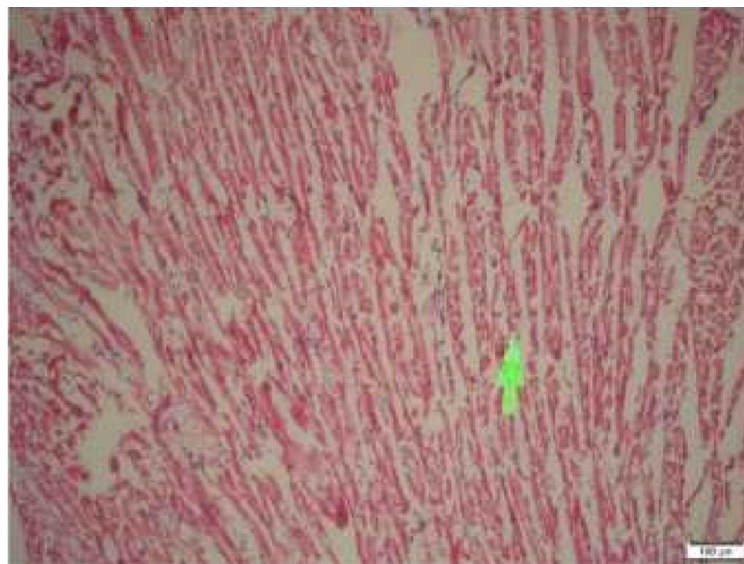


**Figura 50.** Hígado. Hialucorp al mes post-infiltración.

## DILATACIÓN DE VENAS CENTRALES Y SINUSOIDES HEPÁTICOS



**Figura 51.** Corazón. Metacorp al mes post-infiltración. Nótese las fibras miocárdicas ligeramente separadas que indican signo discreto de sobrecarga



**Figura 52.** Corazón. Silicona líquida al mes post-infiltración. Obsérvese fibras miocárdicas ligeramente separadas que indican signo de sobrecarga



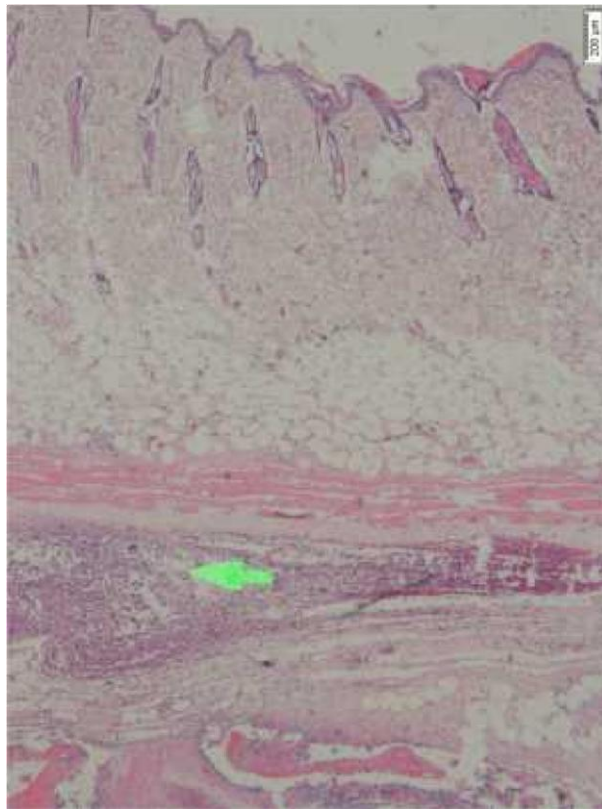
**Figura 53.** Piel. Aspecto del sitio de infiltración al mes post-infiltración de aceite vegetal. Nótese la pérdida de tejido por un proceso de necrosis instaurado



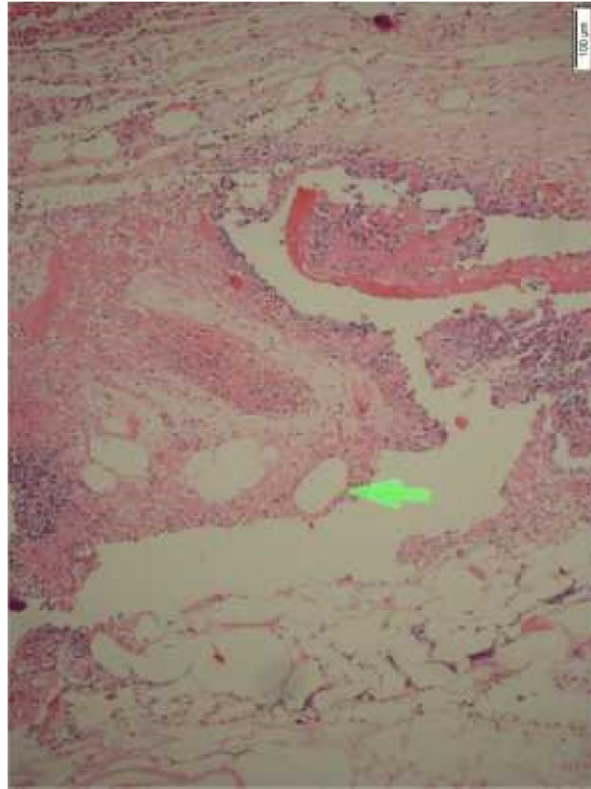
**Figura 54.** Piel. Imagen ampliada del aspecto del sitio de infiltración al mes post-infiltración de aceite vegetal. Nótese el aspecto y la pérdida de tejido por un proceso de necrosis instaurado. Ver Tabla 4.

**Tabla 4.** Descripción de los signos y síntomas que presentó en un animal al mes post-infiltración de aceite vegetal

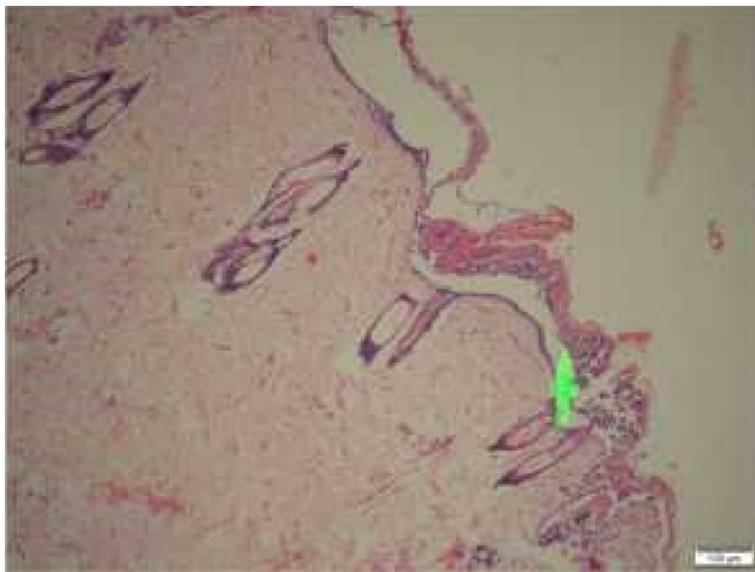
<b>Necrosis</b>	Es la muerte de tejido corporal que ocurre por deficiencia en la irrigación sanguínea de los tejidos comprometidos, ya sea por lesión, radiación o sustancias químicas.	Cambios de apariencia, coloración tejidos: SI	de	de los	Nominal politómica.
-----------------	---	--	----	--------	---------------------



**Figura 55.** Piel. Aceite vegetal al mes post-infiltración. Presencia de absceso señalado por la flecha en compañía de necrosis grasa

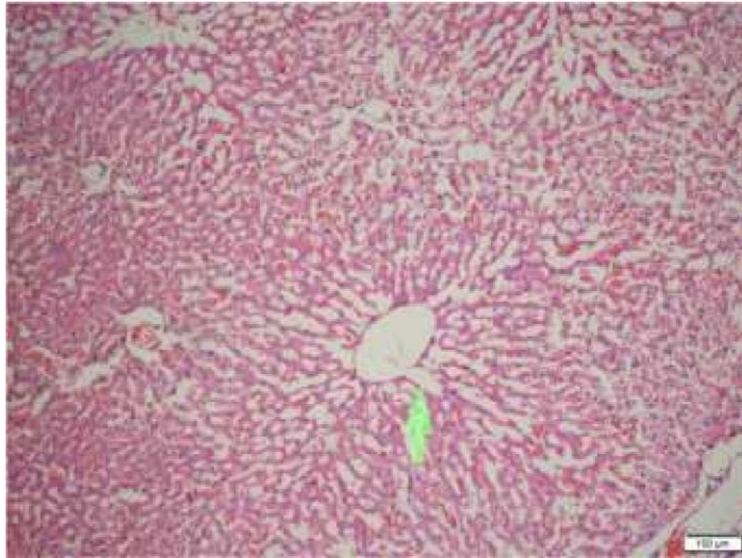


**Figura 56.** Piel. Aceite vegetal al mes post-infiltración. Magnificación de la lámina para apreciar la necrosis de la grasa



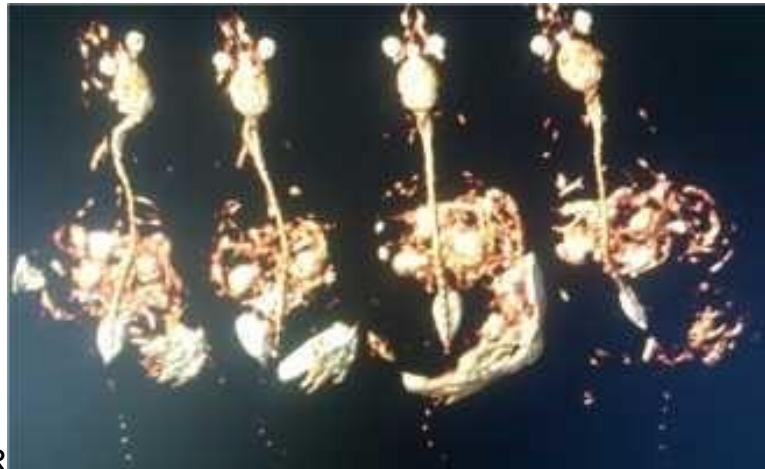
**Figura 57.** Piel. Aceite vegetal al mes post-infiltración.

### Presencia de formación de costra en la epidermis



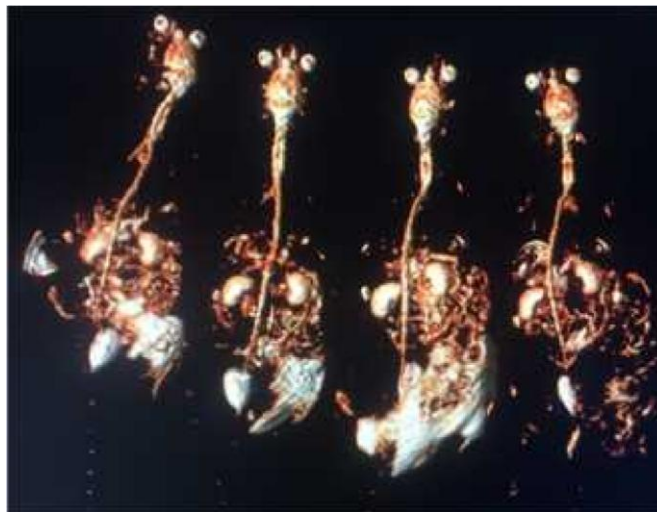
**Figura 58.** Hígado. Aceite vegetal al mes post-infiltración. Se aprecia dilatación de vena central y de sinusoides hepáticos

El Semigrupo número 4 está conformado por cuatro animales **Flujograma 1**, cada uno con una sustancia infiltrada referenciada con un color diferente. A los animales pertenecientes a este conjunto se les realizó bajo sedación RMN a los tres meses postinfiltración; posteriormente, extracción inmediata de la sustancia, una nueva Resonancia control **Figuras 59,60** y se sacrificaron los animales en cámara de CO<sub>2</sub> (protocolo de eutanasia) para toma de muestras histopatológicas con el objetivo de realizar su interpretación y análisis.

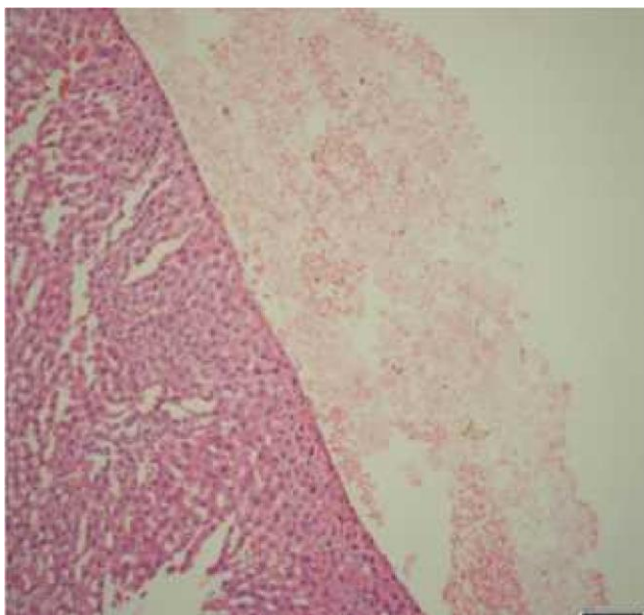


R

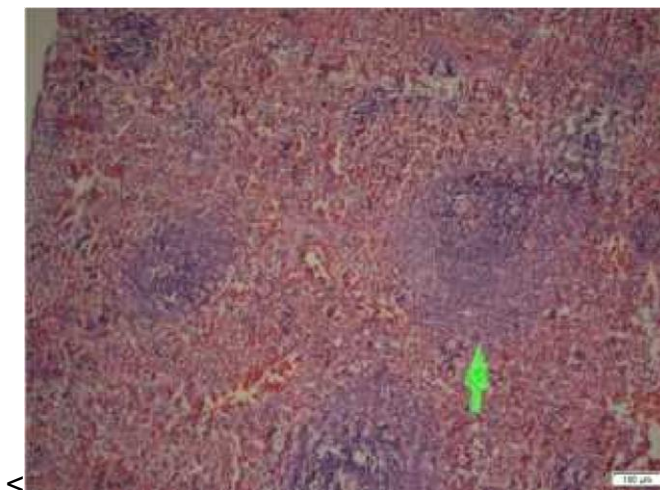
**Figura 59.** Sustancias a los 3 meses post-infiltración. RMN en secuencias 3D volumétricas a color, cortes coronales, donde se observa imágenes de artefacto a nivel de los tejidos blandos correspondiente a la presencia de cuerpos extraños, con un patrón de mayor distribución de las sustancias Hialucorp, Metacorp y Silicona Líquida en tejidos vecinos al comparar con estudio previo



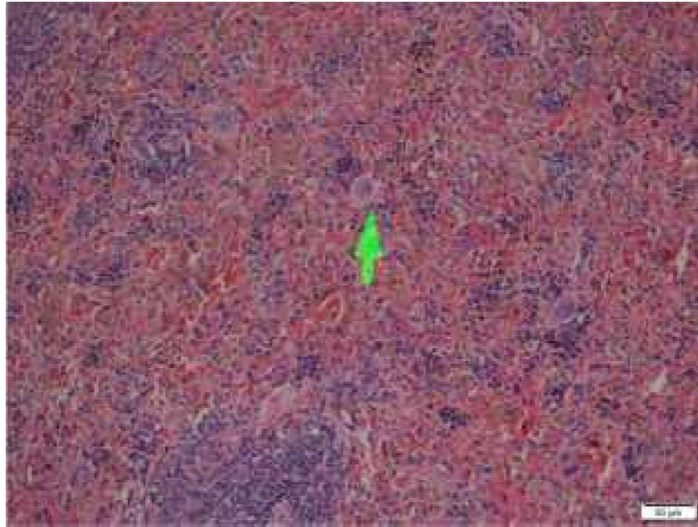
**Figura 60.** RMN control post-extracción. En secuencias 3D volumétricas a color, cortes coronales, donde se observa prácticamente el mismo patrón de distribución de las sustancias



**Figura 61.** Bazo. Hialucorp a los 3 meses post-infiltración. Órgano congestionado atrapando posible material inorgánico. Presencia de hemosiderófagos y megacariocitos acompañados de hemorragia (eritrocitos en la pulpa roja)

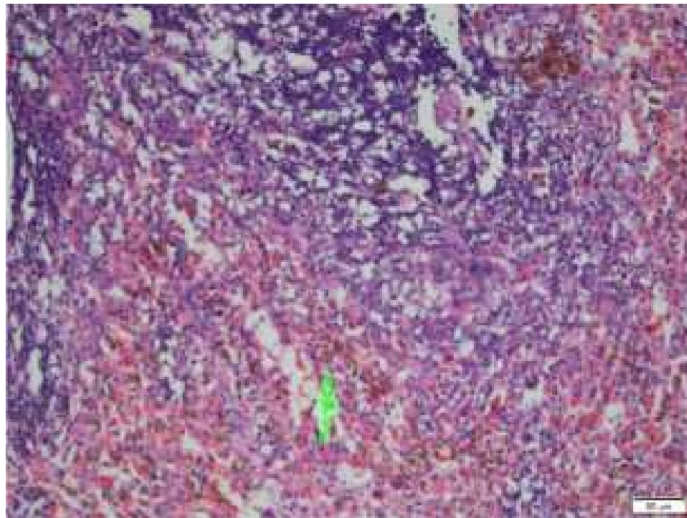


**Figura 62.** Bazo. Metacorp a los 3 meses post-infiltración. Hiperplasia de la pulpa blanca señalada con la flecha y congestión importante de la pulpa roja (escasa hemólisis)

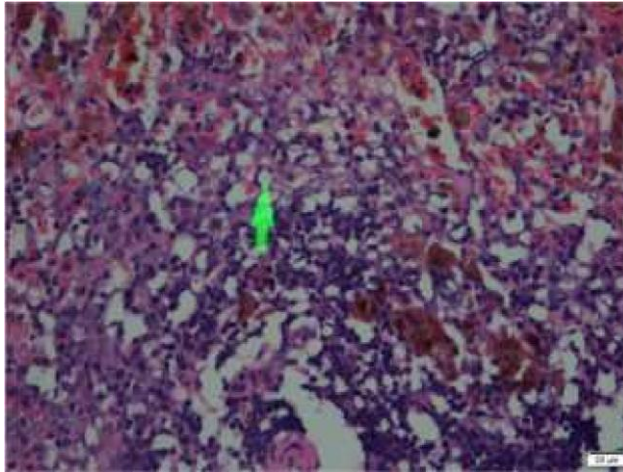


**Figura 63.** Bazo. Metacorp a los 3 meses post-infiltración. Pulpa roja con presencia de megacariocitos señalados

**Por la flecha y presencia de macrófagos con hemosiderina**

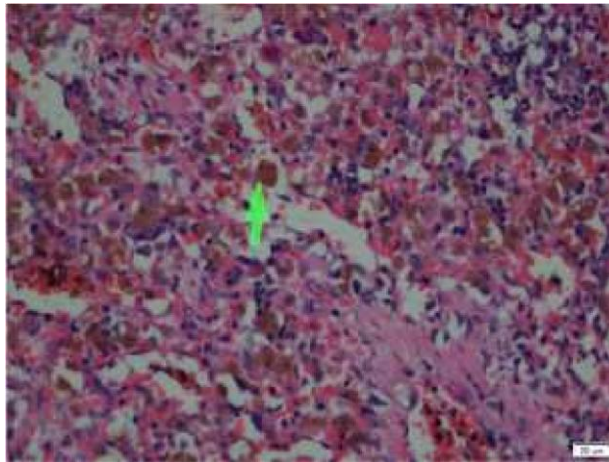


**Figura 64.** Bazo. Silicona Líquida a los 3 meses post-infiltración. Múltiples hemosideróforos en la pulpa blanca esplénica

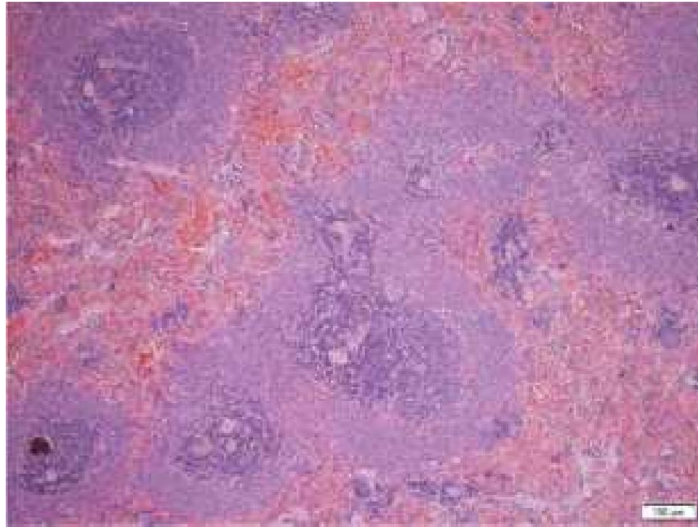


**Figura 65.** Bazo. Silicona Líquida a los 3 meses post-infiltración.

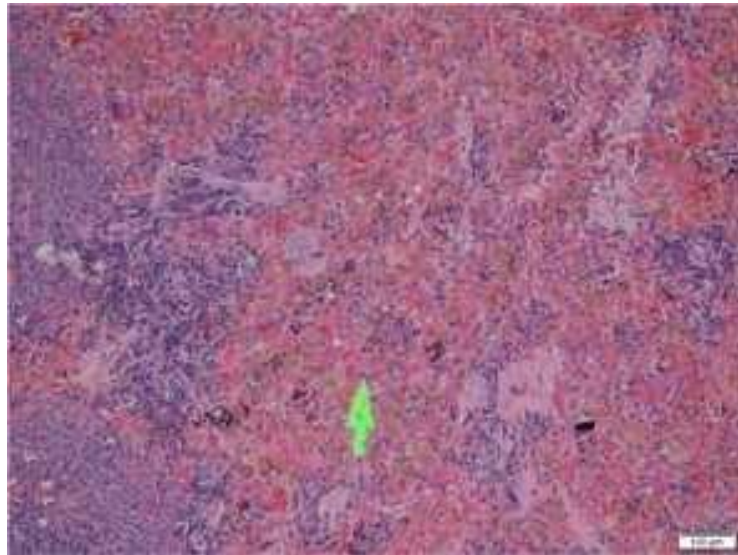
**Se señala con la flecha vacuolas en pulpa blanca con atrapamiento de la sustancia**



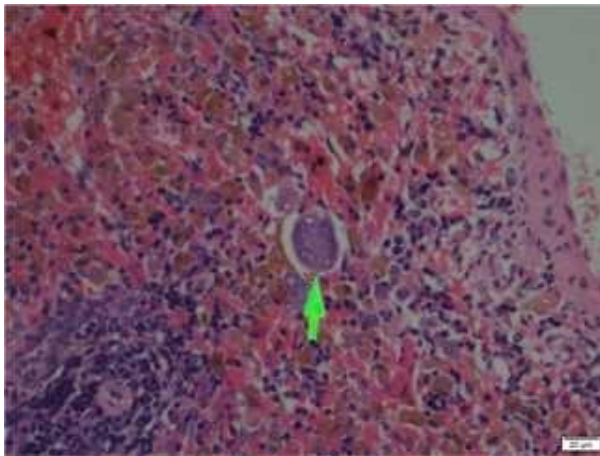
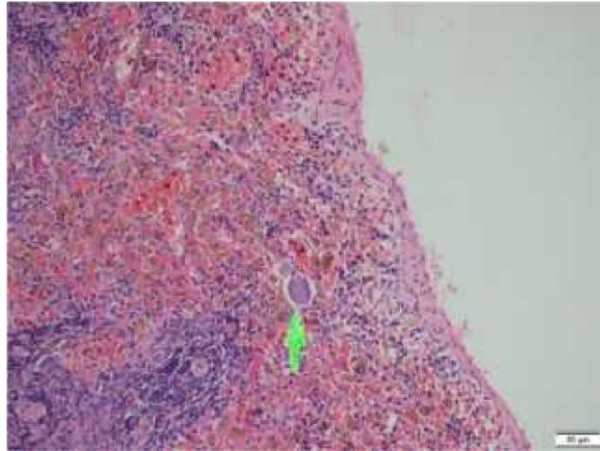
**Figura 66.** Bazo. Silicona Líquida a los 3 meses post-infiltración. Múltiples hemosideróforos en contexto de una hemólisis



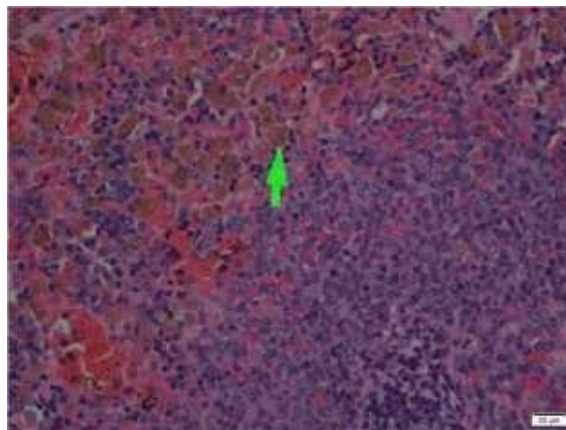
**Figura 67.** Bazo. Aceite vegetal a los 3 meses post-infiltración. Múltiples hemosiderófagos en la pulpa roja esplénica, en el contexto de un proceso de hemólisis inducido



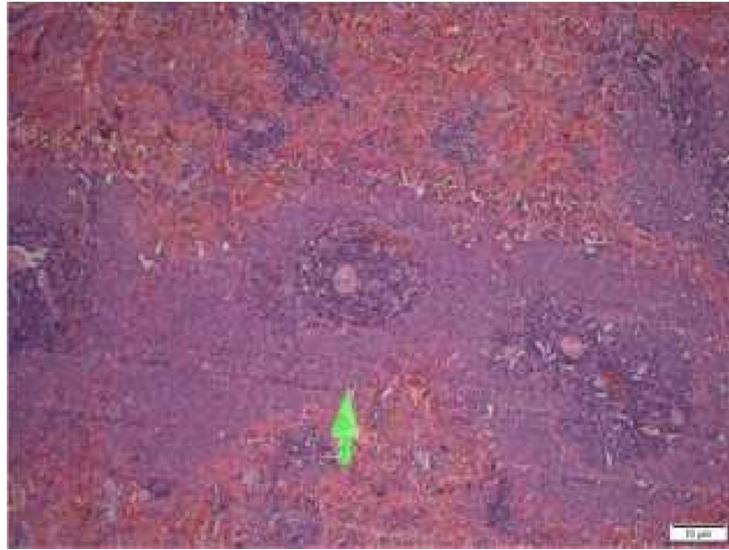
**Figura 68.** Bazo. Aceite vegetal a los 3 meses post-infiltración. Múltiples hemosiderófagos, este proceso puede haber sido inducido por la sustancia



**Figura 69 70.** Bazo. Aceite vegetal a los 3 meses post-infiltración. La lámina muestra Célula gigante multinucleada tratando de fagocitar la sustancia con su respectiva magnificación



**Figura 71.** Bazo. Aceite vegetal a los 3 meses post-infiltración. Múltiples megacariocitos



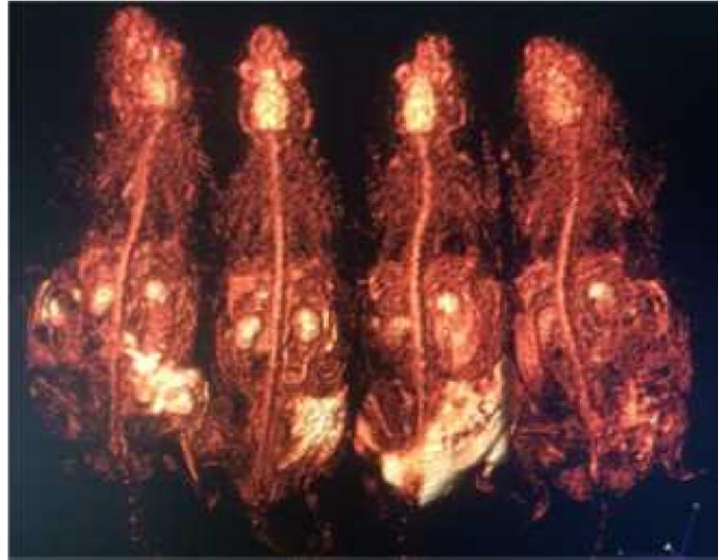
**Figura 72.** Bazo. Aceite vegetal a los 3 meses post-infiltración. Hiperplasia de la pulpa blanca con folículos prominentes que manifiestan reacción humoral exaltada de Tipo Linfocitos B



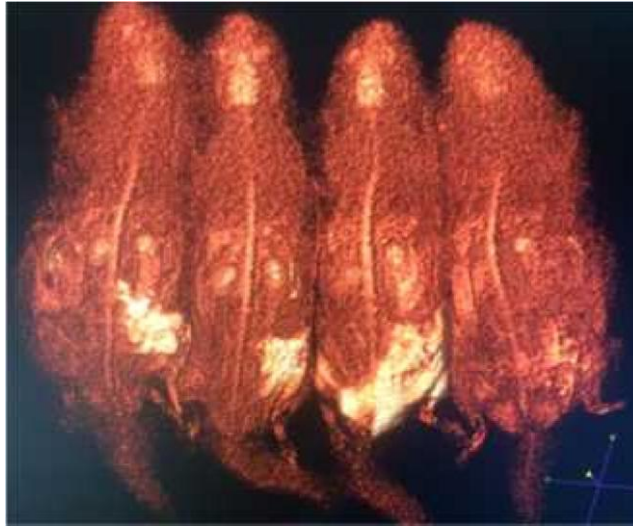
**Figura 73.** Fotografía de restos de biopolímeros resecados al Semigrupo 4 (3 meses post-infiltración). En su orden de izquierda a derecha: Hialucorp, Metacorp, Silicona líquida y Aceite vegetal

El Semigrupo número 5 y último, está conformado por cuatro animales **Flujograma 1**, cada uno con una sustancia infiltrada referenciada con un color diferente. A los animales pertenecientes a este conjunto se les realizó bajo sedación RMN a los seis meses postinfiltración; posteriormente, extracción inmediata de la sustancia, una nueva Resonancia control **Figuras 74, 75** y se

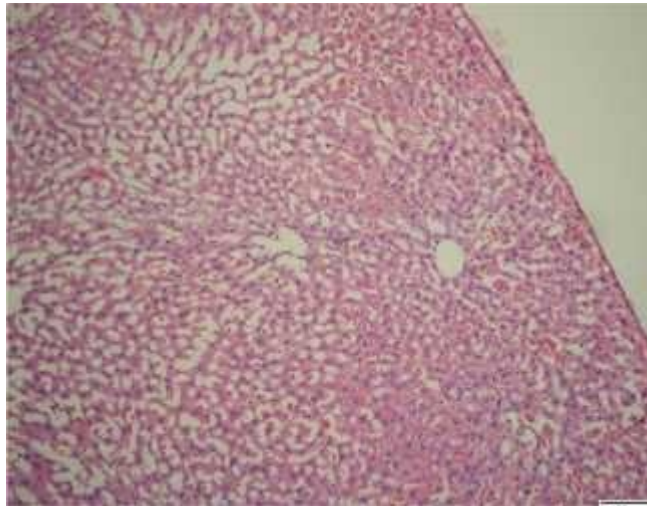
sacrificaron los animales en cámara de CO2 (protocolo de eutanasia) para toma de muestras histopatológicas con el objetivo de realizar su interpretación y análisis.



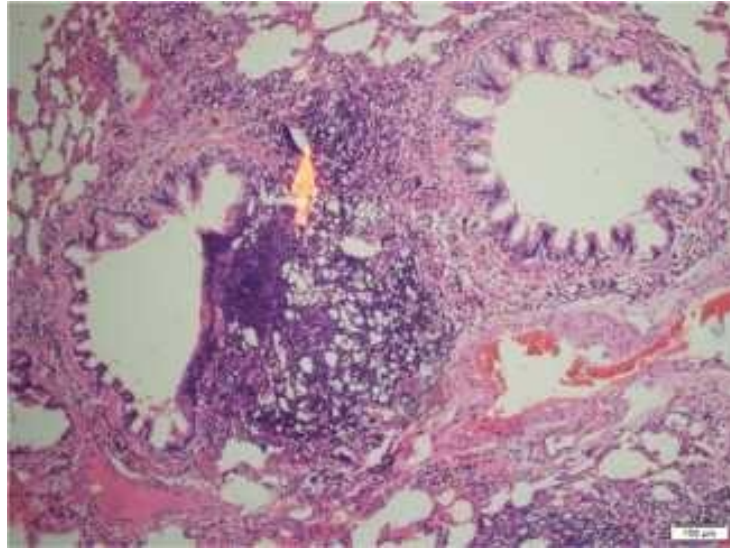
**Figura 74.** Sustancias a los 6 meses es post-infiltración. RMN en secuencias 3D volumétricas a color, cortes coronales, donde se observa imágenes de artefacto a nivel de los tejidos blandos correspondiente a la presencia de cuerpos extraños, con un patrón de mayor distribución de las sustancias Hialucorp, Metratorp y Silicona Líquida en tejidos vecinos



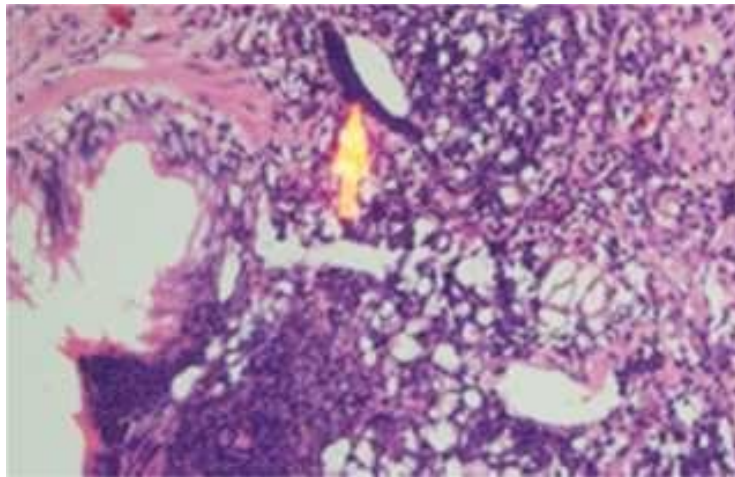
**Figura 75.** RMN control post-extracción. En secuencias 3D volumétricas a color, cortes coronales, donde se observa prácticamente el mismo patrón de distribución de las sustancias



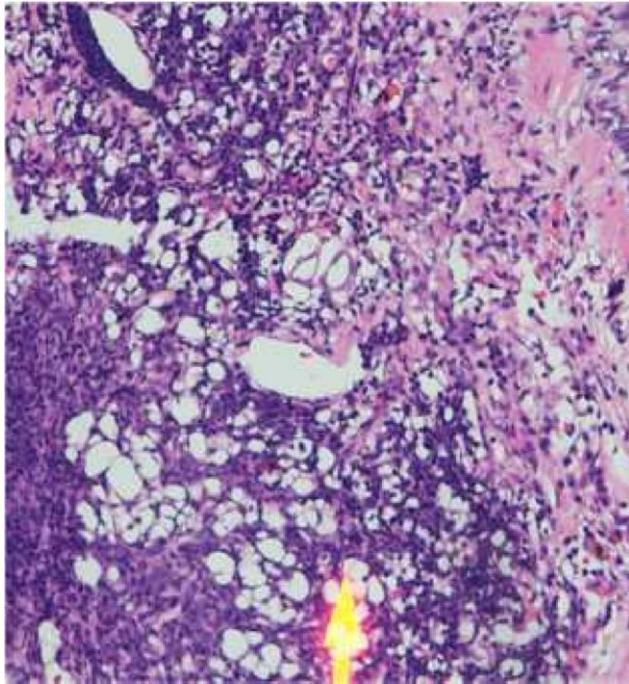
**Figura 76.** Cerebro. Hialucorp a los 6 meses post-infiltración. Se observa aumento de espacios de virchow-robin sugestivos de edema



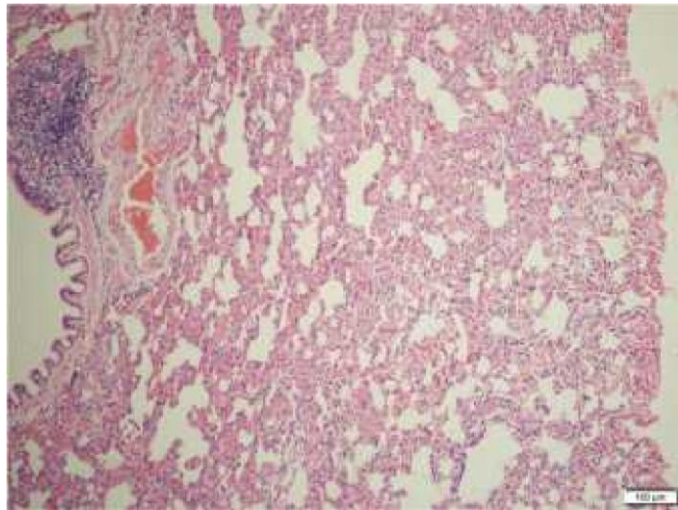
**Figura 77.** Pulmón. Hialucorp a los 6 meses post-infiltración. Presencia de dos bronquiolos propiamente dichos y entre ellos tejido linfoide con presencia de macrófagos fagocitando material extraño particulado



**Figura 78.** Pulmón. Hialucorp a los 6 meses post-infiltración. Magnificación de la imagen anterior donde se aprecia reacción tipo granuloma y linfocitos que rodean el espacio

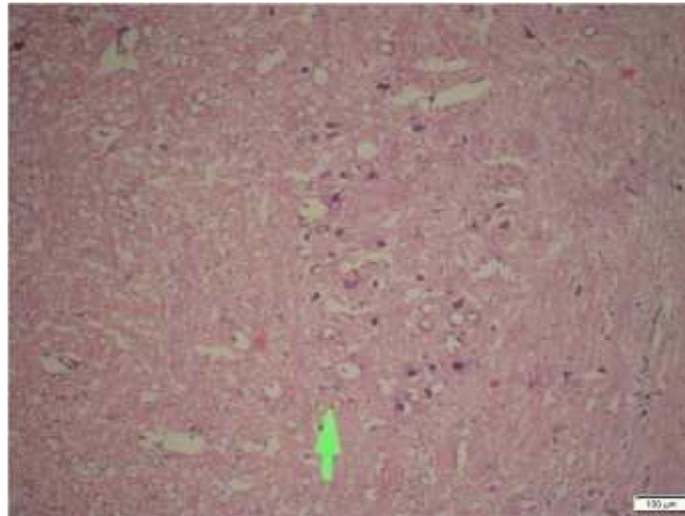


**Figura 79.** Pulmón. Hialucorp a los 6 meses post-infiltración. Se logra distinguir material birrefringente por material extraño en los espacios dentro del los agregados linfocitarios



**Figura 80.** Pulmón. Hialucorp a los 6 meses post-infiltración.

**Engrosamiento de septos con reacción inflamatoria por linfocitos de patrón difuso en el contexto de una neumonitis intersticial**



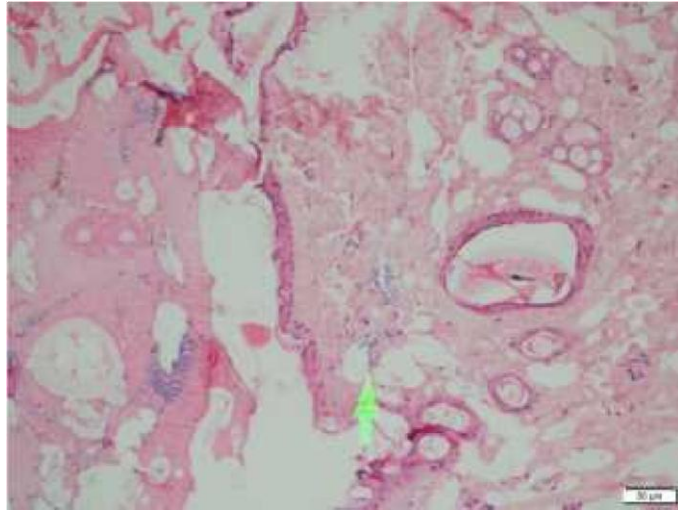
**Figura 81.** Cerebro. Metacorp a los 6 meses post-infiltración. Se aprecia aumento de espacios de virchow-robin sugestivos de edema



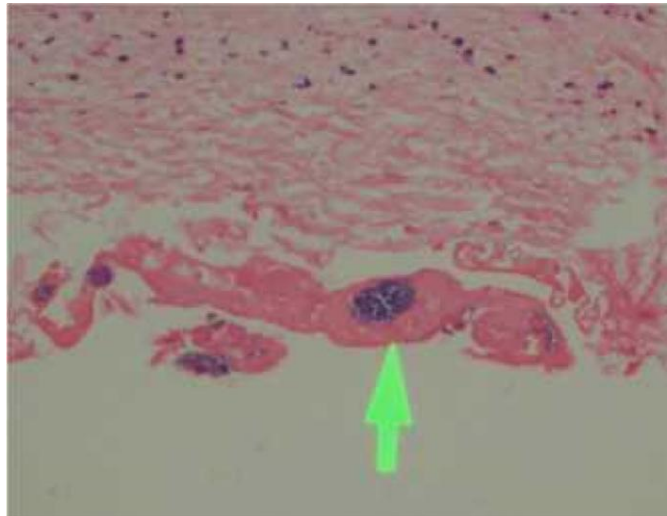
**Figura 82.** Piel. Fallecimiento de un animal con presencia de siliconoma extruido a un mes para cumplirse 6 meses post-infiltración de silicona líquida. Ver Tabla 4.

**Tabla 5.** Descripción de los signos y síntomas que presentó un animal días previos al fallecimiento. El animal murió a los 5 meses post-infiltración de silicona líquida.

Variable	Definición	Definición operativa	Medida, naturaleza y escala
<b>Dolor</b>	Experiencia sensorial y emocional desagradable que pueden experimentar los seres vivos que poseen sistema nervioso central.	Cambios físicos y de comportamiento en la rata en estudio: Este animal días previos a su fallecimiento presentó: Reducción de la ingesta de agua o alimento. Pérdida de peso. Aislamiento. Disnea: Boca abierta, taquipnea, respiración abdominal. Rechinar de dientes. Agresión. Actividad física aumentada. Rigidez muscular. Aumento del tono muscular. Temblores.	Nominal politómica.
<b>Edema</b>	Acumulación de líquido en el espacio tejido intercelular o intersticial, además de las cavidades del organismo.	Ligero incremento del tamaño del muslo de la rata, medida en milímetros con una cinta métrica.	Cuantitativa, discreta.
<b>Necrosis</b>	Es la muerte de tejido corporal que ocurre por deficiencia en la irrigación sanguínea de los tejidos comprometidos, ya sea por lesión, radiación o sustancias químicas.	Cambios de apariencia, coloración, temperatura, de los tejidos:  SI	Nominal politómica.
<b>Muerte</b>	Cese de las funciones fisiológicas que presiden el conjunto de la vida de los órganos de un ser.	SI	Nominal, dicotómica.



**Figura 83.** Piel. Silicona líquida a los 5 meses post-infiltración. Animal fallecido. Presencia de colonias bacterianas en la dermis papilar



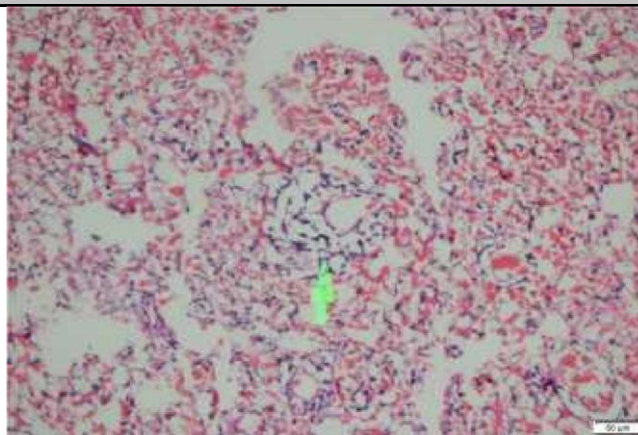
**Figura 84.** Piel. Silicona líquida a los 5 meses post-infiltración. Animal fallecido. Múltiples colonias bacterianas con presencia de polimorfonucleares



**Figura 85.** Aspecto general del animal. Fallecimiento post-infiltración de aceite vegetal cumplidos 4 meses Ver Tabla 6.

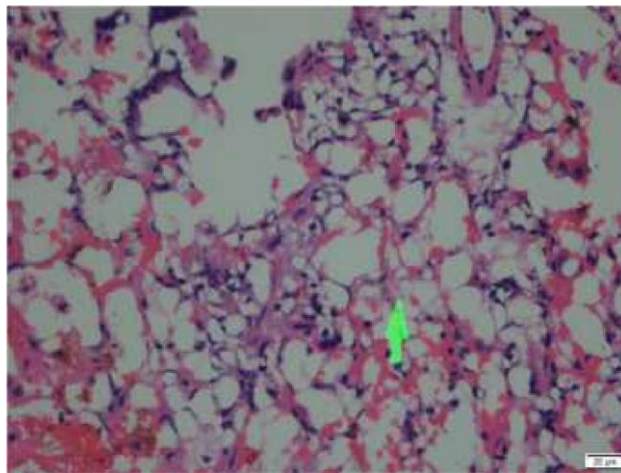
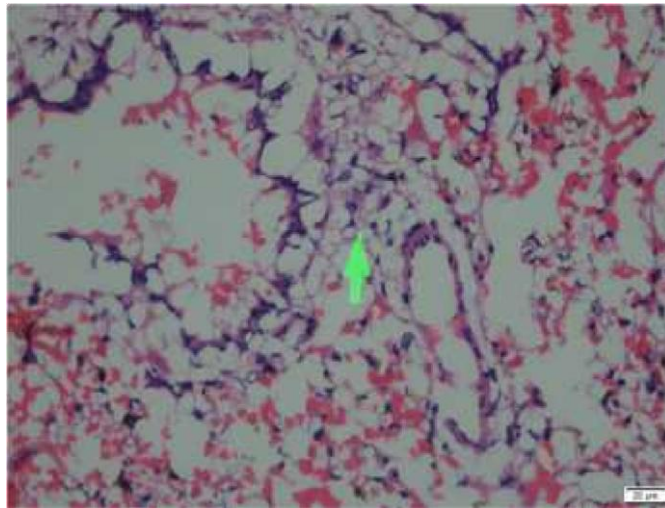
**Tabla 6.** Descripción de los signos y síntomas que presentó un animal horas previas al fallecimiento. El animal murió a los 4 meses post-infiltración de aceite vegetal.

Variable	Definición	Definición operativa	Medida, naturaleza y escala
<b>Dolor</b>	Experiencia sensorial y emocional desagradable que pueden experimentar los seres vivos que poseen sistema nervioso central.	Cambios físicos y de comportamiento en la rata en estudio: Este animal horas previas a su fallecimiento presentó: Reducción de la ingesta de agua o alimento. Aislamiento. Disnea: Boca abierta, taquipnea, respiración abdominal. - Arqueamiento dorsal. - Rechinar de dientes. - Actividad física disminuida - Pérdida del tono muscular.	Nominal politómica.
<b>Muerte</b>	Cesación de las funciones fisiológicas que presiden el conjunto de la vida de los órganos de un ser.	SI	Nominal, dicotómica.



**Figura 86.** Pulmón. Aceite vegetal a los 4 meses post-infiltración.

**Animal fallecido durante investigación. Presencia de Vacuolas grasas en capilares**



**Figura 87 Y 88.** Pulmón. Aceite vegetal a los 4 meses post-infiltración.

**Animal fallecido durante investigación. Nótese señalado  
Con flecha la presencia de vacuolas grasas  
peribronquiales**

A manera de resumen podemos concluir que a lo largo de nuestra investigación con el Hialucorp no se presentó aparición de signos y síntomas desde el punto de vista macroscópico en el animal. Los principales hallazgos histopatológicos de la aplicación del Hialucorp correspondieron a alteraciones encontradas en la piel,

sistema linfático, hígado, bazo, cerebro y pulmón. De manera temprana, a las 24 horas postinfiltración, fueron evidenciados daños en el sistema tegumentario de tipo reacción inflamatoria aguda, signos de necrosis muscular, infiltración de anexos cutáneos (principalmente al folículo piloso) y signos de paniculitis. Un deterioro estructural al sistema linfático fue reportado a la semana postinfiltración. Llama la atención la afectación hepática y esplénica demostrada al mes y a los 3 meses respectivamente. En el hígado, un ensanchamiento de los capilares que se disponen entre las láminas del hepatocito (sinusoides) y las venas centrales fueron el hallazgo más concluyente. Fueron descubiertos en el bazo, congestión con atrapamiento de material inorgánico, células del sistema mononuclear-fagocítico (macrófagos tipo hemosiderófagos) con identificación y presencia de hemosiderina, células inmaduras del tejido hemocitopoyético de la médula ósea (megacariocitos) y demostración de hemorragia. También fueron observados edema cerebral a los 6 meses post-infiltración en asociación con afectación pulmonar donde se detalla presencia de macrófagos fagocitando material extraño particulado, reacción granulomatosa de tipo cuerpo extraño, material birrefringente en los espacios dentro de agregados de linfocitos y neumonitis intersticial. A pesar que no hubo fallecimientos en los diferentes Semigrupos a causa del Hialucorp se permite señalar un comportamiento tóxico e inflamatorio multiorgánico de consideración.

En cuanto al Metacorp, no se demostró la aparición de signos y síntomas identificables en el animal. Los principales hallazgos histopatológicos de la aplicación del Metacorp fueron afectaciones en el hígado, pulmón, corazón, bazo, y cerebro. Precozmente el órgano afectado fue el hígado con dilatación de sinusoides y venas centrales como su manifestación más distinguida. A continuación y a la semana, una reacción peribronquial linfocitaria importante se hace evidente. Es de resaltar que al mes post-infiltración, se encuentran unas fibras miocárdicas ligeramente separadas que indican un signo discreto de sobrecarga, un bazo con hiperplasia y congestión importante asociado a ligera

hemólisis a los 3 meses y cambios sugestivos de edema cerebral a los seis meses luego de la aplicación de la sustancia fueron notorios. No hubo fallecimientos en los diferentes Semigrupos a causa del Metacorp pero persiste el comportamiento multiorgánico relevante también encontrado con el Hialucorp y hay especial similitud en la aparición de hallazgos en el bazo y cerebro en un mismo período de tiempo (3 y 6 meses post-infiltración respectivamente) al comparar las dos sustancias.

Respecto a la Silicona Líquida hubo evidencias histopatológicas en el hígado, piel, pulmón, corazón y bazo. A las 24 horas post-infiltración el hígado presentó también dilatación en sus venas centrales y sinusoides hepáticos por respuesta inflamatoria. Es importante referir además, que uno de los animales días previos a cumplirse la semana post-infiltración empezó a experimentar dolor, manifestado por una reducción significativa en la ingesta de agua y alimento, aislamiento con sus pares, rechinar de dientes, disminución de su actividad física y arqueamiento dorsal; se hizo patente cromodacriorrea, perdió el tono muscular, tuvo resequedad de mucosas como signo de deshidratación, perdió peso y la zona de infiltración se tornó enrojecida y edematizada. Fueron vistas en el microscopio al cumplirse la semana necrosis de la piel, formación de costra de aspecto sucio con extrusión del material, colonias bacterianas en la hipodermis y membranas de fibrina en el plano de la fascia muscular se hallaron en lugares que rodeaban el sitio previo de infiltración. En cuanto al pulmón llamó substancialmente la atención, cambios de bronconeumonía en el contexto de una posible sepsis y demostración de diseminación hematógena. Este ejemplar falleció cumplida 1 semana post-infiltración. Cumplido el mes, al animal del Semigrupo correspondiente se le encontraron fibras miocárdicas ligeramente separadas que indicaban signo de sobrecarga; nuevamente y de forma repetitiva comparada con las dos anteriores sustancias mencionadas, aparece una reacción esplénica a los 3 meses post-infiltración, múltiples hemosiderófagos en la pulpa blanca (prueba de hemólisis) y vacuolas con atrapamiento de la sustancia. Días previos para cumplir 5 meses

post-infiltración de esta sustancia, el espécimen advierte dolor por cambios físicos y de su comportamiento manifestados por reducción de la ingesta de agua y alimento, pérdida de peso, aislamiento, disnea (boca abierta, taquipnea, respiración abdominal), rechinar de dientes, agresión, actividad física aumentada, rigidez muscular, aumento del tono muscular y temblores. Hubo edema con ligero incremento en el tamaño del muslo.

Cumplidos 5 meses, se hizo obvio la presencia de un siliconoma extruido con cambios de apariencia, coloración y temperatura de los tejidos adyacentes. También fueron vistas microscópicamente la presencia de colonias bacterianas en la dermis papilar y de colonias de polimorfonucleares. El animal muere cumplido este período de tiempo. Del total de animales infiltrados con esta sustancia (5 especímenes) en los diferentes Semigrupos, fallecieron dos, lo que equivale aún 40% de mortalidad por este biopolímero y un 10% en el total de toda la cohorte.

Nuestra última sustancia, el Aceite Vegetal comprometió principalmente la piel, músculo estriado, hígado, bazo y pulmón. A tan sólo 24 horas de infiltrarse, una reacción inflamatoria se extendió a la dermis reticular e hipodermis asociada también a inflamación del tejido conectivo perimuscular (epimicio). Cumplida una semana fue notable en el animal, signos de dolor expresados por actividad física aumentada, pelaje descuidado y aumento del tono muscular. Un signo de cambio en la temperatura corporal con calor expresado por hiperhidrosis, se hace relevante con la aparición de un pelaje notoriamente humedecido. En este mismo momento una significativa reacción inflamatoria con presencia de polimorfonucleares en el músculo (miositis) es hallada. Cumplido un mes una pérdida de sustancia en el sitio de infiltración con necrosis instaurada es indudable. Este trascendente fenómeno se correlaciona con presencia microscópica de absceso en compañía de necrosis grasa, y costras en la epidermis adyacente. Para el mismo momento, el hígado tuvo signos de dilatación de sus venas centrales y de sinusoides. A los 3 meses, una manifestación ya

usual y semejante en todas las sustancias es nuevamente apreciada: El bazo denota múltiples hemosiderófagos en la pulpa roja esplénica, señalando un proceso de hemólisis inducida. Células gigantes multinucleadas tratan de fagocitar la sustancia, múltiples megacariocitos son de nuevo encontrados, se observa hiperplasia de la pulpa blanca con folículos prominentes que manifiestan reacción humoral exaltada de Tipo Linfocitos B. Un animal fallece a causa de un cuadro clínico especial cumplidos 4 meses de infiltración. De manera notoria y horas antes al fallecimiento se establece un cuadro de dolor marcado por reducción de la ingesta de agua y alimento, aislamiento, disnea (boca abierta, taquipnea, respiración abdominal), arqueamiento dorsal, rechinar de dientes, actividad física disminuida y pérdida del tono muscular. Además en el pulmón, fue percibido y llamó considerablemente la atención, la presencia de vacuolas grasas en capilares y vacuolas grasas peribronquiales. Dicho lo anterior, del total de animales infiltrados con esta sustancia (5 especímenes) en los diferentes Semigrupos, falleció uno, lo que equivale aún 20% de mortalidad por este biopolímero y un 5% en el total de toda la cohorte. La mortalidad global dentro del estudio fue del 15% (3 de los 20 animales fallecieron).

Radiológicamente se lograron establecer importantes consideraciones: Las resonancias magnéticas nucleares realizadas mostraron imágenes de hiperintensidad de señal a nivel de los tejidos blandos correspondiente a la presencia de cuerpos extraños, observándose mayor cantidad de difusión en el animal que recibió Silicona Líquida a las 24 hrs postinfiltración. En este mismo período de tiempo y luego de la extracción con cánula de succión, esta sustancia fue la que dejó más remanente en el animal, sin ser la succión un método 100% efectivo para barrer los biopolímeros en nuestros casos. De hecho, a medida que transcurrieron los días, se hizo más pobre la eficacia de este procedimiento demostrando que al mes fue más difícil retirar al Metacorp igualmente. Las secuencias en tercera dimensión realizadas a los 3 y 6 meses luego de la infiltración aportaron imágenes más estructuradas con un patrón de mayor

distribución de las sustancias Hialucorp, Metacorp y Silicona Líquida en los tejidos vecinos y la extracción por succión fue prácticamente nula.

## 5. CONCLUSIONES

En la práctica clínica, el médico especialista en Cirugía Plástica se enfrenta a casos de pacientes que han sido sometidas(os) a procedimientos invasivos con complicaciones derivadas del uso de los biopolímeros, y sin embargo son nulos los estudios de investigación detallados, juiciosos, sensatos y completos que describan el comportamiento de estas sustancias en seres humanos. Consideramos que por las características genéticas y anatómicas; su similitud fisiológica y otras consideraciones que han hecho al roedor el animal biológicamente estándar para estudios de investigación; en adición a nuestra homogeneidad de la cohorte, diseño secuencial y cronológico, hacen concluir que la infiltración de biopolímeros en roedores es un buen modelo de alojenosis iatrogénica.

Hemos realizado una búsqueda sistematizada y completa de la literatura mundial que permitiera evidenciar algún tipo de investigación previa afín a la nuestra, concluyendo que son nulas las coincidencias. Por estudios preliminares conocíamos que el Hialucorp, Metacorp, Silicona Líquida y Aceite Vegetal son biopolímeros de uso muy frecuente en procedimientos de relleno y prácticas estéticas en Colombia. Analizamos los efectos de la aplicación, absorción y depósito de las mismas por lo que escogimos una población de referencia y estudio considerablemente significativa para este tipo de trabajos con 20 animales, tuvimos en cuenta criterios de inclusión y exclusión, cohorte homogénea, aleatorizada, dimos asignación a las intervenciones realizando equivalencias de peso y dosis con sus respectivos seguimientos, recolección de datos ordenados, sucesivos y siempre bajo las consideraciones éticas para la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas en investigación en salud con animales de experimentación.

Con nuestra investigación hemos logrado demostrar el compromiso multiorgánico, tóxico, inmunológico, temprano, variable, progresivo y fatal que pueden desencadenar la infiltración de algunas sustancias en un organismo vivo como el roedor. Nos atrevemos a establecer un concepto de enfermedad inducida con mecanismos biológicos que subyacen a esta condición. De hecho, fue demostrado que cada biopolímero desencadenó una reacción particular con algunos patrones equivalentes entre las mismas, lo que señala a la alojenosis iatrogénica como un concepto aún en evolución, al cual esperamos haberle aportado reveladores criterios científicos para su entendimiento.

El uso de estas sustancias impactó la salud en animales de experimentación de manera diversa; por lo tanto, se debe considerar un control apremiante de la infiltración de estas en seres humanos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Baspeyras M, Rouvrais C, Liegard L, Delalleau A, Letellier S, Bacle I, Courrech L, Murat P, Mengeaud V, Schmitt A. Clinical and biometrological efficacy of a hyaluronic acid-based mesotherapy product: a randomised controlled study. 2013; 305:673–682. Disponible en: [http://cea.unizar.es/Disenos\\_experimentales/Anestesia%20y%20analgesia/Evaluacion\\_dolor/Evaluacion\\_dolor\\_roedores.pdf](http://cea.unizar.es/Disenos_experimentales/Anestesia%20y%20analgesia/Evaluacion_dolor/Evaluacion_dolor_roedores.pdf).
2. Bertucci V, Lin X, Axford-Gatley RA, Michael J, Swift T-A. Safety and effectiveness of large gel particle hyaluronic acid with lidocaine for correction of midface volume loss. *Dermatology Surgery* 2013; 39:1621–1629.
3. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Soft Tissue Augmentation. *Dermatology Text Book, Third Edition*, 2012; 158:2547-2560.
4. Camenisch CTengvar , M, Per Hedén P. Macrolane for volume restoration and contouring of the buttocks: Magnetic resonance imaging study on localization and degradation. *Plastic and Reconstructive Surgery*. October 2013; Volume 132 (4):23-32.
5. Coiffman F. Alopecia iatrogénica: Una nueva enfermedad. *Revista de Cirugía. Plástica. Ibero-latinoamericana*. 2008; Volumen .34 (1): 1-10. y *Cirugía Plástica Reconstructiva y Estética. Tercera Edición Tomo II Capítulo 110*: 951-956.
6. Derek J, Murphy D. Volumizing hyaluronic acid filler for midface volume deficit: 2-year results from a pivotal Single-Blind Randomized Controlled Study. *Dermatology Surgery* 2013; 39:1602–1612.
7. Dominguez-Zambrano, A.; Haddad-Tame, J.L.; Torres-Baltazar, I.; Jiménez-Muñoz, G.; Satré-Ortíz, N.; Espinosa-Maceda, S. Enfermedad por modelantes: Problemática actual en México y presentación de casos. *Revista Cirugía Plástica Ibero-latinoamericana* 2013; Volumen.39 (4): 399-405.

8. Dominguez-Zambrano, A.; Haddad-Tame, J.L.; Torres-Baltazar, I.; Jiménez-Muñoz, G.; Satré-Ortíz, N.; Espinosa-Maceda, S. Enfermedad por modelantes: Problemática actual en México y presentación de casos. *Revista Cirugía Plástica Ibero-latinoamericana* 2013; Volumen.39 (6): 502-525.
9. Downie J, Grimes PE, Callender V. A multicenter study of the safety and effectiveness of hyaluronic acid with a cohesive polydensified matrix for treatment of nasolabial folds in subjects with Fitzpatrick skin types IV, V, and VI. *Plastic and Reconstructive Surgery*. October supplement 2013, Volume 132: 4S-2.
10. González LF, Alviar JD, Cano H. Análisis infrarrojo del hialucorp, metacorp y silicona líquida. *Revista de la Sociedad Colombiana de Cirugía Plástica*. Junio 2017; Volumen 23 (1): 37-45.
11. Klein A.W. "Collagen Substitutes. Bovine Collagen". *Clinic Plastic Surgery* 2001; 2:28-35.
12. Mills DC, Camp S, Mosser S, Sayeg A, Hurwitz Dand, Ronel D. Malar Augmentation with a Polymethylmethacrylate - Enhanced Filler: Assessment of a 12-Month Open-Label. *Aesthetic Surgery Journal* 2013; 33: 421-432.
13. Neligan P. Soft-tissue fillers. *Plastic Surgery*. Plastic Surgery, Elsevier In, Third Edition, 2013; 1:44-59.
14. Resolución N. 008430 de 1993 (4 de Octubre) Ministerio de Salud. República de Colombia. Disponible en: [http://www.oecd.ilibrary.org/environment/oecd-series-on-principles-of-goodlaboratory-practice-and-compliance-monitoring\\_2077785x](http://www.oecd.ilibrary.org/environment/oecd-series-on-principles-of-goodlaboratory-practice-and-compliance-monitoring_2077785x)
15. Resolución N. 008430 de 1993 (4 de Octubre) Ministerio de Salud. República de Colombia. Disponible en: <http://www.ccac.ca/Documents/Standards/Guidelines/Spanish/ANEX15A.pdf>
16. Salazar JC. Actualidad de los implantes faciales a nivel mundial. *Estética* 2010; Volumen 1(1): 15- 24.
17. Sanz- Barrigal HA, Eróstegui CP. Alogenosis Iatrogénica, el Gran Peligro de los Biopolímeros. *Rev Científica de Ciencias Médicas* 2010; 13: 123-132.

18. Simaño de Aquino M, Haddad A, Masako Ferreira L. Assessment of Quality of Life in Patients who underwent minimally invasive cosmetic procedures. *Aesthetic Plastic Surgery* 2013; 37:497-503.
19. Suckow A, Weisbroth SH, Craig FL. Franklin. *The Laboratory Rat*. Second Edition. Texto Guía del Protocolo del Bioterio de la Universidad Industrial de Santander. Basado en American College of Laboratory, Editors Mark, 2006; 19: 655-661.
20. Suckow A, Weisbroth SH, Craig FL. Franklin. *The Laboratory Rat*. Second Edition. Texto Guía del Protocolo del Bioterio de la Universidad Industrial de Santander. Basado en American College of Laboratory, Editors Mark, 2006; 20: 657-660.