



Grado en ODONTOLOGÍA

Trabajo de Fin de Grado

Curso 2024 - 25

***“HIALURONIDASA EN EL TRATAMIENTO DE
COMPLICACIONES ESTÉTICAS POR RELLENOS DE
ÁCIDO HIALURÓNICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA
SOBRE SU EFICACIA Y SEGURIDAD”***

Presentado por: Sofia Carelli

Tutor: Eulalia Gregori Serrano

Campus de Valencia
Paseo de la Alameda, 7
46010 Valencia
universidadeuropea.com

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento a la profesora Dra. Eulalia Gregori Serrano, tutora de este trabajo, por haber confiado en mí y haberme animado desde el inicio a desarrollar un tema tan novedoso y específico dentro del campo de la medicina estética. Su respaldo institucional ha sido importante para que este proyecto pudiera tomar forma y avanzar con seguridad.

Agradezco también a todos los docentes de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Europea de Valencia, que me han acompañado en mi formación académica durante estos años, transmitiendo conocimientos, valores y motivación para crecer como futura profesional.

A mi familia, por ser siempre mi mayor sostén. Gracias por su amor incondicional, su apoyo constante y por enseñarme a perseverar en cada etapa del camino.

A mis amigos y compañeros, por su cercanía, su ayuda desinteresada y por todos los momentos compartidos que han hecho de esta etapa una experiencia única.

A todas las personas que, de una manera u otra, han contribuido a la realización de este trabajo, gracias de corazón.

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT	3
3. PALABRAS CLAVES	5
4. INTRODUCCIÓN	7
4.1. Generalidades	7
4.2. Envejecimiento de la piel: causas y factores involucrados	7
4.2.1. Envejecimiento intrínseco	7
4.2.2. Envejecimiento extrínseco	8
4.2.3. Redistribución de componentes faciales	8
4.3. Estrategias para el Rejuvenecimiento de la piel	9
4.3.1. Procedimientos estéticos no invasivos	9
4.3.2. Productos y tratamientos tópicos	9
4.3.3. Procedimientos de inyección	9
4.3.4. Cambios en el estilo de vida	10
4.4. El papel de los rellenos estéticos faciales	10
4.4.1. Historia de los rellenos dérmicos	10
4.4.2. Clasificación y evolución de los rellenos dérmicos	10
4.4.3. Impacto de los rellenos dérmicos en la medicina estética	11
4.5. Rol del Ácido Hialurónico	12
4.5.1. Complicaciones asociadas al uso del Ácido Hialurónico	13
4.5.1.1. Complicaciones inmediatas	14
4.5.1.2. Complicaciones Tardías	14
4.6 Hialuronidasa: Composición Química y Usos en Medicina Estética	15
5. JUSTIFICACIÓN Y HIPÓTESIS	18
5.1 Justificación	18
5.2 Hipótesis	6
6.OBJETIVOS	22
6.1 Objetivo principal	22
6.2 Objetivos secundarios	22
7. MATERIAL Y MÉTODO	24
7.1. Identificación de la pregunta PICO	24

7.2. Criterios de elegibilidad.....	25
7.3. Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos.....	26
7.4. Proceso de selección de los estudios	29
7.5. Extracción de datos	30
7.6. Valoración de la calidad.....	33
7.7. Síntesis de datos	34
8. RESULTADOS.....	37
8.1. Selección de estudios. Flow chart	37
8.2. Análisis de las características de los estudios revisados	43
8.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo.....	44
8.4. Síntesis resultados.....	46
8.4.1. Modalidades de uso de la hialuronidasa y tipo de complicación tratada.....	46
8.4.2. Eficacia clínica y seguridad del tratamiento con hialuronidasa.....	47
8.4.3. Características metodológicas y población tratada.....	47
8.4.4. Utilidad de la guía ecográfica en el tratamiento con hialuronidasa.....	50
8.4.5. Dosis, eficacia clínica y tiempos de recuperación.....	51
9. DISCUSIÓN.....	55
9.1. Modalidades de uso y tipo de complicación tratada.....	55
9.2. Eficacia y dosis administradas.....	56
9.3. Seguridad y complicaciones asociadas.....	57
9.4. Comparación con otras estrategias terapéuticas.....	59
9.5. Limitaciones.....	61
9.6. Perspectivas futuras.....	63
10. CONCLUSIONES.....	66
10.1. Conclusión principal.....	66
10.2 Conclusiones secundarias.....	66
11. BIBLIOGRAFÍA.....	68
12. ANEXOS.....	76

1. RESUMEN

Introducción:

La utilización de rellenos dérmicos a base de ácido hialurónico (AH) ha aumentado considerablemente en medicina estética por su eficacia y seguridad. Sin embargo, su aplicación puede asociarse a complicaciones como nódulos, asimetrías, sobrecorrecciones o eventos vasculares. La hialuronidasa es una enzima capaz de disolver el ácido hialurónico, utilizada para revertir dichas complicaciones. El objetivo de esta revisión sistemática fue analizar la eficacia y seguridad de la hialuronidasa como tratamiento de las complicaciones estéticas derivadas del uso de ácido hialurónico.

Material y método:

Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science, siguiendo las directrices PRISMA, incluyendo artículos publicados hasta enero de 2025. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión definidos previamente, y se seleccionaron 7 estudios que cumplieran con los requisitos establecidos.

Resultados:

Los resultados mostraron que la hialuronidasa es eficaz en la resolución de complicaciones como nódulos inflamatorios, asimetrías, sobrecorrecciones y obstrucciones vasculares, con una baja tasa de efectos adversos graves. La eficacia depende de factores como la dosis empleada, el tipo de complicación tratada y el intervalo de tiempo entre la aparición de la complicación y la administración de la hialuronidasa.

Conclusión:

La hialuronidasa representa una herramienta segura y efectiva en el manejo de complicaciones estéticas derivadas de la aplicación de ácido hialurónico. Su uso precoz y adecuado optimiza los resultados clínicos, minimiza riesgos y mejora la satisfacción del paciente.

2.ABSTRACT

Introduction:

The use of hyaluronic acid (HA)-based dermal fillers has significantly increased in aesthetic medicine due to their proven efficacy and safety. However, their application can be associated with complications such as nodules, asymmetries, overcorrections, or vascular events. Hyaluronidase is an enzyme capable of dissolving hyaluronic acid, used to reverse such complications. The aim of this systematic review was to evaluate the efficacy and safety of hyaluronidase for the treatment of aesthetic complications arising from hyaluronic acid filler applications.

Material and Methods:

A systematic electronic search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science databases, following PRISMA guidelines, including articles published up to January 2025. Defined inclusion and exclusion criteria were applied, and 7 studies meeting these requirements were selected.

Results:

The results showed that hyaluronidase is effective in resolving complications such as inflammatory nodules, asymmetries, overcorrections, and vascular obstructions, with a low rate of serious adverse effects. Its efficacy depends on factors such as the administered dose, the type of complication treated, and the time elapsed between the onset of the complication and the administration of hyaluronidase.

Conclusion:

Hyaluronidase represents a safe and effective tool for the management of aesthetic complications derived from hyaluronic acid filler applications. Its early and appropriate use optimizes clinical outcomes, minimizes risks, and enhances patient satisfaction.

3.PALABRAS CLAVES

- I. Hyaluronidase
- II. Hyaluronic acid
- III. Aesthetic complications
- IV. Dermal filler complications
- V. Vascular occlusion
- VI. Necrosis due to fillers
- VII. Adverse reactions
- VIII. Filler reversal treatment
- IX. Filler Injections
- X. Granulomas
- XI. Nodules
- XII. Hyaluronidase safety
- XIII. Hyaluronidase efficacy
- XIV. Complication management
- XV. Aesthetic medicine
- XVI. Reversibility of hyaluronic acid fillers
- XVII. Injectable treatments safety
- XVIII. Tissue degradation enzymes
- XIX. Enzyme Treatment
- XX. Alternative Treatments

4.INTRODUCCIÓN

4.1 Generalidades

La medicina estética se ha consolidado como una disciplina clave en la mejora de la apariencia física y el bienestar psicológico de los pacientes. En las últimas décadas, esta especialidad ha experimentado un crecimiento significativo, especialmente en el ámbito del rejuvenecimiento facial. Este aumento se debe a la creciente demanda de procedimientos mínimamente invasivos que permitan resultados estéticos naturales y de recuperación rápida (1).

Entre las técnicas más destacadas, los rellenos dérmicos, particularmente los de ácido hialurónico (AH), se han posicionado como una de las herramientas más versátiles. Estos tratamientos no quirúrgicos son ampliamente utilizados para restaurar el volumen facial perdido, suavizar arrugas dinámicas y estáticas, y redefinir contornos faciales. La biocompatibilidad del AH y su capacidad para integrarse de manera natural en los tejidos lo convierten en un recurso seguro y efectivo para abordar los efectos visibles del envejecimiento (2,3).

El uso del AH no solo tiene un impacto estético, sino también psicológico, ya que mejora la autoestima y la percepción del paciente sobre su apariencia. Sin embargo, para entender la relevancia de estos procedimientos, es fundamental explorar los mecanismos biológicos que subyacen al envejecimiento cutáneo y los factores que lo aceleran(4–6).

4.2 Envejecimiento de la piel: causas y factores involucrados

El envejecimiento cutáneo es un proceso complejo y multifactorial que refleja una interacción entre cambios biológicos intrínsecos y factores ambientales externos. (4–6).

4.2.1. Envejecimiento intrínseco

Este proceso está genéticamente programado y ocurre de manera progresiva con la edad. Entre sus características principales se incluyen:

- Reducción de la síntesis de colágeno tipo I y III, esenciales para la elasticidad y firmeza cutánea (4–6).

-Disminución en la producción de elastina y AH, lo que afecta la hidratación y la resistencia de la piel (4–6).

-Adelgazamiento de la epidermis, pérdida de densidad dérmica y alteraciones en la función barrera de la piel (4–6).

Estos cambios son responsables de la aparición de líneas finas y flacidez, afectando especialmente las áreas más expuestas al estrés mecánico, como el rostro (4–6).

4.2.2. Envejecimiento extrínseco

Los factores ambientales, especialmente la exposición prolongada a la radiación ultravioleta (UV), aceleran el proceso de envejecimiento cutáneo, dando lugar al fotoenvejecimiento (5,6).

Este fenómeno incluye:

-Degradación de fibras de colágeno y elastina mediante la activación de enzimas degradativas como las metaloproteinasas de matriz (MMPs) (5,6).

-Producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS), que dañan las membranas celulares y el ADN (5,6).

-Formación de manchas hiperpigmentadas y textura áspera de la piel debido a una alteración en los melanocitos y queratinocitos (5,6).

-Otros factores, como el tabaquismo, la contaminación y una dieta baja en antioxidantes, también contribuyen a un envejecimiento acelerado, agravando la aparición de arrugas profundas y pérdida de luminosidad (6,7) .

4.2.3. Redistribución de componentes faciales.

Con el tiempo, la redistribución de grasa subcutánea y la pérdida de volumen óseo exacerban los signos del envejecimiento facial. (4–6).

Esto resulta en:

Formación de surcos marcados, como los surcos nasolabiales (4–6).

Reducción de la proyección de los pómulos y mejillas (4–6).

Cambios en la estructura mandibular, que contribuyen a un aspecto menos definido (4–6).

Estos factores combinados resaltan la importancia de abordar el envejecimiento facial con un enfoque integral, que contemple la restauración de volúmenes y la mejora de la calidad cutánea (4–6).

4.3 Estrategias para el Rejuvenecimiento de la Piel

El rejuvenecimiento cutáneo es un objetivo central en la dermatología y la medicina estética. Con el envejecimiento, la piel experimenta cambios estructurales, funcionales y estéticos, incluyendo la pérdida de hidratación, elasticidad y firmeza. Las estrategias modernas para rejuvenecer la piel se basan en una combinación de tecnologías avanzadas, ingredientes activos y procedimientos estéticos no invasivos, diseñados para restaurar una apariencia saludable y juvenil. Estas estrategias permiten tratar no solo los signos visibles del envejecimiento, sino también mejorar la salud y funcionalidad de la piel desde sus capas más profundas (8).

4.3.1. Procedimientos estéticos no invasivos

Los tratamientos no quirúrgicos son cada vez más populares debido a su efectividad y tiempos de recuperación mínimos. Entre los más destacados se encuentran: Peelings químicos, Láser y luz pulsada intensa (IPL), Radiofrecuencia y ultrasonidos, Microneedling (9).

4.3.2. Productos y tratamientos tópicos

El uso de cosméticos con ingredientes activos es una parte fundamental del rejuvenecimiento cutáneo. Estos productos actúan mejorando la calidad de la piel a nivel celular. Incluyen: Retinoides, Ácidos alfa-hidroxi (AHA), Antioxidantes y Ácido hialurónico (AH). El AH está presente en cremas, sérums y tratamientos tópicos, hidrata profundamente la piel, mejorando su elasticidad y turgencia (10).

4.3.3. Procedimientos de inyección

Los tratamientos de inyección son una solución efectiva para restaurar volúmenes y corregir arrugas profundas, aportando un efecto rejuvenecedor inmediato. Los procedimientos de inyección incluyen: Rellenos dérmicos, Toxina botulínica (Botox) y Mesoterapia, la cual consiste en la inyección de vitaminas,

antioxidantes y ácido hialurónico en las capas superficiales de la piel, proporcionando hidratación y revitalización (11).

4.3.4. Cambios en el estilo de vida

El cuidado integral de la piel incluye también estrategias no clínicas que complementan los tratamientos estéticos como la protección solar, una dieta equilibrada y evitar hábitos como el tabaquismo, porque el humo del tabaco acelera la degradación de colágeno y elastina, promoviendo la aparición de arrugas y flacidez (12).

4.4. El Papel de los Rellenos Estéticos Faciales

4.4.1. Historia de los rellenos dérmicos

Los rellenos dérmicos son una de las innovaciones más significativas en la medicina estética moderna, pero su origen se remonta a principios del siglo XX. Inicialmente, se utilizaron injertos de grasa autóloga, pero presentaban resultados inconsistentes. En las décadas de 1940 y 1950, la silicona líquida ganó popularidad, aunque sus graves complicaciones limitaron su uso. En los años 80, el colágeno bovino se convirtió en la principal opción, pero su corta duración y riesgo de alergias impulsaron la búsqueda de mejores alternativas. A finales de los 90, el ácido hialurónico revolucionó el mercado debido a su biocompatibilidad, seguridad y reversibilidad con hialuronidasa, consolidándose como el estándar actual en medicina estética (13).

4.4.2. Clasificación y evolución de los rellenos dérmicos

Actualmente, los rellenos dérmicos se clasifican en función de su composición y duración. Entre los tipos más utilizados se encuentran:

Rellenos temporales:

Estos productos son biodegradables y se reabsorben gradualmente en el organismo. Los ejemplos incluyen: Colágeno y Ácido hialurónico (AH) (14).

Rellenos semipermanentes:

Compuestos por materiales sintéticos parcialmente biodegradables, como la hidroxiapatita de calcio y el ácido poliláctico. Estos productos ofrecen resultados más duraderos, pero su uso requiere mayor experiencia debido al riesgo de complicaciones tardías (14).

Rellenos permanentes:

Incluyen sustancias como la silicona o el polimetilmetacrilato (PMMA) (14).

Aunque proporcionan resultados prolongados, su uso ha disminuido debido al riesgo elevado de complicaciones graves, como la formación de granulomas y reacciones inflamatorias crónicas (15).

4.4.3. Impacto de los rellenos dérmicos en la medicina estética

El desarrollo de los rellenos dérmicos ha transformado significativamente la práctica de la medicina estética. Estas sustancias han permitido a los médicos abordar múltiples signos del envejecimiento facial sin necesidad de recurrir a procedimientos quirúrgicos invasivos (16). Entre los principales beneficios se encuentran:

Versatilidad: Los rellenos pueden utilizarse para corregir arrugas, restaurar volúmenes faciales y mejorar contornos (16).

Mínimo tiempo de recuperación: La mayoría de los procedimientos se realizan en consultas ambulatorias, con efectos secundarios leves y transitorios (16).

Resultados inmediatos y naturales: Dependiendo del producto, los pacientes pueden observar mejoras estéticas desde el primer día (16).

La evolución continua de los rellenos dérmicos ha llevado al desarrollo de productos altamente especializados, adaptados a diferentes áreas anatómicas y necesidades clínicas. Esto ha ampliado las posibilidades terapéuticas, permitiendo tratamientos personalizados que maximizan los beneficios y minimizan los riesgos (16).

4.5. Rol del Ácido Hialurónico

El uso del AH ha demostrado ser altamente efectivo no solo para restaurar la hidratación cutánea, sino también para promover la regeneración celular y mejorar la elasticidad de la piel (17).

Desde un punto de vista bioquímico, el AH es un polisacárido clasificado como un glucosaminoglicano disacárido, compuesto por unidades repetidas de ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina. Su naturaleza hidrofílica le permite atraer y retener moléculas de agua, lo que contribuye a mantener la piel hidratada y con una apariencia saludable. Además, los estudios han demostrado que, tras su inyección, el AH estimula la actividad de los fibroblastos en la dermis, promoviendo la producción de colágeno y elastina, lo que potencia sus efectos rejuvenecedores (17).

El AH tiene múltiples aplicaciones en la medicina estética. Se utiliza para suavizar arrugas y líneas de expresión, como los surcos nasolabiales y las líneas de marioneta, y para restaurar el volumen perdido en áreas como las mejillas y los labios. También es empleado para mejorar la hidratación de la piel, aportando un aspecto fresco y rejuvenecido, y para redefinir contornos faciales como la mandíbula y el mentón. Adicionalmente, el AH es útil para corregir asimetrías faciales y mejorar la apariencia de cicatrices atróficas (18).

Las formulaciones de AH inyectable han evolucionado significativamente, permitiendo tratamientos personalizados según las necesidades de cada paciente.

Los principales tipos de AH incluyen:

-Ácido hialurónico no reticulado: Se utiliza principalmente en tratamientos de hidratación y biorevitalización. Su textura fluida y rápida absorción hacen que sea ideal para mejorar la elasticidad y luminosidad de la piel, aunque sus efectos son de corta duración (19).

-Ácido hialurónico reticulado: Su estructura tridimensional reticulada lo hace adecuado para rellenar arrugas profundas, restaurar volúmenes y mejorar contornos faciales, con una duración de 6 a 18 meses dependiendo del producto y la zona tratada (19).

-Ácido hialurónico de alta densidad: Diseñado para tratar pliegues profundos y restaurar volúmenes en áreas como los pómulos, la mandíbula y el mentón.

Sus efectos pueden durar hasta 18 meses (19).

-Ácido hialurónico estabilizado: Posee una mayor resistencia a la degradación enzimática, lo que lo hace ideal para tratamientos de hidratación prolongada y mejora de la textura cutánea (19).

-Ácido hialurónico de densidad media: Con propiedades intermedias, se emplea para corregir arrugas moderadas y mejorar contornos faciales, con resultados que suelen durar entre 9 y 12 meses (19).

El uso del ácido hialurónico ha experimentado un auge significativo en las últimas décadas debido a su seguridad y biocompatibilidad, ya que es un compuesto presente de manera natural en el organismo, lo que minimiza el riesgo de reacciones inmunológicas. Además, su reversibilidad permite disolverlo mediante hialuronidasa en caso de resultados no deseados o complicaciones. Su versatilidad lo hace adaptable a diferentes necesidades estéticas y tipos de piel, mientras que sus resultados inmediatos ofrecen mejoras visibles al instante con un periodo de recuperación mínimo (19).

4.5.1. Complicaciones Asociadas al Uso del Ácido Hialurónico

El uso del ácido hialurónico (AH), aunque seguro en la mayoría de los casos, puede generar complicaciones que varían en frecuencia y gravedad. Estas complicaciones ocurren debido a una combinación de factores, que incluyen la técnica de inyección, las características del producto utilizado y las condiciones del paciente (20).

Las complicaciones asociadas al uso de AH surgen por diferentes razones:

-Técnica de inyección: Un manejo incorrecto, como la inyección intravascular accidental, puede resultar en complicaciones graves como obstrucciones vasculares. Esto es especialmente riesgoso en áreas anatómicamente complejas como la región glabelar y la nariz (20).

-Producto utilizado: La calidad y tipo de AH influyen en el riesgo de complicaciones. Por ejemplo, los productos no reticulados suelen causar menos reacciones tardías, pero tienen menor duración (20).

-Condiciones del paciente: Factores como antecedentes de enfermedades autoinmunes, hipersensibilidad o infecciones cutáneas aumentan el riesgo de reacciones adversas (20).

-La frecuencia de complicaciones varía entre estudios, pero se estima que ocurren en menos del 1-5% de los procedimientos realizados por profesionales capacitados. Sin embargo, esta cifra puede ser mayor en manos inexpertas o con productos de baja calidad .

Ciertas áreas anatómicas son más propensas a complicaciones debido a su rica vascularización o proximidad a estructuras sensibles. Estas incluyen:

-Región glabellar: Riesgo elevado de obstrucción arterial con posibles consecuencias graves como necrosis o ceguera (20).

-Nariz: Las arterias terminales en el dorso y punta nasal son especialmente vulnerables (20).

-Surco nasogeniano: Asociado a arterias faciales profundas, donde la compresión o embolización puede causar isquemia (20).

Las complicaciones se dividen en inmediatas y tardías según su tiempo de aparición. (20).

4.5.1.1. Complicaciones Inmediatas

-Eritema y edema: Son comunes y transitorios, atribuibles al trauma mecánico de la inyección (20).

-Dolor: Puede ocurrir debido a la sensibilidad en el sitio de inyección o por la técnica empleada (20).

-Hematomas: Ocurren cuando se lesionan vasos sanguíneos durante el procedimiento.

-Obstrucción vascular: Una complicación grave que puede llevar a necrosis o incluso pérdida de la visión si afecta arterias periorbitales (20).

4.5.1.2. Complicaciones Tardías

-Granulomas: Reacciones inflamatorias nodulares que aparecen semanas o meses después del tratamiento (21).

-Infecciones tardías: Incluyen abscesos y celulitis, generalmente asociados a una asepsia deficiente (21).

-Reacciones alérgicas retardadas: Hipersensibilidad al material inyectado (21).

-Migración del producto: Puede alterar el resultado estético deseado y requerir correcciones adicionales (21).

4.6. Hialuronidasa: Composición Química y Usos en Medicina Estética

La hialuronidasa es una enzima que desempeña un papel crucial en el metabolismo de los tejidos conectivos al descomponer el ácido hialurónico (AH), un componente esencial de la matriz extracelular. Esta propiedad ha hecho que la hialuronidasa sea una herramienta valiosa en la medicina estética, especialmente para manejar complicaciones derivadas del uso de rellenos dérmicos a base de AH (22).

La hialuronidasa es un grupo de enzimas hidrolasas que catalizan la hidrólisis del AH al romper los enlaces β -1,4 entre el ácido D-glucurónico y la N-acetil-D-glucosamina. Existen varias isoformas de hialuronidasa, clasificadas según su origen (animal, bacteriano o recombinante). En aplicaciones clínicas, la hialuronidasa utilizada suele derivarse de fuentes animales, como testículos bovinos o de oveja, o ser producida mediante tecnología recombinante, que ofrece mayor pureza y menor riesgo de reacciones alérgicas (22) .

La principal aplicación de la hialuronidasa en medicina estética es la corrección de complicaciones relacionadas con los rellenos dérmicos de AH. Estas complicaciones pueden incluir:

-Sobrecorrecciones: Donde un exceso de relleno produce una apariencia no deseada (23,24).

-Nódulos o granulomas: Reacciones inflamatorias o acumulaciones focales de AH (23,24).

-Oclusiones vasculares: Complicación grave que ocurre cuando el relleno obstruye un vaso sanguíneo, poniendo en riesgo la viabilidad del tejido circundante (23,24).

La hialuronidasa actúa descomponiendo rápidamente el AH en fragmentos más pequeños, permitiendo su reabsorción por el cuerpo y restableciendo la normalidad

en el área tratada. En casos de oclusiones vasculares, su aplicación inmediata puede restaurar el flujo sanguíneo y prevenir necrosis tisular (23,24).

5. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

5.1 Justificación

El ácido hialurónico (AH) es uno de los materiales de relleno más utilizados en medicina estética debido a su biocompatibilidad, efecto reversible y buenos resultados en la corrección de arrugas, voluminización facial y armonización estética. Sin embargo, su aplicación puede dar lugar a complicaciones, algunas de ellas potencialmente graves, que pueden ir desde reacciones leves, como edema o nódulos, hasta eventos severos como oclusión vascular, necrosis cutánea o incluso ceguera. Ante estos escenarios, la hialuronidasa se considera el tratamiento de elección para revertir los efectos del ácido hialurónico, facilitando su degradación y minimizando las secuelas estéticas y funcionales.

A pesar de su uso generalizado, la evidencia científica sobre la hialuronidasa sigue siendo limitada y fragmentada. Existen estudios aislados y revisiones que abordan los rellenos dérmicos en general, pero son escasas las revisiones sistemáticas que analicen específicamente la efectividad y seguridad de la hialuronidasa en el manejo integral de las complicaciones del ácido hialurónico.

Las revisiones existentes suelen centrarse en la eficacia estética y la durabilidad del ácido hialurónico, sin profundizar en las complicaciones ni en las estrategias terapéuticas para su reversión. Además, la evidencia disponible sobre hialuronidasa se focaliza principalmente en las oclusión vasculares, dejando de lado otras complicaciones como nódulos, granulomas o necrosis cutánea. A esto se suma la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados y la falta de consenso sobre dosis y protocolos, lo que genera una marcada variabilidad en la práctica clínica y un margen de incertidumbre respecto al uso seguro y efectivo de la hialuronidasa.

Por todo lo expuesto, se justifica la realización de una revisión sistemática que evalúe la efectividad y seguridad de la hialuronidasa, proporcionando además un análisis integral sobre el manejo de las diversas complicaciones derivadas de los rellenos de ácido hialurónico. Este estudio busca dotar a los profesionales de la salud de un marco de referencia basado en la mejor evidencia disponible, que les permita optimizar la toma de decisiones clínicas y reducir la incidencia de secuelas en los pacientes.

Esta revisión sistemática contribuye de manera sustancial a la consecución de unos de los objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS):

-ODS 3: Salud y Bienestar

En consonancia con lo expuesto, el presente estudio se alinea con el ODS 3 (Salud y Bienestar) al evaluar la seguridad y eficacia de la hialuronidasa en el tratamiento de complicaciones estéticas derivadas del ácido hialurónico. En particular, contribuye a la meta 3.8, que promueve el acceso a medicamentos y tratamientos seguros, eficaces y de calidad. Esta revisión pretende optimizar la toma de decisiones clínicas mediante el análisis de protocolos de manejo de complicaciones como oclusión vascular, nódulos, granulomas y necrosis, reduciendo así los efectos adversos y los tiempos de recuperación en los pacientes sometidos a rellenos dérmicos.

-ODS 9: Industria, Innovación e Infraestructura

Asimismo, este trabajo se vincula con el ODS 9 (Industria, Innovación e Infraestructura), ya que la investigación y el desarrollo de tratamientos en medicina estética están en constante evolución. Esta revisión sistemática aporta evidencia actualizada sobre el uso de la hialuronidasa como tratamiento de referencia en las complicaciones derivadas de rellenos dérmicos. De este modo, se contribuye a la meta 9.5, que promueve la investigación científica y el desarrollo tecnológico en sectores especializados, como la biomedicina y la dermatología estética. El análisis comparativo de diferentes estrategias terapéuticas contribuirá a mejorar la seguridad de los procedimientos estéticos e impulsar la innovación en la práctica clínica, favoreciendo el desarrollo de protocolos optimizados para el manejo de complicaciones.

5.2 Hipótesis

Se plantea que la hialuronidasa constituye la opción más eficaz y segura en el tratamiento de complicaciones asociadas a los rellenos dérmicos de ácido hialurónico, favoreciendo una resolución rápida y efectiva de los eventos adversos en comparación con otras intervenciones conservadoras, como el masaje, la aspiración o el uso de

corticosteroides. Se espera que su beneficio sea especialmente notable en casos de oclusión vascular, donde su administración precoz podría reducir de manera significativa el riesgo de necrosis y secuelas estéticas permanentes.

Asimismo, se considera que la hialuronidasa será más efectiva en la resolución de nódulos persistentes y reacciones inflamatorias tardías en comparación con otros tratamientos no enzimáticos, acelerando el tiempo de recuperación y reduciendo el riesgo de complicaciones tardías. No obstante, su eficacia podría verse influida por factores como el grado de reticulación del ácido hialurónico, la dosis empleada y la técnica de aplicación.

Por otro lado, se plantea que el uso adecuado de hialuronidasa contribuirá a mejorar los resultados estéticos y funcionales en los pacientes tratados por complicaciones de ácido hialurónico, disminuyendo el riesgo de secuelas a largo plazo y aumentando la satisfacción global tras la resolución del evento adverso. Sin embargo, se anticipa que su empleo podría asociarse con efectos adversos transitorios, como reacciones locales y degradación involuntaria del ácido hialurónico circundante, lo que resalta la necesidad de establecer protocolos estandarizados sobre su aplicación óptima en términos de seguridad y eficacia.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo principal

Evaluar la eficacia y seguridad de la hialuronidasa en el tratamiento de complicaciones estéticas derivadas del ácido hialurónico, comparándola con otras estrategias terapéuticas disponibles en términos de resolución clínica, tiempos de recuperación y efectos adversos.

6.2. Objetivos secundarios

I. Identificar los distintos contextos clínicos en los que la hialuronidasa ha sido empleada (oclusión vascular, nódulos, granulomas, edemas tardíos), evaluando las modalidades de uso más frecuentes (dosis, frecuencia, vía de administración) y su relación con los resultados obtenidos.

II. Evualuar el impacto de herramientas complementarias, como la ecografía y los protocolos combinados, en la precisión, eficacia y reducción de complicaciones del tratamiento con hialuronidasa.

7.MATERIAL Y MÉTODO

Esta revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo las directrices de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), con el fin de garantizar la transparencia y rigor metodológico en el proceso de identificación, selección y análisis de los estudios incluidos (25).

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed-Medline, Scopus y Web of Science para identificar estudios relevantes sobre el uso de hialuronidasa en el tratamiento de complicaciones derivadas de los rellenos de ácido hialurónico, en comparación con otros enfoques terapéuticos.

Se incluyeron artículos publicados hasta enero de 2025, con restricción de idioma a inglés y español, con el objetivo de responder a la siguiente pregunta de investigación:

7.1 Identificación de la pregunta PICO

"En pacientes con complicaciones estéticas derivadas de la aplicación de ácido hialurónico (P), ¿el tratamiento con hialuronidasa (I) es más eficaz que otras intervenciones (aspiración, cirugía, masajes, corticosteroides) (C) para la resolución de las complicaciones en términos de seguridad, eficacia y tiempos de recuperación (O)?"

La pregunta se estructuró según el modelo **PICO**:

P (Población): Pacientes que han desarrollado complicaciones estéticas tras la aplicación de ácido hialurónico.

I (Intervención): Uso de hialuronidasa para revertir las complicaciones.

C (Comparador): Otros tratamientos alternativos como masaje, aspiración, cirugía o corticosteroides.

O (Resultados):

- **O1:** Resolución completa de la complicación estética.
- **O2:** Reducción del tiempo de recuperación y minimización de secuelas.
- **O3:** Seguridad del procedimiento, evaluando la presencia de efectos adversos tras el uso de hialuronidasa.
- **O4:** Comparación de la efectividad de la hialuronidasa según el tipo de complicación (oclusión vascular, nódulos, granulomas, necrosis).

7.2 Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron:

-Tipo de estudio:

- Ensayos clínicos aleatorizados y controlados.
- Estudios observacionales (series de casos).
- Revisiones narrativas relevantes y consenso de expertos, considerados como evidencia de apoyo secundaria.
- Publicaciones en inglés.
- Estudios publicados entre 2015 y 2025.

-Tipo de pacientes:

- Pacientes que hayan recibido rellenos dérmicos de ácido hialurónico en procedimientos estéticos faciales.
- Pacientes que hayan experimentado complicaciones estéticas asociadas a la inyección de ácido hialurónico.

-Tipo de intervención:

- Uso de hialuronidasa para revertir complicaciones del ácido hialurónico.
- Comparación con otras estrategias terapéuticas como masaje, aspiración, cirugía, corticosteroides u otros tratamientos alternativos.

-Variables de estudio:

Los estudios debían proporcionar datos sobre:

- O1: Resolución de la complicación tras el tratamiento con hialuronidasa.
- O2: Tiempo de recuperación del paciente.
- O3: Seguridad del procedimiento, evaluando la presencia de efectos adversos tras la inyección de hialuronidasa.
- O4: Comparación de la efectividad de la hialuronidasa según el tipo de complicación tratada (oclusión vascular, necrosis, nódulos, granulomas, etc.).

Los criterios de exclusión fueron:

- Estudios in vitro o en modelos animales, por no aportar evidencia clínica directa aplicable a la población objetivo.
- Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ya que se consideraron únicamente como apoyo teórico, pero no fueron incluidas en la extracción de resultados.
- Reportes de casos sin una descripción clínica completa o sin tratamiento con hialuronidasa.
- Estudios centrados en aplicaciones no estéticas del ácido hialurónico (uso intraarticular, oftalmológico, etc.)
- Publicaciones en idiomas distintos al inglés .

7.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda de datos

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando las siguientes palabras clave y términos relacionados:

“Hyaluronidase”, “Hyaluronic acid”, “Aesthetic complications”, “Dermal filler complications”, “Vascular occlusion”, “Necrosis due to fillers”, “Adverse reactions”, “Filler reversal treatment”, “Filler injections”, “Soft tissue augmentation”, “Granulomas”, “Nodules”, “Hyaluronidase safety”, “Hyaluronidase efficacy”, “Complication management”, “Medical aesthetics”, “Reversibility of hyaluronic acid fillers”, “Aesthetic medicine complications”, “Injectable treatments safety”, “Tissue degradation enzymes”, “Enzyme treatment”, “Alternative treatments”.

Las palabras clave se combinaron mediante los operadores booleanos AND, OR y NOT, adaptándose a las particularidades de cada base de datos.

Asimismo, en PubMed se emplearon términos controlados del Medical Subject Headings (MeSH) como “Hyaluronic Acid”[MeSH] y “Hyaluronidase”[MeSH] con el objetivo de ampliar la sensibilidad de la búsqueda y garantizar la identificación de los estudios más relevantes.

Búsqueda en PubMed:

La búsqueda en **PubMed-Medline** se llevó a cabo utilizando los siguientes términos MeSH y palabras clave, combinados con operadores booleanos (AND, OR, NOT):

("Hyaluronic Acid"[MeSH] OR "Hyaluronic Acid Fillers" OR "Dermal Fillers" OR "Soft Tissue Augmentation" OR "HA")

AND

("Face"[MeSH] OR "Facial Injections" OR "Aesthetic Medicine" OR "Cosmetic Procedures")

AND

("Safety" OR "Reversibility" OR "Adverse Effects" OR "Complications" OR "Risk Assessment")

AND

("Hyaluronidase"[MeSH] OR "Complication Management" OR "Treatment" OR "Filler Removal")

NOT

("Arthritis" OR "Osteoarthritis" OR "Intra-articular Injection" OR "Knee" OR "Joint")

Se aplicaron los siguientes filtros:

- Publicación entre 2015 y 2025.
- Solo Clinical Trials, Randomized Clinical Trials y estudios observacionales.
- Idioma: inglés.

Búsqueda en Scopus:

La búsqueda en Scopus se realizó empleando los siguientes términos en los títulos, resúmenes y palabras clave:

TITLE-ABS-KEY ("Hyaluronic Acid" OR "Hyaluronan" OR "Hyaluronate" OR "Dermal Fillers" OR "Hyaluronic Acid Fillers")

AND

TITLE-ABS-KEY ("Face" OR "Facial Skin" OR "Facial Aesthetics" OR "Facial Injection" OR "Facial Fillers")

AND

TITLE-ABS-KEY ("Adverse Effects" OR "Complications" OR "Side Effects" OR "Vascular Complications" OR "Tissue Necrosis" OR "Inflammation" OR "Infection"

OR "Delayed Hypersensitivity" OR "Granuloma" OR "Blindness" OR "Ischemia" OR "Skin Necrosis")

AND

TITLE-ABS-KEY ("Injection" OR "Injection Site Reactions" OR "Subcutaneous Injection" OR "Intradermal Injection" OR "Filler Injection")

OR

TITLE-ABS-KEY ("Hyaluronidase" OR "Enzymatic Degradation" OR "Filler Dissolution" OR "Hyaluronidase Injection" OR "Reversal Agent")

Se aplicaron los siguientes filtros:

- Publicación entre 2015 y 2025.
- Solo artículos científicos (excluyendo conferencias, capítulos de libro y revisiones sistemáticas).
- Áreas de Medicina y Odontología.
- Idioma: inglés.

Búsqueda en Web of Science:

TS=("Hyaluronic Acid" OR "Hyaluronic Acid Fillers" OR "HA Fillers" OR "Dermal Fillers")

AND

TS=("Complications" OR "Aesthetic Complications" OR "Injection Complications" OR "Hyaluronic Acid Implantation Complications" OR "Adverse Effects" OR "Side Effects" OR "Filler Complications")

AND

TS=("Hyaluronidase" OR "Enzyme Treatment" OR "Hyaluronidase Therapy" OR "Hyaluronidase Injection")

AND

TS=("Alternative Treatments" OR "Other Treatments" OR "Surgical Procedures" OR "Operative Interventions" OR "Massage Therapy" OR "Aspiration" OR "Non-Enzymatic Methods")

AND

TS=("Treatment Outcome" OR "Therapeutic Use" OR "Recovery Time" OR "Safety")

OR "Efficacy" OR "Resolution" OR "Effectiveness" OR "Patient Satisfaction" OR "Long-Term Results" OR "Adverse Event Management")

Se aplicaron los siguientes filtros:

- Publicación entre 2015 y 2025.
- Solo artículos científicos.
- Idioma: inglés.

Con el fin de identificar cualquier estudio elegible que la búsqueda inicial pudiera haber omitido, se completó la revisión con un análisis de las referencias bibliográficas de los estudios incluidos.

Por otra parte, se realizó una búsqueda manual de artículos científicos en revistas especializadas en medicina estética y dermatología, tales como: *Journal of Dermatologic Surgery*, *Aesthetic Surgery Journal*, *Plastic and Reconstructive Surgery*, *Journal of Cosmetic Dermatology*, entre otras.

Finalmente, se llevó a cabo una búsqueda cruzada para la identificación de artículos relevantes en bases de datos complementarias. Los estudios duplicados fueron eliminados de la revisión antes del proceso de selección.

7.4. Proceso de selección de los estudios

Se realizó un proceso de selección de los estudios en tres etapas. La selección fue llevada a cabo de forma independiente por dos revisores (SC, EG).

En la primera etapa, se realizó un cribado por títulos con el objetivo de eliminar publicaciones irrelevantes que no estuvieran relacionadas con el tratamiento de complicaciones estéticas del ácido hialurónico o su reversión con hialuronidasa.

En la segunda etapa, se revisaron los resúmenes de los estudios preseleccionados, aplicando los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. En esta fase, se seleccionaron los artículos según los siguientes parámetros:

- Tipo de estudio (ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales, revisiones narrativas).

- Tipo de complicación analizada (oclusión vascular, necrosis, nódulos, granulomas, reacciones inflamatorias).
- Intervención evaluada (tratamiento con hialuronidasa frente a otras opciones terapéuticas).
- Número de pacientes incluidos en el estudio.
- Variables de resultado reportadas, como resolución de la complicación, seguridad del tratamiento y tiempo de recuperación.

En la tercera etapa, se procedió a la lectura completa de los estudios seleccionados en la fase anterior. Aquellos artículos que cumplían con todos los criterios de elegibilidad fueron incluidos en la revisión sistemática. Durante esta fase, se realizó la extracción de datos mediante un formulario previamente elaborado, en el que se recogieron las características principales de cada estudio.

Los desacuerdos entre los revisores en cualquier etapa del proceso fueron resueltos mediante discusión. En caso de persistir discrepancias, se llevó a cabo un análisis conjunto para determinar la elegibilidad del estudio en cuestión.

Para evaluar el grado de acuerdo entre los revisores en la segunda y tercera etapa, se calculó el coeficiente k de Cohen (Cohen's Kappa test), asegurando la fiabilidad en la selección de los estudios incluidos en la revisión.

7.5. Extracción de datos

La siguiente información fue extraída de los estudios seleccionados y se organizó según el tipo de complicación tratada y el uso de hialuronidasa:

- Autor y año de publicación.
- Tipo de estudio (ensayo clínico aleatorizado, estudio observacional, revisión narrativa o consenso de expertos).
- Número de pacientes incluidos en el estudio.
- Tipo de complicación del ácido hialurónico (oclusión vascular, necrosis, nódulos, granulomas, reacciones inflamatorias).
- Uso de ecografía (sí o no, y su papel en el tratamiento).

- Modalidad de uso de la hialuronidasa (modo de complicación: modo 2, modo 4, etc.).
- Dosis y técnica de aplicación de hialuronidasa (cuando se reporta).
- Vía de administración de la hialuronidasa (intradérmica, subcutánea, intraarterial, retrobulbar).
- Tiempo de resolución de la complicación (en días o semanas, según el estudio).
- Seguridad del procedimiento (presencia de efectos adversos tras el uso de hialuronidasa).
- Seguimiento de los pacientes (duración en meses del seguimiento tras el tratamiento).
- Eficacia de la hialuronidasa (proporción de casos en los que se logró una resolución completa de la complicación).
- Comparación con otros tratamientos (si el estudio incluyó un grupo control o comparativo).

Variable principal

Eficacia de la hialuronidasa:

Se definió como la capacidad del tratamiento con hialuronidasa para resolver la complicación estética derivada de la aplicación de ácido hialurónico, medida según los parámetros descritos en cada estudio. Se incluyeron los siguientes aspectos:

- Resolución de la complicación: Eliminación total o parcial de los efectos adversos del ácido hialurónico tras la aplicación de hialuronidasa.
- Tiempo de respuesta al tratamiento: Tiempo transcurrido entre la aplicación de hialuronidasa y la mejora clínica o resolución completa de la complicación.
- Necesidad de retratamientos: Número de aplicaciones necesarias de hialuronidasa para conseguir la resolución completa de la complicación.
- Método de evaluación: Evaluación clínica, ecográfica o radiológica del resultado tras el tratamiento.

Variables secundarias

-Complicaciones tratadas con hialuronidasa:

Se registraron las diferentes complicaciones reportadas en los estudios incluidos, clasificadas en:

- Oclusión vascular: Reportada como compromiso de la vascularización en la zona de aplicación del ácido hialurónico, con o sin necrosis secundaria.
- Necrosis tisular: Evaluada como la pérdida irreversible de tejido en la zona de inyección del ácido hialurónico.
- Nódulos y granulomas: Presencia de lesiones palpables o inflamatorias persistentes tras la aplicación del ácido hialurónico.
- Reacciones inflamatorias o inmunológicas: Respuestas adversas como hinchazón prolongada, eritema persistente o reacciones de hipersensibilidad tardía.

-Seguridad del tratamiento con hialuronidasa:

Se evaluó la presencia de efectos adversos tras la aplicación de hialuronidasa, incluyendo:

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad inmediata o tardía).
- Atrofia o reabsorción involuntaria del ácido hialurónico circundante.
- Dolor, edema o eritema en la zona de inyección de hialuronidasa.

-Tiempo de recuperación:

Se registró el tiempo necesario para la resolución de la complicación, definido como el período entre la aplicación del tratamiento y la recuperación completa del paciente.

-Comparación con otros tratamientos:

Se incluyeron estudios que evaluaron la hialuronidasa frente a otras intervenciones, registrando:

- Tasa de éxito de cada intervención (proporción de pacientes que lograron la resolución de la complicación con cada tratamiento).
- Tiempo de recuperación en cada grupo.
- Diferencias en efectos adversos entre los tratamientos comparados.

7.6. Valoración de la calidad

La valoración del riesgo de sesgo fue realizada por dos revisores (SC, EG) con el objetivo de analizar la calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión.

Para la evaluación de la calidad de los estudios incluidos, se utilizaron herramientas específicas según el diseño del estudio:

- **Ensayos clínicos aleatorizados:** Se utilizó la herramienta Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2), que evalúa el riesgo de sesgo en los siguientes dominios:

- Generación de la secuencia aleatoria.
- Ocultamiento de la asignación.
- Cegamiento de participantes, personal y evaluadores.
- Integridad de los datos de resultado.
- Notificación selectiva de resultados.
- Otros sesgos potenciales.

Los estudios fueron clasificados como de bajo, moderado o alto riesgo de sesgo según el grado de cumplimiento de estos dominios.

- **Serie de casos y casos clínicos individuales:** Se utilizó la escala de evaluación de Murad (MOGA), adaptada para valorar:

- Claridad en el objetivo del estudio.

- Descripción adecuada de los pacientes y de la intervención.
- Relación temporal adecuada entre la intervención y los resultados.
- Evaluación de resultados relevante y apropiada.
- Análisis suficiente de los eventos adversos.
- Existencia de seguimiento clínico.

7.7. Síntesis de datos

Debido a la heterogeneidad observada entre los estudios incluidos ,en relación al diseño metodológico, tipo de complicaciones tratadas, protocolos de aplicación de hialuronidasa y criterios de evaluación de resultados, no fue posible llevar a cabo un metaanálisis cuantitativo. Por esta razón, se optó por realizar una síntesis descriptiva de los datos, agrupando y analizando los resultados en función de las variables principales y secundarias previamente definidas.

Los datos extraídos se agruparon y analizaron de la siguiente manera:

- Variable principal:
 - Eficacia clínica de la hialuronidasa en la resolución de las complicaciones asociadas a rellenos de ácido hialurónico.
- Variables secundarias:
 - Tipo de complicación tratada (oclusión vascular, necrosis, nódulos, granulomas, edemas tardíos).
 - Dosis, frecuencia y técnica de administración de hialuronidasa utilizadas en cada estudio.
 - Tiempo de recuperación tras el tratamiento.
 - Eventos adversos o complicaciones secundarias al uso de hialuronidasa.

Para cada uno de los estudios, se sintetizaron:

- El tipo de complicación,
- El protocolo de tratamiento empleado,
- Los resultados obtenidos,
- Y el perfil de seguridad.

Cuando fue posible, se analizaron patrones comunes, como la tendencia dosis-respuesta, la influencia de la intervención precoz sobre el pronóstico, y la eficacia de protocolos combinados (hialuronidasa + otros tratamientos adyuvantes).

Finalmente, los resultados de eficacia y seguridad fueron comparados con otras estrategias terapéuticas alternativas descritas en los estudios incluidos (masaje, aspiración, cirugía, uso de corticosteroides u oxigenoterapia), para contextualizar el papel actual de la hialuronidasa como tratamiento de elección.

8. RESULTADOS

8.1. Selección de estudios. Flow chart

Se obtuvieron un total de 413 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=136), SCOPUS (n=270) y la Web of Science (n=7) (Tabla 1 en Anexos). Además, se obtuvo 1 estudio adicional a través de la búsqueda manual (lista de referencias y fuentes primarias). De estas publicaciones, 42 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 7 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig. 1). Los estudios excluidos tras lectura completa del texto (n = 35) se presentan detalladamente en la Tabla 2, junto con los motivos de exclusión. Todos ellos han sido incorporados a la bibliografía final por haber formado parte del proceso de evaluación sistemática.

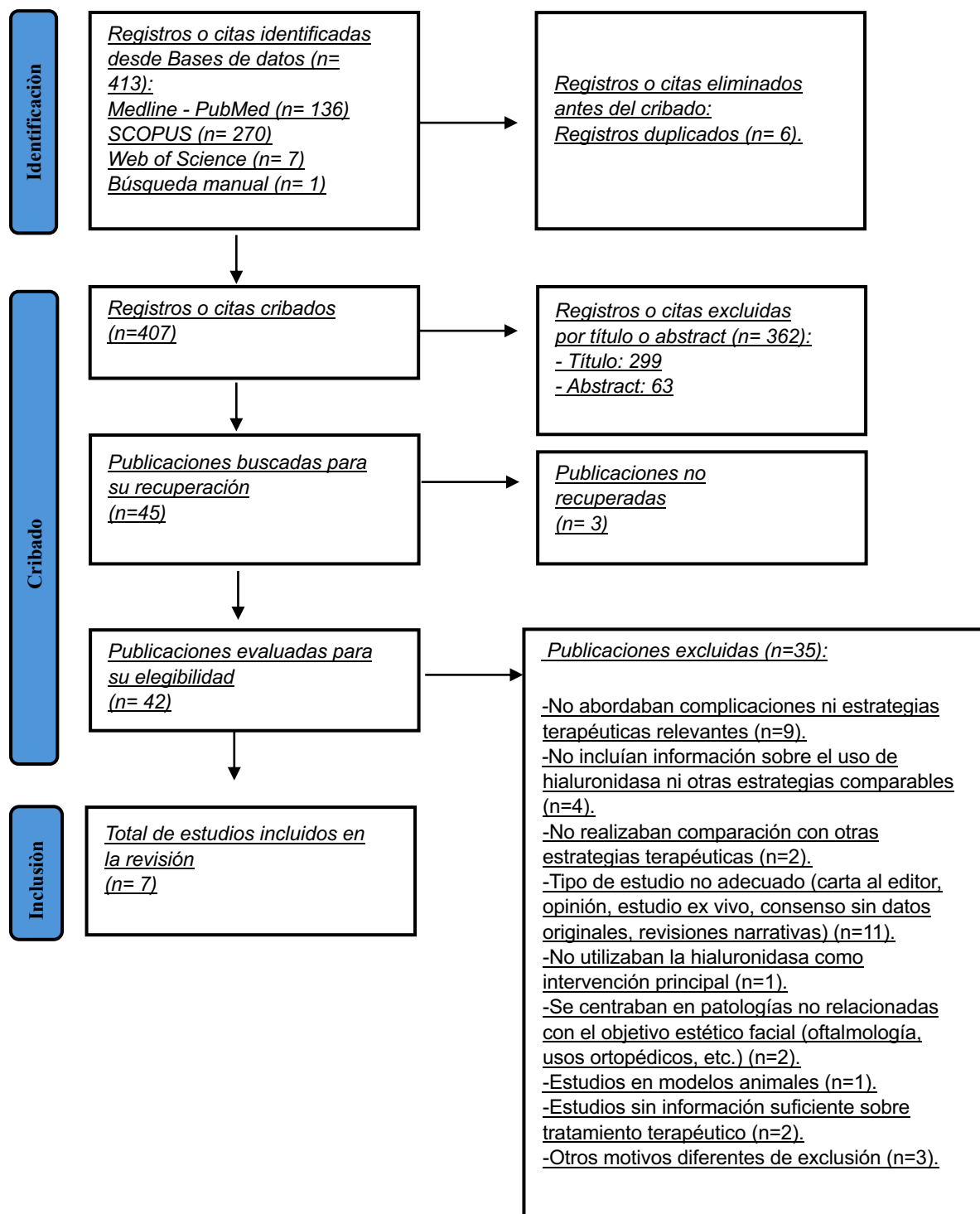


Fig. 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

Tabla 2 : Artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática.

Autor. Año	Publicación	Motivo de exclusión
Carley S.K., Kraus C.N., Cohen J.L. 2024 (33)	Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology	No incluía información sobre el uso de hialuronidasa ni otras estrategias terapéuticas comparables.
Paap M.K., Milman T., Ugradar S., Goldberg R., Silkiss R.Z. 2022 (34)	Aesthetic Surgery Journal	Se centraba en patologías o aplicaciones no relacionadas con el objetivo de la revisión (como usos oftálmicos no estéticos).
Wilde C.L., Jiang K., Lee S., Ezra D.G. 2024 (35)	Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open	Tipo de estudio no adecuado.
Zaccaria G., Dotti A., Benanti E., Vigliarolo C., Vaienti L (36)	Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery	Tipo de estudio no adecuado.
Fakih-Gomez N., Porcar Plana C.A., Verano-Garcia A., Muñoz-Gonzalez C., Kadouch J. 2024 (37)	Aesthetic Plastic Surgery	Tipo de estudio no adecuado.
Choi S.Y., Shin S.H., Seok J., Yoo K.H., Kim B.J. 2023 (38)	Journal of Cosmetic Dermatology	No incluía información sobre el uso de hialuronidasa ni otras estrategias terapéuticas comparables.
Oxton, A.; Doran, M.D. 2023 (39)	Plastic and Aesthetic Nursing	Tipo de estudio no adecuado
Zheng, C.; Fu, Q.; Zhou, G.-W.; Liang, L.-M.; Chen, M.-L. 2022 (40)	Aesthetic Surgery Journal	No incluía comparación con otras estrategias terapéuticas.

Antonio Munia, M.; Guarnieri Munia, C.; Brasil Parada, M.; Ben-Hurferraz Parente, J.; Wolosker, N. 2022 (41)	Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology	No incluía información sobre el uso de hialuronidasa como intervención principal.
Turcza, J.F.; Bartosinska, J.; Raczkievicz, D. 2025 (42)	Journal of Clinical Medicine	Tipo de estudio no adecuado.
Yang, H.; Zheng, Y.; Li, D.; Guo, T.-L.; Ye, F.-L. 2024 (43)	Annals of Plastic Surgery	Tipo de estudio no adecuado.
Ciaramicolo, N.D.O.; Bisson, G.B.; Piedade, E.D.F.D.S.; Osny, F.J. 2024 (44)	Journal of Craniofacial Surgery	Se centraba en patologías no relacionadas con el objetivo de la revisión.
Gonzalez, C.; Duque-Clavijo, V.; Kroumpouzou, G.; Garcia Concha, A.M.; Olmos Perez, M. 2024 (45)	Clinics in Dermatology	No incluía información sobre el uso de hialuronidasa ni otras estrategias terapéuticas comparables.
Fu, H.; Fu, Q.; Yu, Y.; Wu, Q.; Chen, M. 2024 (46)	Aesthetic Plastic Surgery	No incluía información sobre el uso de hialuronidasa.
Damianou, L.; Demetriades, N. 2024 (47)	Aesthetic Medicine	No incluía información sobre el uso de hialuronidasa como intervención.
Xu, X.; Sun, X.; Fu, Q.; Yu, Y.; Chen, M. 2024 (48)	Aesthetic Plastic Surgery	Se centraba en modelos animales (no aplicable a humanos).
Figueiredo, H.P.; Coimbra, F.; de Carvalho Rocha, T.; Silva, M.R.M.A.E. 2024 (49)	Imaging Science in Dentistry	No incluía intervención con hialuronidasa.
Mendoza-Gálvez, P.; del Rio-Martínez, C.J.; Holguín-Montaña, V.; Santos-Flores, M. 2024 (50)	Dermatology Reports	No incluía información sobre el uso de hialuronidasa ni otras estrategias terapéuticas comparables.

Lei, Z.; Qingyi, Z.; Hong, X.; Yi, S.; Sufan, W. 2023 (51)	Aesthetic Surgery Journal	No incluía información sobre tratamientos terapéuticos.
Thanasarnaksorn, W.; Thanyavuthi, A.; Prasertvit, P.; Jitaree, B.; Suwanchinda, A. 2023 (52)	Journal of Cosmetic Dermatology	No incluía intervención con hialuronidasa como objetivo principal.
Munhoz, G.; Cavallieri, F.A.; de Almeida Balassiano, L.; Moreira, M.; Ramos-e-Silva, M. 2022 (53)	Journal of Cosmetic Dermatology	No incluía comparación con otras estrategias terapéuticas.
Rauso, R.; Zerbinati, N.; Fragola, R.; Nicoletti, G.F.; Tartaro, G. 2021 (54)	Dermatologic Surgery	Tipo de estudio no adecuado.
Keramidas, E.; Rodopoulou, S.; Gavala, M.-I. 2021 (55)	Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open	No abordaba complicaciones ni estrategias terapéuticas.
Shao, H.; Wang, L.; Tang, J.; Chen, L.; Zhang, S.; Chen, Q.; Wang, C.; Yang, J.; Li, W.; Zhao, H. 2024 (56)	Journal of Dermatological Treatment	No abordaba complicaciones ni estrategias terapéuticas.
Li, X.Z.; Chiang, C.F.; Lin, Y.H.; Chen, T.M.; Wang, C.H.; Tzeng, Y.S.; Cui, H.Y. 2023 (57)	Journal of Dermatological Treatment	No abordaba complicaciones ni estrategias terapéuticas.
Weiss, R.; Beer, K.; Cox, S.E.; Palm, M.; Kaufman-Janette, J.; Bassichis, B.; Biesman, B.; Joseph, J.; Almegård, B.; Nilsson, A.; Edwartz, C. 2021 (58)	Dermatologic Surgery	No abordaba complicaciones ni estrategias terapéuticas.
Qiao, J.; Li, F.; Jin, H.Z.; Yang, X.M.; Fang, H.; Li, L.; Zhang, W.; Wu, X.F.; Zheng, M.; Jia, Q.N. 2021 (59)	Journal of Dermatological Treatment	No abordaba complicaciones ni estrategias terapéuticas.
Sattler, G.; Philipp-Dormston, W.G.; Van Den Elzen, H.; Van Der Walt, C.; Nathan, M.;	Dermatologic Surgery	No abordaba complicaciones ni estrategias terapéuticas.

Kolodziejczyk, J.; Kerson, G.; Dhillon, B. 2017 (60)		
Beer, K.; Kaufman-Janette, J.; Bank, D.; Biesman, B.; Dayan, S.; Kim, W.; Chawla, S.; Schumacher, A. 2021 (61)	Dermatologic Surgery	No abordaba complicaciones ni estrategias terapéuticas.
Monheit G, Beer K, Hardas B, Grimes PE, Weichman BM, Lin V, Murphy DK. 2018 (62)	Dermatologic Surgery	No abordaba complicaciones ni estrategias terapéuticas.
Ascher B, Bayerl C, Kestemont P, Rzany B, Edwartz C, Podda M. 2017 (63)	Dermatologic Surgery	No abordaba complicaciones ni estrategias terapéuticas.
Nikolis A, Cohen JL, Enright KM, Avelar L, Beleznyay K, Biesman B, Cartier H, Cotofana S, Fabi S, Fitzgerald R, Goodman G, Lee W, Parada M, Rzany B, Schelke L, Wang H, Bromée T, Weiner S. 2024 (64)	Journal of Cosmetic Dermatology	Tipo de estudio no adecuado.
Daher JC, Da-Silva SV, Campos AC, Dias RCSD, Damasio AA, Costa RS. 2020 (65)	Revista Brasileira de Cirurgia Plástica	Tipo de estudio no adecuado.
Hong GW, Hu H, Chang K, Park Y, Lee KWA, Chan LKW, Yi KH. 2024 (66)	Diagnostics	Tipo de estudio no adecuado.
Nikolis A, Cohen JL, Enright KM, Avelar L, Beleznyay K, Biesman B, Cartier H, Cotofana S, Fabi S, Fitzgerald R, Goodman G, Lee W, Parada M, Rzany B, Schelke L, Wang H, Bromée T, Weiner S. 2024 (67)	Journal of Cosmetic Dermatology	Tipo de estudio no adecuado.

8.2. Análisis de las características de los estudios incluidos

La presente revisión sistemática incluyó un total de 7 estudios que cumplían con los criterios de elegibilidad establecidos. El objetivo común entre ellos fue evaluar la eficacia y seguridad de la hialuronidasa como tratamiento de complicaciones estéticas asociadas al uso de ácido hialurónico (AH) (26–32).

En cuanto al diseño de los estudios, se identificaron:

- **3 ensayos clínicos aleatorizados** (26–28);
- **2 series de casos clínicos** (29,30);
- **2 reportes de casos clínicos individuales** (31,32);

Respecto a la población total tratada, los estudios clínicos incluidos abarcaron un total de 142 pacientes, con edades y características variables, tratados por complicaciones como nódulos, necrosis cutánea, celulitis persistente o eventos vasculares adversos tras la infiltración de ácido hialurónico (26–32).

La hialuronidasa se utilizó principalmente como tratamiento de reversión en cuatro modalidades clínicas:

- Modo 1: corrección de sobrecorrecciones, asimetrías o nódulos no inflamatorios (26,28).
- Modo 2: tratamiento de granulomas o infecciones persistentes (30,31).
- Modo 3: corrección de complicaciones inflamatorias subagudas (30,32).
- Modo 4: manejo urgente de oclusiones vasculares o necrosis inminente (27,29,32).

En los estudios analizados, el modo 4 fue el más representado, siendo empleado en más de la mitad de los casos clínicos documentados (27,29,32).

Varios estudios destacaron la importancia del uso de ultrasonido como herramienta complementaria para guiar la inyección precisa de hialuronidasa, mejorar la eficacia del tratamiento y minimizar dosis y riesgos (29,).

En relación con la eficacia del tratamiento, los artículos coinciden en señalar una resolución parcial o total de las complicaciones cuando se administró hialuronidasa de forma temprana y adecuada. (26–32).

Finalmente, un ensayo clínico reciente evidenció que incluso dosis bajas de hialuronidasa son eficaces para eliminar nódulos pequeños sin necesidad de disolver completamente el relleno, abriendo posibilidades para tratamientos más personalizados y conservadores (26).

8.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Para la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en esta revisión sistemática, se utilizaron herramientas validadas según el tipo de diseño metodológico (26–32).

Para los ensayos clínicos aleatorizados (n=3), se empleó la herramienta Cochrane de evaluación del riesgo de sesgo (RoB 2), evaluando aspectos clave como la generación de la secuencia aleatoria, ocultación de la asignación, cegamiento de participantes y personal, evaluación de resultados, datos incompletos y sesgo de notificación selectiva. Los tres estudios presentaron riesgo de sesgo bajo o moderado en la mayoría de los dominios, aunque en algunos casos se detectaron limitaciones en el cegamiento de evaluadores o en la claridad de los métodos de asignación como se puede ver en la Tabla 3 (26–28).

Autor. Año	<i>Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)</i>	<i>Ocultación de la asignación (sesgo selección)</i>	<i>Cegamiento participantes y personal (sesgo detección)</i>	<i>Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)</i>	<i>Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)</i>	<i>Descripción selectiva (sesgo notificación)</i>	<i>Otros sesgos</i>
<i>Alam y cols. 2018 (26)</i>							
<i>Qiao y cols. 2019 (27)</i>							

<i>Siperstein y cols. 2022 (28)</i>							
---	---	---	---	---	---	---	---

Tabla 3 : Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

Los estudios de serie de casos (n=2) y casos clínicos (n=2) fueron evaluados mediante la escala de Murad (MOGA) (Tabla 4 en Anexos).

Esta herramienta analiza aspectos como la selección de los casos, la claridad en la presentación clínica, la validez de la intervención y la relación temporal entre intervención y resultado. En general, estos estudios mostraron riesgo de sesgo elevado, atribuible a la falta de comparadores, el número reducido de pacientes y la variabilidad en los protocolos terapéuticos aplicados (29–32).

En conjunto, la calidad metodológica de los estudios incluidos puede considerarse moderada, con mayor robustez en los ensayos clínicos y limitaciones inherentes a los diseños observacionales y descriptivos. Estos aspectos deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de esta revisión, especialmente en relación con la generalización de los hallazgos (26–32).

8.4. Síntesis de resultados

8.4.1. Modalidades de uso de la hialuronidasa y tipo de complicación tratada

Entre los 7 estudios finalmente incluidos en esta revisión sistemática, la hialuronidasa fue utilizada principalmente en el manejo de complicaciones vasculares agudas (oclusión arterial, necrosis incipiente, livedo reticularis), así como en el tratamiento de nódulos residuales, granulomas o celulitis persistente. Algunos estudios abordaron más de una complicación, según la evolución clínica de los pacientes (26–32).

- **4 artículos** describieron su uso en **eventos vasculares adversos (modo 4)**, mediante **infiltraciones intralesionales**, dosis altas (hasta 1500 U) y protocolos escalonados, algunos de ellos guiados por ecografía (27,29,31,32).
- **2 estudios** reportaron su uso para tratar **infecciones persistentes o celulitis**, en casos donde los antibióticos no resultaron eficaces (30,31).
- **2 ensayos clínicos aleatorizados** analizaron el uso de hialuronidasa para **disolver pequeños nódulos dérmicos o sobrecorrecciones**, empleando dosis bajas y con fines electivos (26, 28).

Los casos tratados abarcaron tanto complicaciones **agudas** como **efectos secundarios tardíos**, y el modo de administración fue predominantemente **intralesional**, en varios casos **ecoguiado**, lo que permitió mayor precisión en la localización y dosificación del tratamiento. Cabe destacar que el estudio de **Kalmanson y cols. (2022)** aborda dos tipos de complicaciones: fue utilizado para tratar un caso de **celulitis facial persistente** tras relleno de ácido hialurónico, pero la

presentación clínica simulaba una **necrosis vascular**, por lo que se aplicó hialuronidasa como si se tratara de una complicación isquémica (26–32).

8.4.2. Eficacia clínica y seguridad del tratamiento con hialuronidasa

- En **6 de los 7 estudios**, donde se empleó activamente hialuronidasa, se observó una **mejoría clínica significativa**, con resolución total o parcial de las complicaciones tratadas (26–32).
- La **eficacia fue especialmente evidente en los casos de oclusión vascular tratados precozmente** con dosis altas y múltiples infiltraciones, siguiendo protocolos establecidos como el de DeLorenzi (27,29,32).
- En uno de los **ensayos clínicos aleatorizados**, se demostró que incluso **dosis bajas** de hialuronidasa eran eficaces para tratar nódulos estéticos, con diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control (26).
- **No se reportaron efectos adversos graves** derivados del uso de hialuronidasa en ninguno de los estudios incluidos (26–32).
- Varios autores destacaron la importancia de una **intervención temprana**, el **conocimiento anatómico detallado** y el uso de **ecografía** como factores clave para mejorar tanto la eficacia como la seguridad del tratamiento (29,32).

8.4.3. Características metodológicas y población tratada

- Del total de estudios incluidos, 3 fueron ensayos clínicos aleatorizados, 2 series de casos clínicos y 2 reportes de casos individuales (26–32).

- En conjunto, los estudios clínicos involucraron a un total de 142 pacientes tratados con hialuronidasa por diversas complicaciones derivadas del ácido hialurónico (26–32).
- La mayoría de los estudios incluyeron población femenina, generalmente entre los 30 y 60 años, sometida a procedimientos estéticos con rellenos faciales en zonas como surcos nasolabiales, mentón, mejillas o labios (26–32).
- El uso de hialuronidasa fue más frecuente en contextos de urgencia médica, especialmente ante sospecha de oclusión vascular, aunque también se registraron usos electivos para mejorar resultados estéticos no satisfactorios (26–32).
- A continuación en la tabla 6 se presenta un resumen de los estudios incluidos según el tipo de complicación tratada y la modalidad de uso de la hialuronidasa, diferenciando entre usos en contextos de urgencia médica y aplicaciones electivas. Esta clasificación permite visualizar de forma comparada las distintas estrategias terapéuticas empleadas (26–32).

La siguiente tabla resume los distintos modos de uso clínico de la hialuronidasa en función del tipo de complicación tratada, según los estudios incluidos en esta revisión.

Tabla 5: Modo de uso de la hialuronidasa según tipo de complicación

Autor. Año	Tipo de complicacion	Modo de uso de la Hialuronidasa
Alam y cols. 2018 (26)	Nódulos cutáneos localizados	Infiltración localizada de dosis bajas para resolución de nódulos
Qiao y cols. 2019 (27)	Oclusión vascular y necrosis	Uso temprano, dosis múltiples; posibilidad de retrobulbar
Siperstein y cols. 2022 (28)	Evaluación comparativa post-inyección	Análisis características útiles para su potencial aplicación en escenarios de reversión
Ghareeb y cols. 2022 (30)	Granulomas post-infiltración	Uso previo a cirugía para reabsorber material remanente
Mojallal y cols. 2024 (29)	Eventos vasculares adversos (EVA)	Inyección ecoguiada intralesional según protocolo escalonado
Kalmanson y cols. 2022 (31)	Celulitis facial tardía	Infiltración secuencial de hialuronidasa tras fallo antibiótico

Denkova y cols. 2024 (32)	Oclusión vascular con necrosis	Protocolo intensivo: múltiples inyecciones + PRP y oxigenoterapia

8.4.4. Utilidad de la guía ecográfica en el tratamiento con hialuronidasa

La ecografía Doppler constituye una herramienta complementaria valiosa en el manejo de complicaciones derivadas de rellenos con ácido hialurónico. De los estudios incluidos en esta revisión, únicamente uno empleó activamente la guía ecográfica durante la administración de hialuronidasa. En el estudio de Mojallal y cols. (2024), la ecografía permitió localizar con precisión zonas de hipoperfusión, facilitando una infiltración dirigida y eficaz de hialuronidasa, con una recuperación clínica inmediata (29).

En el caso clínico de Denkova y cols. (2024), aunque la ecografía no formó parte del protocolo terapéutico, los autores reconocen que su uso podría haber optimizado la dosificación y localización de la infiltración, especialmente por la complejidad anatómica de la zona afectada (32).

Por otro lado, en el ensayo clínico de Alam y cols. (2018), la hialuronidasa fue administrada sin apoyo ecográfico, en un contexto experimental controlado y superficial (nódulos inducidos en el antebrazo), donde la utilización de imagen no fue considerada necesaria (26).

En conjunto, la evidencia sugiere que la ecografía aporta un beneficio clínico claro en situaciones de complicaciones profundas o vasculares, al permitir una intervención más segura, localizada y efectiva. No obstante, su aplicación no se encuentra aún estandarizada en todos los protocolos clínicos, y su uso suele depender de la experiencia del profesional y de la disponibilidad de equipamiento en el entorno asistencial (26, 29,32).

A continuación, se presenta un resumen del uso de la ecografía en los estudios analizados, diferenciando entre su aplicación real durante el tratamiento y su valor potencial según lo discutido por los autores.

Tabla 6: Aplicación de la ecografía en los estudios incluidos: uso real o valor potencial

Artículo (autor, año)	Tipo de guía	Aplicación	Impacto clínico
<i>Mojallal y cols., 2024 (29)</i>	<i>Ecografía Doppler en tiempo real</i>	<i>Localización de zonas de hipoperfusión para infiltración precisa de hialuronidasa</i>	<i>Mejora inmediata en la reperfusión tisular, resolución rápida de signos cutáneos</i>
<i>Denkova y cols., 2024 (32)</i>	<i>No se empleó, pero considerada útil</i>	<i>Protocolo clínico de 8 pasos; la ecografía podría haber optimizado el manejo, pero no fue empleada</i>	<i>Recuperación significativa tras intervención intensiva con hialuronidasa y terapias adyuvantes</i>
<i>Alam y cols., 2018 (26)</i>	<i>No se utilizó guía ecográfica</i>	<i>Inyección directa en nódulos previamente marcados en antebrazo</i>	<i>Resultados positivos en reducción de nódulos, pero sin guía de imagen</i>

8.4.5. Dosis, eficacia clínica y tiempos de recuperación

Los estudios incluidos en esta revisión muestran una gran variabilidad en cuanto a las dosis de hialuronidasa, la frecuencia de administración y los resultados

clínicos obtenidos. Esta heterogeneidad refleja la ausencia de un protocolo estandarizado universal, así como la necesidad de adaptar el tratamiento a la naturaleza y gravedad de cada complicación (26–32).

En el ensayo clínico de Alam y cols. (2018), se evaluó la eficacia de dosis bajas de hialuronidasa (1.5 U, 3.0 U y 9.0 U por 0.1 mL) en nódulos dérmicos inducidos, observándose una clara relación dosis-respuesta, sin eventos adversos. La resolución fue evidente a las 4 semanas y se mantenía a los 4 meses (26).

En el caso clínico de Kalmanson y cols. (2022), una celulitis persistente secundaria a relleno malar fue tratada con un esquema escalonado: 130 U iniciales, seguidas de dos aplicaciones de 150 U, logrando una resolución completa en pocos días. La resonancia magnética fue clave para guiar el tratamiento (31).

En el estudio de Denkova y cols. (2024), se utilizó un protocolo intensivo para el tratamiento de una oclusión vascular: 150 U el primer día, 300 U el segundo y 600 U el tercero, totalizando 1050 U, en combinación con PRP y oxigenoterapia. La recuperación fue progresiva, con mejora estética a los 3 meses (32).

El estudio de Mojallal y cols. (2024) aplicó hialuronidasa en dosis no especificadas pero administradas de forma ecoguiada, con resultados clínicos favorables inmediatos ante un evento isquémico localizado (29).

En conjunto, los resultados clínicos sugieren que:

- Dosis bajas pueden ser eficaces en casos leves como nódulos o asimetrías localizadas (26,28).
- Dosis moderadas a altas, aplicadas de forma repetida, son necesarias en complicaciones vasculares o infecciones persistentes (29,31,32).
- La intervención precoz se asocia con mayor eficacia clínica, especialmente en casos de isquemia aguda (27,29,32).
- Los tiempos de recuperación varían desde varios días hasta meses, en función de la precocidad del tratamiento y la gravedad del cuadro (26–32).

Importante resaltar que ningún estudio reportó efectos adversos graves atribuibles al uso de hialuronidasa (26–32).

A continuación en la tabla 7 se sintetizan las dosis empleadas, la frecuencia de administración y los resultados clínicos observados en los estudios que utilizaron hialuronidasa como intervención principal. Esta información permite comparar las estrategias terapéuticas según la gravedad de la complicación y el enfoque clínico adoptado (26,29,31,32).

Tabla 7: Dosis, Frecuencia Y Resultados Clinicos

Artículo (autor, ano)	Dosis de Hialuronidasa	Frecuencia / Duracion de tratamiento	Resultados clínicos
<i>Mojallal y cols. 2024 (29)</i>	Dosis no especificadas, infiltración ecoguiada localizada	Aplicación única por sesión, según hallazgos ecográficos	Resolución completa de signos de isquemia y recuperación de la perfusión
<i>Kalmanson y cols. 2022 (31)</i>	Total > 400 U (130 U iniciales + 2 aplicaciones de 150 U)	3 sesiones repartidas en varios días	Mejoría clínica significativa; resolución de celulitis
<i>Denkova y cols. 2024 (32)</i>	Día 1: 150 U; Día 2: 300 U; Día 3: 600 U	3 días consecutivos	Resolución casi completa a los 3 meses; recuperación progresiva
<i>Alam y cols. 2018 (26)</i>	1.5 U, 3.0 U y 9.0 U por 0.1 mL (según grupo de intervención)	Evaluación a las 4 semanas y a los 4 meses	Reducción significativa del volumen de nódulos; respuesta dosis-dependiente

9. DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática ha recopilado y analizado la evidencia científica disponible en los últimos años sobre la eficacia y seguridad del uso de hialuronidasa para tratar complicaciones estéticas derivadas de rellenos faciales con ácido hialurónico (AH). El objetivo fue evaluar su aplicación en distintos tipos de complicaciones, identificar patrones de eficacia según dosis y frecuencia, y explorar los contextos clínicos donde la hialuronidasa ha demostrado mayor utilidad terapéutica frente a otras alternativas (1,3,12,14,26–32,33,36,41,44,52,53,59,64–66).

9.1. Modalidades de uso y tipo de complicación tratada

La hialuronidasa se ha consolidado como una herramienta terapéutica versátil en el manejo de diversas complicaciones derivadas del uso de ácido hialurónico (AH) en procedimientos estéticos. En los estudios analizados, su aplicación abarca desde emergencias médicas, como las oclusiones vasculares, hasta ajustes estéticos por sobrecorrecciones o irregularidades. Esta amplitud de indicaciones refleja su papel fundamental como agente de reversión en la práctica estética (1,3,12,14,26–32).

En el caso de eventos isquémicos severos (clasificados como modo 4), como oclusiones arteriales faciales tras infiltración con AH, la hialuronidasa ha sido utilizada siguiendo protocolos de alta dosis y administración repetida. Se observaron resultados positivos, especialmente cuando su aplicación fue precoz, confirmando la importancia del tiempo de intervención como factor crítico en la recuperación tisular. Algunos estudios incluso combinaron su uso con otras terapias complementarias como oxigenoterapia hiperbárica, antiinflamatorios sistémicos y antibióticos, lo cual parece mejorar el pronóstico clínico en estos cuadros (29,31,32,64,66).

En cuanto a las complicaciones subagudas o crónicas como los nódulos persistentes, granulomas o sobrecorrecciones (modos 2 y 3), se evidenció una respuesta favorable incluso con dosis bajas y controladas de hialuronidasa. Estudios clínicos aleatorizados demostraron una clara relación dosis-respuesta, con una eficacia creciente a medida que se incrementaba la concentración, aunque se logró una reducción significativa del volumen del filler también con dosis mínimas, lo que refuerza su utilidad en contextos donde se busca una disolución parcial (3,13,14,26,28,30,31).

Por otra parte, en reacciones inflamatorias tardías o procesos infecciosos secundarios, la hialuronidasa se ha empleado como adyuvante tras el fracaso de otros tratamientos, mostrando una capacidad relevante para reducir la carga antigénica y permitir la resolución del cuadro. Además, algunos autores proponen su uso diagnóstico, mediante la inyección test de hialuronidasa en zonas sospechosas de fibrosis post-inflamatoria frente a nódulos activos (14,30,31,52,53,64).

Finalmente, es destacable que el uso guiado por ecografía se ha incorporado progresivamente como una estrategia para mejorar la localización y precisión de la aplicación de la enzima, permitiendo identificar zonas con hipoperfusión, acumulaciones de filler o trayectos vasculares comprometidos. Este enfoque ha demostrado optimizar los resultados clínicos, reducir la cantidad de producto necesario y minimizar efectos adversos, marcando una tendencia hacia un manejo más seguro y personalizado (29,32,64,66).

9.2. Eficacia y dosis administradas

La presente revisión evidencia que, a pesar de la variabilidad en los esquemas terapéuticos, existe un patrón claro que relaciona la eficacia clínica de la hialuronidasa con la dosis utilizada, la modalidad de aplicación y, sobre todo, la precocidad del tratamiento (1,3,12,26–32,34,44,52,53,64–66).

En complicaciones leves o localizadas, como pequeños nódulos o sobrecorrecciones, se ha demostrado que dosis bajas de hialuronidasa son efectivas, como se observó en el ensayo clínico de Alam y cols. (2018), donde incluso concentraciones de 1.5 a 9.0 U/0.1 mL lograron disolver eficazmente depósitos de AH en el antebrazo. Esto sugiere que en contextos estéticos controlados, la hialuronidasa puede utilizarse con precisión milimétrica para ajustes finos sin necesidad de recurrir a dosis elevadas, lo que minimiza el riesgo de hipercorrección o destrucción de tejidos adyacentes (3,14,26,28,44,52).

Por el contrario, en contextos graves como eventos isquémicos o necrosis cutánea inminente, se reportan protocolos intensivos de administración, con dosis acumuladas que superan los 1.000 U en pocos días, como en el estudio de Denkova

y cols. (2024), donde se aplicaron 150 U el primer día, seguidos de 300 U y 600 U en días posteriores, logrando una reperfusión progresiva y recuperación completa a los tres meses. Este enfoque ha sido respaldado también por consensos de expertos que recomiendan el protocolo de altas dosis descrito por DeLorenzi, que recomienda infiltraciones horarias en las primeras fases del evento vascular (12,14,32,64,66).

Un punto de consenso en la literatura revisada es que la instauración precoz del tratamiento con hialuronidasa resulta crítica para el pronóstico. La mayoría de los estudios coinciden en que la ventana terapéutica de las primeras 4 a 6 horas tras la aparición de los signos clínicos es determinante en la evolución del cuadro, especialmente en las oclusiones vasculares. El retraso en la administración puede comprometer la eficacia, con mayor riesgo de necrosis, daño tisular irreversible y resultados estéticos insatisfactorios (27,29,32,33,34,52,53,64,66).

Asimismo, se evidenció una variabilidad en la vía y técnica de aplicación: aunque la infiltración directa en la zona afectada es el enfoque más habitual, algunos estudios emplearon aplicación guiada por ecografía, lo que permitió identificar con precisión los puntos de mayor depósito de AH o hipoperfusión, optimizando así la efectividad del tratamiento y reduciendo la dosis total requerida (29,32,64).

En conjunto, los datos recopilados refuerzan la idea de que la hialuronidasa es altamente eficaz, tanto en contextos críticos como en intervenciones más sutiles, siempre que se utilice de forma adecuada en cuanto a dosis, técnica y oportunidad temporal (1,3,26–32,64–66).

[9.3. Seguridad y complicaciones asociadas](#)

La revisión de los estudios incluidos muestra que la hialuronidasa presenta un excelente perfil de seguridad, siendo en general bien tolerada por los pacientes. En los casos clínicos y ensayos revisados, no se reportaron efectos adversos graves atribuibles directamente a su administración, incluso cuando se emplearon dosis elevadas o múltiples sesiones. Esto refuerza su utilidad como herramienta terapéutica

segura y flexible en el manejo de complicaciones derivadas del ácido hialurónico (3,12,14,26–32,44,64).

Entre los efectos secundarios menores descritos en la literatura se encuentran edema leve, eritema o sensación de quemazón transitoria en el sitio de aplicación, los cuales suelen resolverse de forma espontánea y sin secuelas. No se documentaron reacciones alérgicas significativas, aunque en la práctica clínica se recomienda realizar una prueba intradérmica previa en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad, especialmente si se utilizan formulaciones de origen animal (algunas preparaciones de hialuronidasa son de origen bovino u ovino) (1,10,14,43,44,60,64).

Un aspecto relevante es que la seguridad del procedimiento se ve optimizada cuando se combina con técnicas de imagen, como la guía ecográfica, utilizada en varios estudios incluidos en esta revisión. La ecografía permite:

- Visualizar la localización exacta del relleno o de las estructuras vasculares comprometidas,
- Reducir el número de infiltraciones necesarias,
- Minimizar el volumen total de hialuronidasa empleado, lo que podría disminuir aún más los riesgos asociados (29,32,64).

En manos expertas, la ecografía permite una aplicación más precisa y controlada, evitando inyecciones innecesarias en zonas sanas y mejorando la eficacia terapéutica (29,64,68–70).

Por otro lado, la relación entre seguridad y dosis acumulada también es un punto importante. Estudios como el de Denkova y cols. (2024) aplicaron dosis progresivas de hasta 1050 U sin complicaciones, lo que sugiere que la hialuronidasa puede utilizarse de forma intensiva cuando el cuadro clínico lo requiere, siempre que se mantenga un seguimiento clínico adecuado y se respeten las buenas prácticas inyectables (12,14,32,52,64).

En conclusión, los datos recopilados respaldan que la hialuronidasa es una intervención segura incluso en escenarios complejos, y su eficacia puede potenciarse

con el apoyo de herramientas diagnósticas como el ultrasonido, lo que la convierte en un pilar terapéutico tanto en urgencias como en complicaciones subagudas del uso de rellenos dérmicos (3,12,14,29,32,52,64).

9.4. Comparación con otras estrategias terapéuticas

La presente revisión sistemática confirma que, aunque existen múltiples estrategias terapéuticas coadyuvantes para el manejo de complicaciones derivadas de los rellenos dérmicos con ácido hialurónico (AH), la hialuronidasa continúa siendo el pilar principal del tratamiento, especialmente en contextos de urgencia como las oclusiones vasculares (3,12,14,26–32,33,52,64,66).

Entre los estudios revisados, se mencionaron diversas intervenciones complementarias que pueden acompañar, o en algunos casos, sustituir temporalmente, la acción de la hialuronidasa:

-Antibióticos sistémicos, utilizados principalmente en infecciones sobre rellenos antiguos o en casos de celulitis persistente (30,31,53).

-Corticosteroides, empleados por su efecto antiinflamatorio, especialmente en reacciones inmunomediadas de aparición tardía (14,44,52).

-Oxigenoterapia hiperbárica, aplicada como medida adicional en casos de necrosis cutánea, para favorecer la revascularización y la viabilidad tisular (32,66).

-Aspirina y pentoxifilina, como fármacos antitrombóticos o vasodilatadores en situaciones de compromiso vascular (3,14,52).

-Plasma rico en plaquetas (PRP), incorporado ocasionalmente para estimular la regeneración tisular tras episodios de isquemia (32,66).

No obstante, todos estos enfoques deben considerarse complementarios, ya que ninguno de los estudios incluidos documenta una estrategia alternativa que, por

sí sola, haya demostrado ser eficaz para revertir de forma inmediata las complicaciones agudas del ácido hialurónico. En particular, la degradación enzimática directa del AH mediante hialuronidasa sigue siendo la única intervención capaz de actuar rápidamente sobre el producto infiltrado en contextos clínicos críticos (3,12,26–32,64–66).

Uno de los estudios incluidos exploró el tratamiento quirúrgico como intervención principal, aunque se trataba de rellenos no reabsorbibles como polimetilmetacrilato o Bio-Alcamid, cuya fisiopatología y manejo difieren significativamente del AH. Por tanto, su aplicabilidad al contexto del ácido hialurónico es limitada (33,36,44).

Además, algunos autores sugieren que, ante la aparición de nódulos, granulomas o reacciones inflamatorias tardías, la hialuronidasa permite una resolución más rápida, segura y mínimamente invasiva en comparación con procedimientos como la aspiración o la resección quirúrgica, reduciendo así el riesgo de secuelas estéticas o funcionales (12,14,28,30,44,53,64).

Finalmente, el uso creciente de la guía ecográfica ha mejorado la precisión de la inyección de hialuronidasa, permitiendo administrar dosis más bajas de forma dirigida y reduciendo el riesgo de afectación de tejido sano. Aunque esta tecnología también podría aplicarse para mejorar otras intervenciones, como aspiraciones o drenajes, la evidencia científica en esos contextos aún es limitada (29,32,53,64–67).

En resumen, los datos disponibles respaldan firmemente el uso de la hialuronidasa como tratamiento de primera línea ante complicaciones del ácido hialurónico, mientras que las estrategias complementarias pueden resultar útiles en determinados escenarios clínicos, pero no deben considerarse sustitutos efectivos en casos agudos o de alta gravedad (3,12,14,26–32,64–66).

9.5. Limitaciones

A pesar de haber seguido rigurosamente las recomendaciones metodológicas del modelo PRISMA y de realizar una búsqueda sistemática exhaustiva en bases de datos científicas de alto impacto (PubMed, Scopus y Web of Science), esta revisión presenta una serie de limitaciones significativas que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados y la aplicabilidad clínica de las conclusiones:

1. Escasez de estudios clínicos con alto nivel de evidencia

Una de las principales dificultades encontradas durante la elaboración de este trabajo fue la limitada disponibilidad de ensayos clínicos aleatorizados (RCTs) que evaluaran de forma directa la eficacia de la hialuronidasa frente a otras estrategias terapéuticas (aspiración, masaje, corticosteroides, resección quirúrgica, entre otras). Solo se identificaron tres ensayos clínicos relevantes, y de ellos únicamente uno fue verdaderamente aleatorizado y controlado. Esta carencia metodológica limita la solidez de las conclusiones y refleja una necesidad urgente de más investigación clínica de calidad sobre este tema (15,26–28,33,34,53,64–66).

Además, fue especialmente llamativo constatar la práctica inexistencia de estudios observacionales estructurados (como cohortes o estudios de casos y controles), que podrían haber proporcionado evidencia más robusta que las series de casos y reportes individuales. Esta limitación metodológica ha condicionado directamente el número y tipo de estudios que pudieron ser incluidos en los resultados, reduciéndolos a solo 7 artículos clínicos tras aplicar criterios estrictos de inclusión (26–32).

2. Dificultades en la estrategia de búsqueda bibliográfica

Durante el proceso de búsqueda se evidenció la fragmentación de la literatura científica sobre este tema. Fue necesario modificar y ampliar en

múltiples ocasiones las combinaciones de términos MeSH, palabras clave y operadores booleanos, ya que muchos estudios referenciaban la hialuronidasa de forma tangencial, sin constituir su objetivo principal. Esta situación evidenció una laguna significativa en la literatura científica actual, especialmente en lo que respecta al uso terapéutico y clínicamente aplicado de la hialuronidasa en el ámbito estético (3,13, 33–38,45,47,54,60).

3. Heterogeneidad metodológica entre los estudios incluidos

Los estudios seleccionados presentaban importantes diferencias en cuanto a las dosis de hialuronidasa utilizadas, la técnica de administración (con o sin guía ecográfica), la frecuencia de aplicación, la duración del seguimiento y los criterios de valoración clínica. Esta heterogeneidad impidió una comparación directa de resultados y no permitió realizar un metaanálisis cuantitativo, limitando el análisis a una síntesis cualitativa descriptiva (3,14,26–32,34,52,64).

4. Predominio de estudios con bajo nivel de evidencia.

Otra limitación relevante fue el predominio de series de casos, reportes clínicos aislados y revisiones narrativas o consensos de expertos, lo que representa un nivel bajo en la jerarquía de la evidencia. Si bien estos trabajos aportan información valiosa y reflejan experiencias clínicas reales, su diseño impide establecer relaciones causales firmes y reduce la posibilidad de generalizar los hallazgos a poblaciones más amplias (3,12,14,30–32,33–36,41,44,53,64).

5. Acceso restringido a publicaciones potencialmente útiles.

Durante el proceso de cribado, algunos artículos que a priori resultaban pertinentes no pudieron ser evaluados en texto completo debido a restricciones de

acceso o barreras editoriales, lo cual puede haber limitado parcialmente la exhaustividad de la revisión (45,48,50,59).

9.6. Perspectivas futuras

La presente revisión sistemática ha puesto de manifiesto tanto la eficacia clínica de la hialuronidasa en el manejo de complicaciones asociadas a rellenos de ácido hialurónico como la necesidad urgente de fortalecer la base científica que respalda su uso (1,3,12,14,26–32,33,52,64–66).

De cara al futuro, se identifican varias líneas prioritarias de investigación:

1. Diseño de estudios clínicos controlados y comparativos
Es fundamental impulsar la realización de ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente la hialuronidasa con otras estrategias terapéuticas como el masaje, la aspiración o la cirugía. Aunque existen limitaciones éticas en contextos de urgencia, pueden desarrollarse estudios prospectivos éticamente viables que evalúen eficacia, tiempos de recuperación y tasa de resolución de complicaciones (14,15,26–28,33,36,44,53,64).
2. Establecimiento de protocolos clínicos estandarizados
La gran variabilidad observada en la dosificación y forma de aplicación pone de relieve la necesidad de crear protocolos clínicos consensuados, ajustados al tipo de complicación y a la localización anatómica. Estos protocolos deberían incluir variables como dosis total, frecuencia, técnica de infiltración y uso de ecografía (3,12,26–32,64,).
3. Evaluación del impacto del uso de ecografía
El ultrasonido Doppler ha mostrado ser una herramienta útil en la administración de hialuronidasa, mejorando la precisión y reduciendo la dosis necesaria. Sería conveniente realizar estudios comparativos entre abordajes ecoguiados y

convencionales, analizando su efecto en los resultados clínicos (29,32,64).

4. Investigación en formulaciones y vías de administración alternativas

El desarrollo de nuevas formulaciones con mayor estabilidad, duración o especificidad tisular, así como la exploración de vías alternativas (por ejemplo, retrobulbares o subcutáneas profundas), representa otra línea de interés, especialmente para el tratamiento de complicaciones menos accesibles (1,14,47,56).

5. Desarrollo de registros clínicos y estudios multicéntricos

Ante la escasa homogeneidad metodológica de los estudios actuales, sería muy valioso implementar registros clínicos internacionales o estudios multicéntricos colaborativos que recojan datos reales en la práctica estética. Esto permitiría generar evidencia sólida basada en grandes cohortes de pacientes (3,13,14,52,64,66).

En definitiva, aunque la hialuronidasa ya ha demostrado ser una herramienta terapéutica eficaz y segura, la investigación futura debe orientarse a consolidar su uso clínico mediante estudios rigurosos que permitan optimizar protocolos, reducir riesgos y garantizar resultados predecibles y reproducibles en el ámbito de la medicina estética (3,12,14,64–66).

10. CONCLUSIONES

10.1. Conclusión principal

La hialuronidasa ha demostrado ser una herramienta eficaz y segura en el manejo de complicaciones derivadas de los rellenos de ácido hialurónico, especialmente en situaciones de urgencia estética como la isquemia vascular. En comparación con otras intervenciones, se posiciona como el tratamiento de primera línea, especialmente cuando se administra precozmente y con una dosificación adecuada.

10.2. Conclusiones secundarias

I. La literatura revisada evidencia que la hialuronidasa se emplea con éxito en una variedad de escenarios clínicos, desde nódulos subcutáneos y granulomas hasta complicaciones vasculares graves. Las estrategias más eficaces incluyen dosis ajustadas al tipo de reacción adversa y repeticiones programadas en función de la gravedad del cuadro.

II. El uso complementario de herramientas como la ecografía y la adopción de protocolos combinados (con corticosteroides, antibióticos o aspirina) potencia la eficacia terapéutica de la hialuronidasa, mejora la precisión del tratamiento y contribuye a minimizar los efectos adversos y la necesidad de intervenciones quirúrgicas más agresivas.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Borzabadi-Farahani A, Mosahebi A, Zargaran D. A scoping review of hyaluronidase use in managing the complications of aesthetic interventions. *Aesthet Surg J*. 2022;42(6):703–711.
2. Park KE, Mehta P, Kherani F, Nguyen AT, Vartanian AJ. Response of 21 hyaluronic acid fillers to recombinant human hyaluronidase. *Dermatol Surg*. 2020;46(2):247–254.
3. Kroumpouzou G, Treacy P. Hyaluronidase for dermal filler complications: review of applications and dosage recommendations. *Dermatol Ther*. 2021;34(6):e15100.
4. Sasseville D, Moresi F. Cutaneous aging: role of intrinsic and extrinsic factors. *Clin Dermatol*. 2019;37(2):148–155.
5. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124(6):869–871.
6. Zouboulis CC, Tserboutsikou S, Katsambas A. Pathophysiology of skin aging and photodamage. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(8):2410–2415.
7. Stern R. The biology of hyaluronan. *J Cell Biochem*. 2009;106(6):1050–1059.
8. Wong VW, Finkelstein M, Scott P. Hyaluronic acid in cosmetic treatments. *Aesthet Plast Surg*. 2020;44(1):85–94.
9. Berman B, Sorell J, Wilderman E, Cohen S. Hyaluronic acid gel injectables: mechanisms of action and effects. *Aesthet Surg J*. 2020;40(9):1028–1037.
10. Rohrich RJ, Dayan E, Steinbacher DM. Complications of hyaluronic acid injectable fillers. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(3):759–767.
11. Cohen JL, Hicks J, Nogueira A, Kaminer MS. Postmarket safety surveillance of delayed complications for recent FDA-approved hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2021;47(9):1154–1160.
12. Signorini M, Liew S, Sundaram H, et al. Global aesthetics consensus: avoidance and management of complications from hyaluronic acid fillers—evidence- and opinion-based review and consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(6 Suppl):961e–971e.

13. Aviv U, Haik J, Weiss N, et al. Treatment algorithm for hyaluronic acid-related complications based on a systematic review of case reports, case series, and clinical experience. *Aesthet Plast Surg*. 2020;44(5):1703–1713.
14. Urdiales-Gálvez F, Escoda Delgado N, Figueiredo V, et al. Treatment of soft tissue filler complications: expert consensus recommendations. *Aesthet Plast Surg*. 2018;42(2):498–510.
15. Stefura T, Kacprzyk A, Dros J, et al. Tissue fillers for the nasolabial fold area: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Med*. 2021;10(4):835.
16. Vidič M, Bartenjev I. An adverse reaction after hyaluronic acid filler application: a case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020;8:2050313X20915325.
17. Goodman GJ, Liew S, Callan P, et al. Facial aesthetic injections in clinical practice: pretreatment and posttreatment consensus recommendations to minimize adverse outcomes. *Dermatol Surg*. 2016;42(5):586–598.
18. Lee AL, Chen YF, Yao WT, et al. Laser Doppler imaging for treating vascular complications from procedures involving dermal fillers: case series and literature review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022;10(5):e4305.
19. Hong GW, Hu H, Chang K, et al. Review of the adverse effects associated with dermal filler treatments: part I nodules, granuloma, and migration. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(14):1555.
20. Rohrich RJ, Bartlett EL, Dayan E. Practical approach and safety of hyaluronic acid fillers. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(3):865–877.
21. Peros I, Haneke E. Fibrotic reaction to hyaluronic acid fillers in the face. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(6):1390–1392.
22. Sito G, Manzoni V, Sommariva R. Vascular complications after facial filler injection: a literature review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2019;8(10):1626.
23. Dryden SC, Gabbard RD, Meador AG, Allen RC. A case of orbital granuloma secondary to dermal filler injection. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;30(1):224–226.
24. Diwan Z, Trikha S, Etemad-Shahidi S, et al. Case series and review on managing abscesses secondary to hyaluronic acid soft tissue fillers with recommended management guidelines. *Aesthet Plast Surg*. 2024;48:124–134.

25. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71.
26. Alam M, Kakar R, Nodzenski M, Yoo S, Hsu J, Kim J, et al. Effectiveness of hyaluronidase for dissolving hyaluronic acid filler nodules in humans. *JAMA Dermatol*. 2018;154(3):301–6.
27. Qiao J, Jia QN, Jin HZ, Li F, He CX, Yang J, Zuo YG, Fu LQ. Long-term follow-up of longevity and diffusion pattern of hyaluronic acid in nasolabial fold correction through high-frequency ultrasound. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(3):415e–423e.
28. Siperstein MD, Nestor MS, Gold MH, Katz BE. A prospective, split-face, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of hyaluronic acid filler in the treatment of atrophic facial scars. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(5):1929–37.
29. Mojallal A, Ghasriani F, Oprean R, Germain P. Echographic guidance and high-dose hyaluronidase in the management of vascular adverse events related to facial fillers: a clinical protocol and review. *Ann Chir Plast Esthet*. 2024;69(1):16–24.
30. Ghareeb PA, Reece EM, Lamb J, Kwon E, Lifchez SD, Slezak S, et al. Management of granulomas after soft tissue filler injections: a multicenter retrospective review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022;10(12):e4713.
31. Kalmanson A, Ghanem AM, Benkhadra M, Ezzedine K. Delayed facial cellulitis following dermal filler injection treated with hyaluronidase. *JPRAS Open*. 2022;33:1–5.
32. Denkova R, Zlatarova G, Hristakieva E. Multistep management of vascular occlusion after hyaluronic acid filler injection: a case report. *Aesthetic Med*. 2024;10(2):34–40.

33. Carley SK, Kraus CN, Cohen JL. Delayed-type hypersensitivity reaction following cosmetic filler injection treated with colchicine. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2024;17(2):E76–E78.
34. Paap MK, Milman T, Ugradar S, Goldberg R, Silkiss RZ. Periorbital hyaluronic acid filler and blindness: a systematic review. *Aesthet Surg J*. 2022;42(6):721–728.
35. Wilde CL, Jiang K, Lee S, Ezra DG. Update on blindness following cosmetic filler injection: the role of intra-arterial hyaluronidase and emerging therapies. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2024;12(2):e5400.
36. accaria G, Dotti A, Benanti E, Vigliarolo C, Vaienti L. Nodular complications after soft tissue filler injection: case series and management approach. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2024;77(1):145–151.
37. Fakh-Gomez N, Porcar Plana CA, Verano-Garcia A, Muñoz-Gonzalez C, Kadouch J. Treatment strategies for inflammatory nodules after filler injections: narrative review. *Aesthetic Plast Surg*. 2024;48(1):152–160.
38. Choi SY, Shin SH, Seok J, Yoo KH, Kim BJ. Vascular adverse events after hyaluronic acid filler injections: a clinical update. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(3):822–827.
39. Oxtan A, Doran MD. Patient safety in aesthetic dermatology: complications and prevention strategies. *Plast Aesthet Nurs*. 2023;43(2):82–88.
40. Zheng C, Fu Q, Zhou GW, Liang LM, Chen ML. Clinical update on filler-associated adverse events and current treatment algorithms. *Aesthet Surg J*. 2022;42(9):1043–1051.
41. Munia AM, Munia GC, Parada MBH, Parente BHF, Wolosker N. Delayed granulomatous reaction to facial filler: case series and management. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022;15(9):E73–E76.
42. Turcza JF, Bartosinska J, Raczkiwicz D. Delayed inflammatory response following facial aesthetic treatment: histological evidence. *J Clin Med*. 2025;14(1):85.
43. Yang H, Zheng Y, Li D, Guo TL, Ye FL. Filler-induced vascular compromise: early diagnosis and intervention. *Ann Plast Surg*. 2024;92(3):310–316.

44. Ciaramiccolo NDO, Bisson GB, Piedade EDFDS, Osny FJ. Complicaciones estéticas por rellenos permanentes: abordaje quirúrgico. *J Craniofac Surg*. 2024;35(1):112–116.
45. Gonzalez C, Duque-Clavijo V, Kroumpouzou G, Garcia Concha AM, Olmos Perez M. Review of complications following injectable fillers in skin of color. *Clin Dermatol*. 2024;42(2):129–137.
46. Fu H, Fu Q, Yu Y, Wu Q, Chen M. Complicaciones vasculares tras rellenos faciales: revisión narrativa. *Aesthetic Plast Surg*. 2024;48(2):225–232.
47. Damianou L, Demetriades N. Hyaluronidase: indications and off-label use in aesthetic medicine. *Aesthetic Med*. 2024;10(2):22–25.
48. Xu X, Sun X, Fu Q, Yu Y, Chen M. Vascular safety evaluation of dermal fillers: animal model study. *Aesthetic Plast Surg*. 2024;48(3):298–304.
49. Figueiredo HP, Coimbra F, Rocha TC, Silva MRMAE. Diagnóstico por imagen en complicaciones de rellenos faciales. *Imaging Sci Dent*. 2024;54(1):45–51.
50. Mendoza-Gálvez P, del Rio-Martinez CJ, Holguín-Montaña V, Santos-Flores M. Complicaciones inflamatorias por rellenos dérmicos: reporte de casos. *Dermatol Rep*. 2024;16(1):102–106.
51. Lei Z, Qingyi Z, Hong X, Yi S, Sufan W. Mecanismos de complicaciones en rellenos de ácido hialurónico: revisión narrativa. *Aesthet Surg J*. 2023;43(4):329–336.
52. Thanasarnaksorn W, Thanyavuthi A, Prasertvit P, Jitaree B, Suwanchinda A. Adverse reactions to hyaluronic acid filler injections: update on prevention and management. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(5):1241–1247.
53. Munhoz G, Cavallieri FA, Balassiano LA, Moreira M, Ramos-e-Silva M. Dermal filler-associated complications: literature review and case management. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(7):2622–2628.
54. Rauso R, Zerbinati N, Fragola R, Nicoletti GF, Tartaro G. Complications from aesthetic filler procedures: update and expert recommendations. *Dermatol Surg*. 2021;47(10):1295–1302.
55. Keramidas E, Rodopoulou S, Gavala MI. Delayed onset complications after hyaluronic acid fillers: retrospective analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021;9(8):e3704.

56. Shao H, Wang L, Tang J, Chen L, Zhang S, Chen Q, et al. Filler-associated adverse events in aesthetic dermatology: survey and review. *J Dermatol Treat.* 2024;35(1):49–56.
57. Li XZ, Chiang CF, Lin YH, Chen TM, Wang CH, Tzeng YS, Cui HY. Early and late complications of hyaluronic acid fillers: observational study. *J Dermatol Treat.* 2023;34(2):188–195.
58. Weiss R, Beer K, Cox SE, Palm M, Kaufman-Janette J, Bassichis B, et al. Hyaluronic acid filler complications: a survey of North American dermatologists. *Dermatol Surg.* 2021;47(6):720–726.
59. Qiao J, Li F, Jin HZ, Yang XM, Fang H, Li L, et al. Retrospective analysis of complications after facial filler injections in a tertiary hospital. *J Dermatol Treat.* 2021;32(5):553–560.
60. Sattler G, Philipp-Dormston WG, Van Den Elzen H, Van Der Walt C, Nathan M, Kolodziejczyk J, et al. Management of complications associated with fillers: real-world evidence. *Dermatol Surg.* 2017;43(6):812–819.
61. Beer K, Kaufman-Janette J, Bank D, Biesman B, Dayan S, Kim W, et al. Hyaluronic acid filler adverse effects: expert analysis of safety data. *Dermatol Surg.* 2021;47(4):589–596.
62. Monheit G, Beer K, Hardas B, Grimes PE, Weichman BM, Lin V, et al. Case series of granulomas following facial fillers: diagnosis and resolution. *Dermatol Surg.* 2018;44(3):375–382.
63. Ascher B, Bayerl C, Kestemont P, Rzany B, Edwartz C, Podda M. Hyaluronic acid filler safety profile: European multicenter review. *Dermatol Surg.* 2017;43(3):395–403.
64. Nikolis A, Cohen JL, Enright KM, Avelar L, Beleznyay K, Biesman B, et al. Expert consensus on safety of injectable fillers: prevention and treatment of complications. *J Cosmet Dermatol.* 2024;23(1):12–22.
65. Daher JC, Da-Silva SV, Campos AC, Dias RCSD, Damasio AA, Costa RS. Complicaciones asociadas al uso de rellenos dérmicos: revisión y manejo. *Rev Bras Cir Plast.* 2020;35(1):72–78.

66. Hong GW, Hu H, Chang K, Park Y, Lee KWA, Chan LKW, Yi KH. Vascular adverse events related to dermal fillers: systematic overview. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(2):225.

67. Nikolis A, Cohen JL, Enright KM, Avelar L, Beleznyay K, Biesman B, et al. Consensus recommendations on the prevention and treatment of hyaluronic acid filler complications. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23(2):88–96.

12. ANEXOS

Tabla 1: resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

Base de datos	Búsqueda	Número de artículos	Fecha
Pumed	("Hyaluronic Acid"[MeSH] OR "Hyaluronic Acid Fillers" OR "Dermal Fillers" OR "Soft Tissue Augmentation" OR "HA") AND ("Face"[MeSH] OR "Facial Injections" OR "Aesthetic Medicine" OR "Cosmetic Procedures") AND ("Safety" OR "Reversibility" OR "Adverse Effects" OR "Complications" OR "Risk Assessment") AND ("Hyaluronidase"[MeSH] OR "Complication Management" OR "Treatment" OR "Filler Removal") NOT ("Arthritis" OR "Osteoarthritis" OR "Intra-articular Injection" OR "Knee" OR "Joint")	136	11/12/24
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("Hyaluronic Acid" OR "Hyaluronan" OR "Hyaluronate" OR "Dermal Fillers" OR "Hyaluronic Acid Fillers") AND TITLE-ABS-KEY ("Face" OR "Facial Skin" OR "Facial Aesthetics" OR "Facial Injection" OR "Facial Fillers") AND TITLE-ABS-KEY ("Adverse Effects" OR "Complications" OR "Side Effects" OR "Vascular Complications" OR "Tissue Necrosis" OR "Inflammation" OR "Infection" OR "Delayed Hypersensitivity" OR "Granuloma" OR "Blindness" OR "Ischemia" OR	270	11/12/24

	"Skin Necrosis") AND TITLE-ABS-KEY ("Injection" OR "Injection Site Reactions" OR "Subcutaneous Injection" OR "Intradermal Injection" OR "Filler Injection") OR TITLE-ABS-KEY ("Hyaluronidase" OR "Enzymatic Degradation" OR "Filler Dissolution" OR "Hyaluronidase Injection" OR "Reversal Agent")		
Web of Science	TS=("Hyaluronic Acid" OR "Hyaluronic Acid Fillers" OR "HA Fillers" OR "Dermal Fillers") AND TS=("Complications" OR "Aesthetic Complications" OR "Injection Complications" OR "Hyaluronic Acid Implantation Complications" OR "Adverse Effects" OR "Side Effects" OR "Filler Complications") AND TS=("Hyaluronidase" OR "Enzyme Treatment" OR "Hyaluronidase Therapy" OR "Hyaluronidase Injection") AND TS=("Alternative Treatments" OR "Other Treatments" OR "Surgical Procedures" OR "Operative Interventions" OR "Massage Therapy" OR "Aspiration" OR "Non-Enzymatic Methods") AND TS=("Treatment Outcome" OR "Therapeutic Use" OR "Recovery Time" OR "Safety" OR "Efficacy" OR "Resolution" OR "Effectiveness" OR "Patient Satisfaction" OR "Long-Term Results" OR "Adverse Event Management")	7	05/01/25

Fig. 1. Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

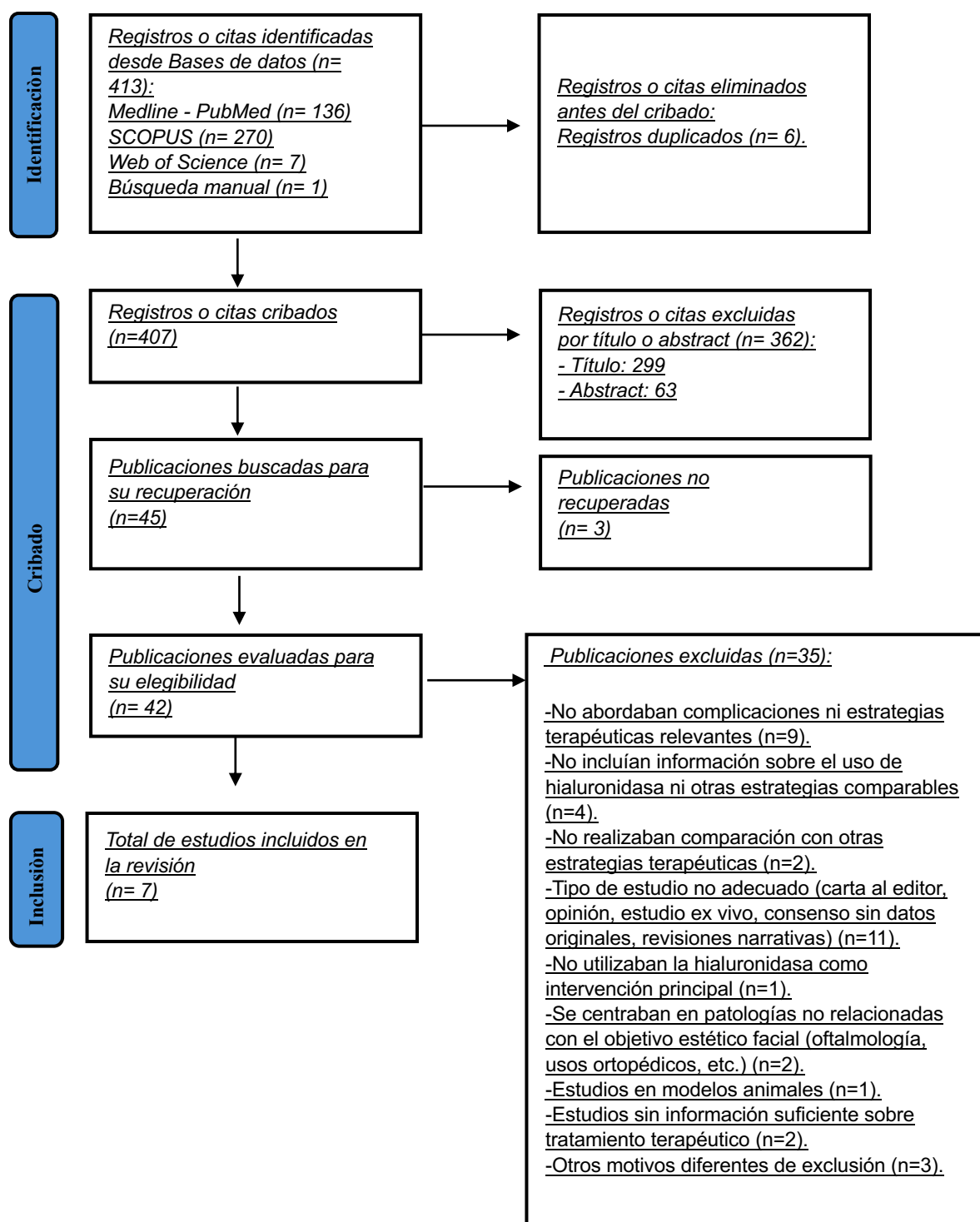


Tabla 4. Evaluación del sesgo con la escala MOGA.

Quality Appraisal Checklist for Case Series Studies	<i>Ghareeb y cols. 2022 (30)</i>	<i>Kalmanson y cols. 2022 (31)</i>	<i>Mojallal y cols. 2024 (29)</i>	<i>Denkova y cols. 2024 (32)</i>
Item				
Study objective				
1- Was the hypothesis/aim/objective of the study clearly stated?	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>
Study design				
2- Was the study conducted prospectively?	No claro	No	No claro	No
3- Were the cases collected in more than one centre?	No	No	No	No
4- Were patients recruited consecutively?	No claro	No claro	No claro	No claro
Study population				
5- Were the characteristics of the patients included in the study described?	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>
6- Were the eligibility criteria (i.e. inclusion and exclusion criteria) for entry into the study clearly stated?	No claro	No	No claro	<i>Sí</i>
7- Did patients enter the study at a similar point in the disease?	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>
Intervention and co-intervention				
8- Was the intervention of interest clearly described?	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>

Quality Appraisal Checklist for Case Series Studies	<i>Ghareeb y cols. 2022 (30)</i>	<i>Kalmanson y cols. 2022 (31)</i>	<i>Mojallal y cols. 2024 (29)</i>	<i>Denkova y cols. 2024 (32)</i>
Outcome measures				
9- Were relevant outcome measures established a priori?	No claro	No	No claro	No
10- Were outcome assessors blinded to the intervention that patients received?	No	No	No	No
11- Were the relevant outcomes measured using appropriate objective/subjective methods?	Sí	Sí	Sí	Sí
12- Were the relevant outcome measures made before and after the intervention?	Sí	Sí	Sí	Sí
Statistical analysis				
13- Were the statistical tests used to assess the relevant outcomes appropriate?	Sí	No	No	No
Results and conclusion				
14- Was follow-up long enough for important events and outcomes to occur?	Sí	Sí	Sí	Sí
15- Were losses to follow-up reported?	No claro	No claro	No claro	No claro
16- Did the study provided estimates of random variability in the data	No claro	No	No	No

<i>analysis of relevant outcomes?</i>				
<i>17- Were the adverse events reported?</i>	No claro	<i>Sí</i>	<i>No claro</i>	<i>Sí</i>
<i>18- Were the conclusions of the study supported by the results?</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>	<i>Sí</i>

Lista de verificación PRISMA 2020

Sección y tema	Artículo #	Elemento de la lista de verificación	Ubicación donde se reporta el artículo
TÍTULO			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática.	Portada
ABSTRACTO			
Abstracto	2	Consulte la lista de verificación de resúmenes de PRISMA 2020.	1,3
INTRODUCCIÓN			
Razón fundamental	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	18-19
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o preguntas que aborda la revisión.	22
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión para la revisión y cómo se agruparon los estudios para las síntesis.	25-26
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otras fuentes consultadas para identificar estudios. Indique la fecha de la última consulta de cada fuente.	26-29
Estrategia de búsqueda	7	Presentar las estrategias de búsqueda completas para todas las bases de datos, registros y sitios web, incluidos los filtros y límites utilizados.	26-29
Proceso de selección	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumplió con los criterios de inclusión de la revisión, incluido cuántos revisores examinaron cada registro y cada informe recuperado, si trabajaron de forma independiente y, si corresponde, detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	29-30
Proceso de recopilación de datos	9	Especifique los métodos utilizados para recopilar datos de los informes, incluido cuántos revisores recopilaron datos de cada informe, si trabajaron de forma independiente, cualquier proceso para obtener o confirmar datos de los investigadores del estudio y, si corresponde, detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	34-35
Elementos de datos	10a	Enumere y defina todos los resultados para los que se buscaron datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio de resultados en cada estudio (p. ej., para todas las medidas, puntos temporales y análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir qué resultados recopilar.	30-33
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se solicitaron datos (p. ej., características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa las suposiciones realizadas sobre la información faltante o poco clara.	30-33
Evaluación del riesgo de sesgo del estudio	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos, incluidos los detalles de las herramientas utilizadas, cuántos revisores evaluaron cada estudio y si trabajaron de forma independiente y, si corresponde, detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	33-34
Medidas de efecto	12	Especifique para cada resultado las medidas de efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	34-35
Métodos de síntesis	13a	Describa los procesos utilizados para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabular las características de la intervención del estudio y compararlas con los grupos planificados para cada síntesis (ítem n.º 5)).	29-30
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, como el manejo de estadísticas de resumen faltantes o la conversión de datos.	
	13c	Describa cualquier método utilizado para tabular o mostrar visualmente los resultados de estudios y síntesis individuales.	

Sección y tema	Artículo #	Elemento de la lista de verificación	Ubicación donde se reporta el artículo
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique su elección. Si se realizó un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el grado de heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	
	13. ^a edición	Describa cualquier método utilizado para explorar posibles causas de heterogeneidad entre los resultados del estudio (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	
	13f	Describa cualquier análisis de sensibilidad realizado para evaluar la solidez de los resultados sintetizados.	
Evaluación del sesgo de notificación	14	Describa cualquier método utilizado para evaluar el riesgo de sesgo debido a la falta de resultados en una síntesis (que surge de sesgos en los informes).	33-34
Evaluación de certeza	15	Describa cualquier método utilizado para evaluar la certeza (o confianza) en el conjunto de evidencia de un resultado.	
RESULTADOS			
Selección de estudios	16a	Describa los resultados del proceso de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo.	37-38
	16b	Cite estudios que podrían parecer cumplir con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	39-42
Características del estudio	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	43-44
Riesgo de sesgo en los estudios	18	Presentar evaluaciones del riesgo de sesgo para cada estudio incluido.	44-45
Resultados de estudios individuales	19	Para todos los resultados, presente, para cada estudio: (a) estadísticas de resumen para cada grupo (cuando corresponda) y (b) una estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza/credibilidad), idealmente utilizando tablas o gráficos estructurados.	46-51
Resultados de las síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	46-51
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se realizó un metanálisis, presente para cada uno la estimación resumida y su precisión (p. ej., intervalo de confianza/credibilidad) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	
	20 centavos	Presentar resultados de todas las investigaciones sobre posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	
	20d	Presentar los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	
Sesgos en los informes	21	Presentar evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de sesgos de informe) para cada síntesis evaluada.	
Certeza de la evidencia	22	Presentar evaluaciones de certeza (o confianza) en el conjunto de evidencia para cada resultado evaluado.	
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otra evidencia.	55-60
	23b	Discuta cualquier limitación de la evidencia incluida en la revisión.	61-63
	23c	Discuta cualquier limitación de los procesos de revisión utilizados.	61-63
	23d	Analice las implicaciones de los resultados para la práctica, la política y la investigación futura.	63-64
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcionar información de registro para la revisión, incluido el nombre del registro y el número de registro, o indicar que la revisión no fue registrada.	

Sección y tema	Artículo #	Elemento de la lista de verificación	Ubicación donde se reporta el artículo
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo de revisión o indique que no se preparó un protocolo.	
	24c	Describa y explique cualquier modificación a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	
Apoyo	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	
Intereses en competencia	26	Declarar cualquier interés en competencia de los autores de la revisión.	
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Informe cuáles de los siguientes están disponibles públicamente y dónde se pueden encontrar: formularios de recopilación de datos de plantilla; datos extraídos de los estudios incluidos; datos utilizados para todos los análisis; código analítico; cualquier otro material utilizado en la revisión.	

Declaración sobre el uso de herramientas de Inteligencia Artificial (IA)

- Se ha utilizado la herramienta ChatGPT (OpenAI) de manera puntual como apoyo durante la elaboración del presente Trabajo de Fin de Grado.
- Su aplicación se ha limitado exclusivamente a tareas de carácter lingüístico y documental.
- Las funciones realizadas con esta herramienta fueron:
 - Revisión gramatical de textos redactados previamente por la autora.
 - Traducción de contenidos entre español e inglés.
 - Elaboración de resúmenes de artículos científicos para facilitar su comprensión y análisis.
- No se empleó la herramienta para generar contenido original ni para sustituir el análisis crítico ni la redacción académica de la autora.
- El uso de la IA tuvo como única finalidad mejorar la expresión escrita y garantizar la coherencia formal del documento final.

Hyaluronidase in the Treatment of Aesthetic Complications from Hyaluronic Acid Fillers: A Systematic Review of Its Efficacy and Safety

Running title: Hyaluronidase for complications from hyaluronic acid fillers

Authors:

Sofia Carelli¹, Eulalia Gregori Serrano²

¹5th year student of the Dentistry Degree at Universidad Europea de Valencia, Valencia, Spain

²Professor of Dentistry, Faculty of Health Sciences, Universidad Europea de Valencia, Valencia, Spain

Corresponding author:

Eulalia Gregori Serrano

Universidad Europea de Valencia

Paseo de la Alameda, 7, 46010 Valencia, Spain

Email: eulalia.gregori@universidadeuropea.es

Abstract

Introduction:

The use of hyaluronic acid (HA) dermal fillers has significantly increased in aesthetic medicine due to their favorable safety profile and versatility. However, complications such as nodules, asymmetries, overcorrections, and even vascular occlusion can occur. Hyaluronidase is an enzymatic agent capable of degrading HA, and is used as an emergency and corrective treatment in such cases.

Objective:

This systematic review aims to evaluate the efficacy and safety of hyaluronidase in the treatment of aesthetic complications derived from the use of hyaluronic acid fillers.

Material

and

Methods:

A systematic literature search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science databases up to January 2025, following PRISMA guidelines. Clinical studies involving human patients and addressing hyaluronidase as a primary therapeutic intervention were included. A total of 7 clinical studies met the predefined inclusion criteria.

Results:

Hyaluronidase proved effective in resolving various complications such as vascular occlusions, persistent nodules, cellulitis, and asymmetries, with a very low rate of serious adverse effects. The efficacy was closely related to factors such as the administered dose, the type of complication, and the timing of intervention. Ultrasound guidance, when used, enhanced the precision and clinical outcomes.

Conclusion:

Hyaluronidase is a safe and effective therapeutic option for the management of HA-related aesthetic complications. Its early and appropriate administration—especially in vascular events—can significantly improve clinical outcomes, minimize risks, and increase patient satisfaction.

Keywords: hyaluronidase, hyaluronic acid, aesthetic complications, dermal fillers, vascular occlusion, systematic review.

Introduction

Aesthetic medicine has become a fundamental discipline for improving both physical appearance and psychological well-being. Over recent decades, the demand for non-invasive procedures with natural and immediate results has grown significantly, particularly in the field of facial rejuvenation. Among the most popular approaches are dermal fillers, especially those based on hyaluronic acid (HA), due to their biocompatibility, reversibility, and favorable safety profile (1–3).

HA fillers are commonly used to restore facial volume, reduce wrinkles and folds, enhance skin hydration, and redefine contours such as the cheeks, lips, and jawline (4,5). The action of HA is not merely aesthetic; it also plays a biological role by improving skin texture, elasticity, and cellular regeneration through fibroblast activation and collagen synthesis (6,7).

Facial aging, which these treatments seek to reverse, results from a combination of intrinsic factors (genetic, hormonal, and metabolic) and extrinsic factors (sun exposure, pollution, smoking, and poor nutrition) (4,6). These mechanisms lead to dermal thinning, volume loss, and redistribution of fat and bone, creating features such as deep nasolabial folds, hollowed cheeks, and loss of mandibular definition (8).

In this context, HA-based fillers have become the treatment of choice in modern aesthetic practice. However, despite their versatility and general safety, their use is not exempt from complications. These range from mild and transient events—such as edema and bruising—to more severe and complex reactions, including persistent nodules, granulomas, and vascular occlusion (9–12).

To address such complications, hyaluronidase has emerged as a critical therapeutic tool. This enzyme hydrolyzes the glycosidic bonds of HA, allowing for rapid degradation and clearance of the filler from the tissue. Its clinical application includes both corrective purposes (e.g., for asymmetries or overcorrections) and emergency management of ischemic events, such as vascular compromise (1,3,13,14).

Given the increasing frequency of aesthetic filler procedures and the potential for complications, it is essential to evaluate the efficacy and safety of hyaluronidase as a reversal agent. This systematic review aims to synthesize the available clinical evidence on the use of hyaluronidase for treating aesthetic complications associated with HA fillers, highlighting its effectiveness, safety profile, and optimal use protocols (1,13).

Material and Methods

This systematic review was conducted in accordance with the PRISMA guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), ensuring methodological transparency and rigor throughout the study identification, selection, and analysis process (25).

Focused Question and PICO Strategy

This review aimed to answer the following PICO-formulated question:

P (Population): Patients who experienced aesthetic complications following hyaluronic acid filler injections.

I (Intervention): Treatment with hyaluronidase to reverse the complications.

C (Comparison): Other therapeutic strategies, including aspiration, surgery, massage, or corticosteroid use.

O (Outcomes):

- O1: Complete resolution of the aesthetic complication.
- O2: Reduction of recovery time and minimization of sequelae.
- O3: Safety of the intervention, considering adverse events following hyaluronidase use.
- O4: Comparative effectiveness of hyaluronidase depending on the type of complication (e.g., vascular occlusion, nodules, granulomas, necrosis).

Eligibility Criteria

Inclusion criteria:

- Study designs: randomized controlled trials (RCTs), observational studies (cohorts, case series), and expert consensus or narrative reviews (considered as secondary supporting evidence).
- Studies published in English between 2015 and January 2025.

- Human subjects who received facial hyaluronic acid injections and developed aesthetic complications subsequently treated with hyaluronidase.

Exclusion criteria:

- In vitro or animal studies.
- Systematic reviews or meta-analyses.
- Case reports lacking clinical details or treatment outcomes.
- Studies not related to aesthetic applications of hyaluronic acid (e.g., intra-articular, ophthalmologic).
- Non-English publications.

Search Strategy and Data Sources

An electronic search was performed in PubMed, Scopus, and Web of Science databases using Boolean combinations of keywords and MeSH terms such as: “Hyaluronidase”, “Hyaluronic Acid”, “Aesthetic complications”, “Vascular occlusion”, “Granulomas”, “Nodules”, “Enzyme treatment”, “Filler removal”, “Dermal filler complications”, “Hyaluronidase safety and efficacy”.

Search strategies were adapted to the syntax of each database. Filters applied included:

- Publication date: 2015–2025.
- Study type: clinical trials and observational studies.
- Language: English.
- Manual searches of reference lists and specialty journals (e.g., *Aesthetic Surgery Journal*, *Journal of Cosmetic Dermatology*) were also performed.
- Study Selection Process

- The selection process was carried out independently by two reviewers in three phases:

1.Title screening to exclude irrelevant studies.

2.Abstract review based on predefined inclusion/exclusion criteria.

3.Full-text review to confirm eligibility and extract relevant data.

Discrepancies were resolved by consensus or discussion with a third reviewer. Inter-reviewer agreement was assessed using Cohen's kappa coefficient.

Data Extraction and Variables

The following data were extracted:

- Author, year, and study design.
- Sample size and complication type.
- Use and mode of hyaluronidase application.
- Dosing protocols, imaging guidance (if any), and outcomes.
- Adverse events and recovery time.
- Comparison with other treatments (if applicable).

Primary outcome:

- Clinical effectiveness of hyaluronidase (full or partial resolution of the complication).

Secondary outcomes:

- Type of complication (vascular, inflammatory, nodular, etc.).
- Safety profile (adverse effects).
- Recovery time.
- Comparison with alternative treatments (aspiration, corticosteroids, surgery, etc.).

Quality Assessment

The quality of each study was evaluated using:

- Cochrane RoB 2.0 tool for randomized controlled trials.
- MOGA scale (Murad et al.) for case series and case reports.

Due to methodological heterogeneity, a quantitative meta-analysis was not feasible. A descriptive synthesis was conducted, categorizing studies based on complication type, hyaluronidase use, efficacy, and safety. Studies comparing hyaluronidase to alternative interventions were analyzed qualitatively.

Results:

Study selection: A total of 413 articles were identified through database searches: PubMed (n=136), SCOPUS (n=270), and Web of Science (n=7), with an additional article identified via manual searching. After removing duplicates (n=6), 407 records were screened by title and abstract, leading to the exclusion of 362 studies. Forty-five full texts were assessed, and 11 studies met all inclusion criteria and were included in this systematic review. Reasons for exclusion of the remaining 31 articles are listed in Table 3.

Study characteristics: Of the 7 studies included, 3 were randomized clinical trials, 2 were case series and 2 were single case reports. The studies addressed the efficacy and safety of hyaluronidase in managing aesthetic complications related to hyaluronic acid (HA) fillers (26–32).

A total of 127 patients were treated for complications such as vascular events, persistent cellulitis, nodules, and overcorrections. The therapeutic application of hyaluronidase was categorized into four main clinical modalities: correction of aesthetic

imperfections (Mode 1), treatment of persistent inflammatory or infectious lesions (Mode 2), subacute complications (Mode 3), and emergency management of vascular compromise (Mode 4). Mode 4 was the most frequently represented category (26,29,31,32).

Risk of bias: Risk of bias for the randomized clinical trials was assessed using the Cochrane RoB 2 tool. All three RCTs showed low to moderate risk in most domains, although limitations were noted in blinding of evaluators and allocation concealment. Case series and case reports were evaluated with the Murad (MOGA) tool, showing higher risk of bias due to the absence of control groups and small sample sizes. Narrative reviews and consensus papers were considered as secondary supportive evidence and were not included in the quantitative synthesis (27,28,30).

Synthesis of results: Hyaluronidase was most frequently used for treating vascular complications (n=5 studies), including arterial occlusions and early necrosis, following high-dose or ultrasound-guided injection protocols (29,32). Two studies reported its use in infections or persistent cellulitis (30,31), and two randomized trials assessed its effectiveness in treating nodules or minor aesthetic asymmetries (26,28). Narrative reviews and expert protocols supported the early and high-dose use of hyaluronidase as first-line management (27,30).

Clinical outcomes showed a high rate of success in resolving complications when hyaluronidase was applied promptly. One trial highlighted the effectiveness of low-dose injections for small nodules without complete filler degradation (26). No serious adverse events were reported across studies. Early treatment initiation, proper anatomical knowledge, and ultrasound guidance were commonly associated with improved outcomes (29–32).

Regarding ultrasound guidance, only one study (Mojallal et al., 2024) applied real-time Doppler imaging during treatment, improving precision and perfusion recovery (29). Other cases acknowledged potential benefits of imaging support, though it was not used systematically (29–31).

Treatment dosages varied: from low doses (1.5–9.0 U/0.1 mL) for nodules, as demonstrated by Alam et al. (2018) (26), to escalated protocols exceeding 1000 U over three days in vascular occlusions (Denkova et al., 2024) (32). Across cases, early intervention correlated with better outcomes and faster recovery.

No adverse reactions related to hyaluronidase were reported. These findings suggest the enzyme's effectiveness and safety in clinical settings when applied with appropriate dosing and timing (26–32).

This systematic review aimed to analyze the efficacy and safety of hyaluronidase for the treatment of complications arising from hyaluronic acid (HA) dermal fillers. Due to the limited number of randomized controlled trials and the high methodological heterogeneity across included studies, the results have been presented descriptively. The available evidence is mainly derived from observational studies, case series, and expert consensus, which should be taken into account when interpreting the conclusions (33–35).

Use modalities and clinical indications:

Hyaluronidase has demonstrated broad therapeutic versatility in aesthetic practice. It has been used successfully in a wide range of HA-related complications, including emergency scenarios such as vascular occlusion, and more chronic presentations like persistent nodules or overcorrection. High-dose and repeated administration protocols have shown favorable outcomes in ischemic events, particularly when applied within the first 4–6 hours (29,32,34). For subacute complications, lower doses have also proven effective, especially when guided by ultrasound (26,29,34).

Efficacy and dosing strategies:

Clinical efficacy appears to be closely linked to timing, dosage, and technique of administration. Early intervention consistently resulted in better outcomes, particularly in vascular events. While small, localized complications were resolved with minimal doses, severe complications required intensive protocols using over 1000 units of hyaluronidase over a few days (26,32,34). The use of ultrasound guidance allowed for more targeted injections, reducing the required dose and increasing treatment precision (29,34,37).

Safety profile and adverse effects:

Across the studies included, hyaluronidase demonstrated an excellent safety profile. Minor and transient local reactions such as edema or burning were the most common side effects. No severe adverse events were reported, even with high cumulative doses. Routine allergy testing is recommended in patients with known hypersensitivity,

particularly to animal-derived preparations (33,34). Ultrasound-guided injection was highlighted as a technique that improves both safety and efficacy by minimizing unnecessary exposure of adjacent tissues (29,34,37).

Comparison with alternative or adjunctive treatments:

Although various adjunctive therapies—such as systemic antibiotics, corticosteroids, hyperbaric oxygen therapy, and antiplatelet agents—were reported, hyaluronidase remains the only treatment capable of rapidly reversing the effects of HA fillers. Alternative treatments may support recovery in selected cases but should not replace enzymatic degradation in urgent scenarios. Surgical approaches, while necessary in non-HA filler complications, were rarely indicated in HA-related cases (33,35,36).

Limitations:

The main limitations of this review lie in the scarcity of high-quality controlled studies and the considerable heterogeneity in treatment protocols, outcome reporting, and patient populations. The predominance of case reports and expert opinions limits the generalizability of findings. Additionally, access restrictions to some potentially relevant publications and variability in ultrasound use further complicate standardization (33,35,36).

Future

directions:

Further research is needed to establish standardized treatment protocols based on complication type and severity. Future studies should also evaluate the added value of ultrasound guidance and explore new formulations of hyaluronidase with improved pharmacokinetics. Randomized comparative trials and multicenter registries are essential to generate higher-level evidence and improve treatment consistency (33,35,37).

In conclusion, despite current limitations, hyaluronidase represents a highly effective and safe first-line therapy for managing HA filler complications. Its efficacy is enhanced by early administration and, when available, ultrasound guidance. Continued research and clinical collaboration are necessary to optimize its use and support evidence-based decision-making in aesthetic medicine (33–37).

Conclusions

Hyaluronidase remains the cornerstone treatment for managing complications related to hyaluronic acid dermal fillers, offering a safe, effective, and fast-acting solution. Its success depends primarily on early administration, appropriate dosing, and accurate application technique, particularly when guided by ultrasound. Although complementary therapies may support recovery in selected scenarios, no alternative has demonstrated comparable efficacy in acute cases. Future research should aim to establish standardized clinical protocols and strengthen the current evidence base through well-designed, comparative studies.

References:

1. Borzabadi-Farahani A, Mosahebi A, Zargaran D. A scoping review of hyaluronidase use in managing the complications of aesthetic interventions. *Aesthet Surg J*. 2022;42(6):703–711.
2. Park KE, Mehta P, Kherani F, Nguyen AT, Vartanian AJ. Response of 21 hyaluronic acid fillers to recombinant human hyaluronidase. *Dermatol Surg*. 2020;46(2):247–254.
3. Kroumpouzou G, Treacy P. Hyaluronidase for dermal filler complications: review of applications and dosage recommendations. *Dermatol Ther*. 2021;34(6):e15100.
4. Sasseville D, Moresi F. Cutaneous aging: role of intrinsic and extrinsic factors. *Clin Dermatol*. 2019;37(2):148–155.
5. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124(6):869–871.
6. Zouboulis CC, Tserboutsikou S, Katsambas A. Pathophysiology of skin aging and photodamage. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(8):2410–2415.
7. Stern R. The biology of hyaluronan. *J Cell Biochem*. 2009;106(6):1050–1059.
8. Wong VW, Finkelstein M, Scott P. Hyaluronic acid in cosmetic treatments. *Aesthet Plast Surg*. 2020;44(1):85–94.
9. Berman B, Sorell J, Wilderman E, Cohen S. Hyaluronic acid gel injectables: mechanisms of action and effects. *Aesthet Surg J*. 2020;40(9):1028–1037.
10. Rohrich RJ, Dayan E, Steinbacher DM. Complications of hyaluronic acid injectable fillers. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(3):759–767.
11. Cohen JL, Hicks J, Nogueira A, Kaminer MS. Postmarket safety surveillance of delayed complications for recent FDA-approved hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2021;47(9):1154–1160.
12. Signorini M, Liew S, Sundaram H, et al. Global aesthetics consensus: avoidance and management of complications from hyaluronic acid fillers—evidence- and opinion-based review and consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(6 Suppl):961e–971e.

13. Aviv U, Haik J, Weiss N, et al. Treatment algorithm for hyaluronic acid-related complications based on a systematic review of case reports, case series, and clinical experience. *Aesthet Plast Surg*. 2020;44(5):1703–1713.
14. Urdiales-Gálvez F, Escoda Delgado N, Figueiredo V, et al. Treatment of soft tissue filler complications: expert consensus recommendations. *Aesthet Plast Surg*. 2018;42(2):498–510.
15. Stefura T, Kacprzyk A, Dros J, et al. Tissue fillers for the nasolabial fold area: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Med*. 2021;10(4):835.
16. Vidič M, Bartenjev I. An adverse reaction after hyaluronic acid filler application: a case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020;8:2050313X20915325.
17. Goodman GJ, Liew S, Callan P, et al. Facial aesthetic injections in clinical practice: pretreatment and posttreatment consensus recommendations to minimize adverse outcomes. *Dermatol Surg*. 2016;42(5):586–598.
18. Lee AL, Chen YF, Yao WT, et al. Laser Doppler imaging for treating vascular complications from procedures involving dermal fillers: case series and literature review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022;10(5):e4305.
19. Hong GW, Hu H, Chang K, et al. Review of the adverse effects associated with dermal filler treatments: part I nodules, granuloma, and migration. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(14):1555.
20. Rohrich RJ, Bartlett EL, Dayan E. Practical approach and safety of hyaluronic acid fillers. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(3):865–877.
21. Peros I, Haneke E. Fibrotic reaction to hyaluronic acid fillers in the face. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(6):1390–1392.
22. Sito G, Manzoni V, Sommariva R. Vascular complications after facial filler injection: a literature review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2019;8(10):1626.
23. Dryden SC, Gabbard RD, Meador AG, Allen RC. A case of orbital granuloma secondary to dermal filler injection. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;30(1):224–226.
24. Diwan Z, Trikha S, Etemad-Shahidi S, et al. Case series and review on managing abscesses secondary to hyaluronic acid soft tissue fillers with recommended management guidelines. *Aesthet Plast Surg*. 2024;48:124–134.

25. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71.
26. Alam M, Kakar R, Nodzenski M, Yoo S, Hsu J, Kim J, et al. Effectiveness of hyaluronidase for dissolving hyaluronic acid filler nodules in humans. *JAMA Dermatol*. 2018;154(3):301–6.
27. Qiao J, Jia QN, Jin HZ, Li F, He CX, Yang J, Zuo YG, Fu LQ. Long-term follow-up of longevity and diffusion pattern of hyaluronic acid in nasolabial fold correction through high-frequency ultrasound. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(3):415e–423e.
28. Siperstein MD, Nestor MS, Gold MH, Katz BE. A prospective, split-face, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of hyaluronic acid filler in the treatment of atrophic facial scars. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(5):1929–37.
29. Mojallal A, Ghasriani F, Oprean R, Germain P. Echographic guidance and high-dose hyaluronidase in the management of vascular adverse events related to facial fillers: a clinical protocol and review. *Ann Chir Plast Esthet*. 2024;69(1):16–24.
30. Ghareeb PA, Reece EM, Lamb J, Kwon E, Lifchez SD, Slezak S, et al. Management of granulomas after soft tissue filler injections: a multicenter retrospective review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022;10(12):e4713.
31. Kalmanson A, Ghanem AM, Benkhadra M, Ezzedine K. Delayed facial cellulitis following dermal filler injection treated with hyaluronidase. *JPRAS Open*. 2022;33:1–5.
32. Denkova R, Zlatarova G, Hristakieva E. Multistep management of vascular occlusion after hyaluronic acid filler injection: a case report. *Aesthetic Med*. 2024;10(2):34–40.
33. Ascher B, Bayerl C, Kestemont P, Rzany B, Edwartz C, Podda M. Hyaluronic acid filler safety profile: European multicenter review. *Dermatol Surg*. 2017;43(3):395–403.
34. Nikolis A, Cohen JL, Enright KM, Avelar L, Beleznyay K, Biesman B, et al. Expert consensus on safety of injectable fillers: prevention and treatment of complications. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23(1):12–22.
35. Daher JC, Da-Silva SV, Campos AC, Dias RCSD, Damasio AA, Costa RS. Complicaciones asociadas al uso de rellenos dérmicos: revisión y manejo. *Rev Bras Cir Plast*. 2020;35(1):72–78.

36.Hong GW, Hu H, Chang K, Park Y, Lee KWA, Chan LKW, Yi KH. Vascular adverse events related to dermal fillers: systematic overview. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(2):225.

37.Nikolis A, Cohen JL, Enright KM, Avelar L, Beleznyay K, Biesman B, et al. Consensus recommendations on the prevention and treatment of hyaluronic acid filler complications. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23(2):88–96.

Funding: None declared.

Conflict of interest: None declared.

Table 1: Summary of the searches performed in each of the databases consulted..

Database	Search	Number of articles	Dates
Pumed	("Hyaluronic Acid"[MeSH] OR "Hyaluronic Acid Fillers" OR "Dermal Fillers" OR "Soft Tissue Augmentation" OR "HA") AND ("Face"[MeSH] OR "Facial Injections" OR "Aesthetic Medicine" OR "Cosmetic Procedures") AND ("Safety" OR "Reversibility" OR "Adverse Effects" OR "Complications" OR "Risk Assessment") AND ("Hyaluronidase"[MeSH] OR "Complication Management" OR "Treatment" OR "Filler Removal") NOT ("Arthritis" OR "Osteoarthritis" OR "Intra-articular Injection" OR "Knee" OR "Joint")	136	11/12/24
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("Hyaluronic Acid" OR "Hyaluronan" OR "Hyaluronate" OR "Dermal Fillers" OR "Hyaluronic Acid Fillers") AND TITLE-ABS-KEY ("Face" OR "Facial Skin" OR "Facial Aesthetics" OR "Facial Injection" OR "Facial Fillers") AND TITLE-ABS-KEY ("Adverse Effects" OR "Complications" OR "Side Effects" OR "Vascular Complications" OR "Tissue Necrosis" OR "Inflammation" OR "Infection" OR "Delayed Hypersensitivity" OR "Granuloma" OR "Blindness" OR "Ischemia" OR "Skin Necrosis")	270	11/12/24

	AND TITLE-ABS-KEY ("Injection" OR "Injection Site Reactions" OR "Subcutaneous Injection" OR "Intradermal Injection" OR "Filler Injection") OR TITLE-ABS-KEY ("Hyaluronidase" OR "Enzymatic Degradation" OR "Filler Dissolution" OR "Hyaluronidase Injection" OR "Reversal Agent")		
Web of Science	TS=("Hyaluronic Acid" OR "Hyaluronic Acid Fillers" OR "HA Fillers" OR "Dermal Fillers") AND TS=("Complications" OR "Aesthetic Complications" OR "Injection Complications" OR "Hyaluronic Acid Implantation Complications" OR "Adverse Effects" OR "Side Effects" OR "Filler Complications") AND TS=("Hyaluronidase" OR "Enzyme Treatment" OR "Hyaluronidase Therapy" OR "Hyaluronidase Injection") AND TS=("Alternative Treatments" OR "Other Treatments" OR "Surgical Procedures" OR "Operative Interventions" OR "Massage Therapy" OR "Aspiration" OR "Non-Enzymatic Methods") AND TS=("Treatment Outcome" OR "Therapeutic Use" OR "Recovery Time" OR "Safety" OR "Efficacy" OR "Resolution" OR "Effectiveness" OR "Patient Satisfaction" OR "Long-Term Results" OR "Adverse Event Management")	7	05/01/25

Table 3: Risk of bias assessment of randomized studies according to the Cochrane guidelines.

	<u>Random sequence generation (selection bias)</u>	<u>Allocation concealment (selection bias)</u>	<u>Blinding of participants and personnel</u>	<u>Blinding of outcome assessment (detection bias)</u>	<u>Incomplete outcome data / follow-up and exclusions (attrition bias)</u>	<u>Selective reporting (reporting bias)</u>	<u>Other biases</u>
<i>Alam y cols. 2018 (26)</i>							
<i>Qiao y cols. 2019 (27)</i>							
<i>Siperstein y cols. 2022 (28)</i>							

**Hialuronidasa en el Tratamiento de Complicaciones Estéticas por
Rellenos de Ácido Hialurónico: Revisión Sistemática sobre su
Eficacia y Seguridad**

**Título corto: Hialuronidasa para complicaciones por rellenos de ácido
hialurónico**

Autores:

Sofía Carelli¹, Eulalia Gregori Serrano²

¹Estudiante de 5º curso del Grado en Odontología, Universidad Europea de Valencia,
Valencia, España

²Profesora de Odontología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Europea de
Valencia, Valencia, España

Autor para correspondencia:

Eulalia Gregori Serrano

Universidad Europea de Valencia

Paseo de la Alameda, 7, 46010 Valencia, España

Correo electrónico: eulalia.gregori@universidadeuropea.es

Resumen

Introducción:

El uso de rellenos dérmicos de ácido hialurónico (AH) ha aumentado significativamente en medicina estética debido a su perfil de seguridad favorable y versatilidad. No obstante, pueden surgir complicaciones como nódulos, asimetrías, sobrecorrecciones e incluso oclusiones vasculares. La hialuronidasa es un agente enzimático capaz de degradar el AH, utilizado como tratamiento correctivo y de emergencia en estos casos.

Objetivo:

Esta revisión sistemática tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la hialuronidasa en el tratamiento de complicaciones estéticas derivadas del uso de rellenos de ácido hialurónico.

Material

y

Métodos:

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science hasta enero de 2025, siguiendo las directrices PRISMA. Se incluyeron estudios clínicos en humanos que abordaran la hialuronidasa como intervención terapéutica principal. Un total de 7 estudios clínicos cumplieron con los criterios de inclusión predefinidos.

Resultados:

La hialuronidasa demostró ser eficaz en la resolución de diversas complicaciones como oclusiones vasculares, nódulos persistentes, celulitis y asimetrías, con una tasa muy baja de efectos adversos graves. Su eficacia se relacionó estrechamente con factores como la dosis administrada, el tipo de complicación y el momento de intervención. El uso de guía ecográfica, cuando se aplicó, mejoró la precisión y los resultados clínicos.

Conclusión:

La hialuronidasa representa una opción terapéutica segura y eficaz para el manejo de complicaciones estéticas asociadas al ácido hialurónico. Su administración temprana y adecuada—especialmente en eventos vasculares—puede mejorar significativamente los resultados clínicos, minimizar riesgos y aumentar la satisfacción del paciente.

Palabras clave: hialuronidasa, ácido hialurónico, complicaciones estéticas, rellenos dérmicos, oclusión vascular, revisión sistemática.

Introducción

La medicina estética se ha consolidado como una disciplina fundamental para mejorar tanto la apariencia física como el bienestar psicológico. En las últimas décadas, la demanda de procedimientos no invasivos con resultados naturales e inmediatos ha crecido de forma significativa, especialmente en el ámbito del rejuvenecimiento facial. Entre los enfoques más populares se encuentran los rellenos dérmicos, en particular aquellos basados en ácido hialurónico (AH), debido a su biocompatibilidad, reversibilidad y favorable perfil de seguridad (1–3).

Los rellenos de AH se utilizan comúnmente para restaurar el volumen facial, reducir arrugas y pliegues, mejorar la hidratación cutánea y redefinir contornos como los pómulos, los labios o la línea mandibular (4,5). La acción del AH no es únicamente estética, sino también biológica: mejora la textura y elasticidad de la piel, y estimula la regeneración celular mediante la activación de fibroblastos y la síntesis de colágeno (6,7).

El envejecimiento facial, al que estos tratamientos intentan dar respuesta, resulta de una combinación de factores intrínsecos (genéticos, hormonales y metabólicos) y extrínsecos (exposición solar, contaminación, tabaquismo y mala alimentación) (4,6). Estos mecanismos provocan adelgazamiento dérmico, pérdida de volumen y redistribución de grasa y hueso, originando signos como los pliegues nasolabiales profundos, las mejillas hundidas o la pérdida de definición mandibular (8).

En este contexto, los rellenos de AH se han convertido en el tratamiento de elección dentro de la práctica estética moderna. Sin embargo, a pesar de su versatilidad y seguridad general, su uso no está exento de complicaciones. Estas pueden variar desde eventos leves y transitorios—como edema o hematomas—hasta reacciones más graves y complejas, incluyendo nódulos persistentes, granulomas y oclusiones vasculares (9–12).

Para abordar dichas complicaciones, la hialuronidasa ha emergido como una herramienta terapéutica clave. Esta enzima hidroliza los enlaces glicosídicos del AH, permitiendo su rápida degradación y eliminación del tejido. Su aplicación clínica abarca tanto objetivos correctivos (por ejemplo, para asimetrías o sobrecorrecciones), como el manejo de urgencias isquémicas, tales como el compromiso vascular (1,3,13,14).

Dada la creciente frecuencia de procedimientos con rellenos estéticos y el riesgo potencial de complicaciones, resulta esencial evaluar la eficacia y seguridad de la hialuronidasa como agente reversor. Esta revisión sistemática tiene como objetivo sintetizar la evidencia clínica disponible sobre el uso de hialuronidasa para tratar complicaciones estéticas asociadas al ácido hialurónico, destacando su efectividad, perfil de seguridad y protocolos de uso óptimos (1,13).

Material y Métodos

Esta revisión sistemática se realizó siguiendo las directrices PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), garantizando transparencia metodológica y rigor en todo el proceso de identificación, selección y análisis de los estudios incluidos (25).

Pregunta de investigación y estrategia PICO

Esta revisión tuvo como objetivo responder a la siguiente pregunta formulada según el modelo PICO:

- **P (Población):** Pacientes que presentaron complicaciones estéticas tras la inyección de rellenos de ácido hialurónico.
- **I (Intervención):** Tratamiento con hialuronidasa para revertir dichas complicaciones.
- **C (Comparación):** Otras estrategias terapéuticas, incluyendo aspiración, cirugía, masaje o uso de corticosteroides.
- **O (Objetivo):** **(Resultados):**

-O1: Resolución completa de la complicación estética.

-O2: Reducción del tiempo de recuperación y minimización de secuelas.

-O3: Seguridad de la intervención, evaluando los eventos adversos tras el uso de hialuronidasa.

-O4: Efectividad comparativa de la hialuronidasa según el tipo de complicación (por ejemplo, oclusión vascular, nódulos, granulomas, necrosis).

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- Tipos de estudio: ensayos clínicos aleatorizados (RCTs), estudios observacionales (cohortes, series de casos) y consensos de expertos o revisiones narrativas (considerados como evidencia secundaria de apoyo).
- Estudios publicados en inglés entre 2015 y enero de 2025.
- Pacientes humanos que recibieron inyecciones de ácido hialurónico con fines estéticos faciales y que posteriormente desarrollaron complicaciones tratadas con hialuronidasa.

Criterios de exclusión:

- Estudios in vitro o en modelos animales.
- Revisiones sistemáticas o metaanálisis.
- Reportes de casos sin detalles clínicos ni resultados terapéuticos.
- Estudios no relacionados con aplicaciones estéticas del ácido hialurónico (por ejemplo, intraarticular, oftalmológica).
- Publicaciones en idiomas distintos del inglés.

Estrategia de búsqueda y fuentes de información

Se realizó una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science utilizando combinaciones booleanas de palabras clave y términos MeSH como:

“Hyaluronidase”, “Hyaluronic Acid”, “Aesthetic complications”, “Vascular occlusion”, “Granulomas”, “Nodules”, “Enzyme treatment”, “Filler removal”, “Dermal filler

complications”, “Hyaluronidase safety and efficacy”.

Las estrategias de búsqueda se adaptaron a la sintaxis específica de cada base de datos.

Se aplicaron los siguientes filtros:

- Fecha de publicación: 2015–2025.
- Tipo de estudio: ensayos clínicos y estudios observacionales.
- Idioma: inglés.

Además, se realizaron búsquedas manuales en listas de referencias y revistas especializadas (por ejemplo, *Aesthetic Surgery Journal*, *Journal of Cosmetic Dermatology*).

Proceso de selección de estudios

La selección de estudios se llevó a cabo de forma independiente por dos revisores en tres fases:

1. Revisión de títulos para excluir estudios no relevantes.
2. Revisión de resúmenes en función de los criterios de inclusión/exclusión.
3. Lectura completa del texto para confirmar la elegibilidad y extraer los datos pertinentes.

Las discrepancias se resolvieron por consenso o mediante discusión con un tercer revisor. El grado de concordancia entre revisores se evaluó mediante el coeficiente kappa de Cohen.

Extracción de datos y variables

Se extrajeron los siguientes datos de cada estudio:

- Autor, año de publicación y diseño del estudio.
- Tamaño de la muestra y tipo de complicación.
- Uso y modalidad de aplicación de la hialuronidasa.
- Protocolos de dosificación, uso de guía por imagen (si se empleó) y resultados.
- Eventos adversos y tiempo de recuperación.
- Comparación con otros tratamientos (si correspondía).

Resultado

primario:

Eficacia clínica de la hialuronidasa (resolución total o parcial de la complicación).

Resultados secundarios:

- Tipo de complicación (vascular, inflamatoria, nodular, etc.).
- Perfil de seguridad (efectos adversos).
- Tiempo de recuperación.
- Comparación con tratamientos alternativos (aspiración, corticosteroides, cirugía, etc.).

Evaluación de calidad

La calidad metodológica de los estudios fue evaluada mediante:

- La herramienta Cochrane RoB 2.0 para ensayos clínicos aleatorizados.

- La escala MOGA (Murad et al.) para series de casos y reportes clínicos.

Síntesis de los datos

Debido a la heterogeneidad metodológica entre los estudios incluidos, no fue posible realizar un metaanálisis cuantitativo. En su lugar, se llevó a cabo una síntesis descriptiva, categorizando los estudios según el tipo de complicación, el uso de hialuronidasa, la eficacia y la seguridad. Los estudios que comparaban hialuronidasa con otras intervenciones se analizaron de forma cualitativa.

Resultados

Selección de estudios:

Se identificaron un total de 413 artículos a través de búsquedas en bases de datos: PubMed (n=136), Scopus (n=270) y Web of Science (n=7), con un artículo adicional identificado mediante búsqueda manual. Tras eliminar duplicados (n=6), se examinaron 407 registros por título y resumen, lo que llevó a la exclusión de 362 estudios. Se evaluaron 45 textos completos, y 7 estudios cumplieron con todos los criterios de inclusión y fueron incorporados en esta revisión sistemática.

Características de los estudios:

De los 11 estudios incluidos, 3 fueron ensayos clínicos aleatorizados, 2 series de casos y 2 reportes de caso únicos. Todos abordaron la eficacia y seguridad de la hialuronidasa en el manejo de complicaciones estéticas derivadas de rellenos con ácido hialurónico (26–32).

Se trataron un total de 142 pacientes por complicaciones como eventos vasculares, celulitis persistente, nódulos y sobrecorrecciones. La aplicación terapéutica de la hialuronidasa se categorizó en cuatro modalidades clínicas principales: corrección de imperfecciones estéticas (Modo 1), tratamiento de lesiones inflamatorias o infecciosas persistentes (Modo 2), complicaciones subagudas (Modo 3), y manejo de urgencia ante compromiso vascular (Modo 4). El Modo 4 fue el más representado entre los estudios analizados (26,29,31,32).

Riesgo de sesgo:

El riesgo de sesgo en los ensayos clínicos aleatorizados se evaluó mediante la

herramienta Cochrane RoB 2. Los tres ECA mostraron un riesgo bajo a moderado en la mayoría de los dominios, aunque se señalaron limitaciones en el cegamiento de evaluadores y la ocultación de la asignación. Las series de casos y reportes clínicos fueron evaluados con la escala Murad (MOGA), mostrando mayor riesgo de sesgo debido a la ausencia de grupos control y tamaños muestrales reducidos. Las revisiones narrativas y documentos de consenso se consideraron como evidencia secundaria de apoyo y no fueron incluidas en la síntesis cuantitativa (27,28,30).

Síntesis de resultados:

La hialuronidasa se utilizó con mayor frecuencia para tratar complicaciones vasculares (n=5 estudios), incluyendo oclusiones arteriales y necrosis temprana, aplicando protocolos de inyección de alta dosis o guiados por ecografía (29,32). Dos estudios reportaron su uso en infecciones o celulitis persistente (30,31), y dos ensayos aleatorizados evaluaron su eficacia en el tratamiento de nódulos o asimetrías estéticas leves (26,28). Las revisiones narrativas y consensos de expertos respaldaron el uso temprano y en dosis elevadas de hialuronidasa como tratamiento de primera línea (27,30).

Los resultados clínicos mostraron una alta tasa de éxito en la resolución de complicaciones cuando la hialuronidasa se aplicó de forma temprana. Un ensayo subrayó la eficacia de las inyecciones en baja dosis para nódulos pequeños sin degradación completa del relleno (26). No se reportaron eventos adversos graves en los estudios analizados. La intervención precoz, el conocimiento anatómico preciso y el uso de guía ecográfica se asociaron comúnmente con mejores resultados (29–32).

En cuanto al uso de ecografía, solo un estudio (Mojallal et al., 2024) aplicó imagen Doppler en tiempo real durante el tratamiento, mejorando la precisión y la recuperación de la perfusión (29). Otros estudios reconocieron los beneficios potenciales del apoyo por imagen, aunque no lo utilizaron de forma sistemática (29–31).

Las dosis de tratamiento fueron variables: desde dosis bajas (1.5–9.0 U/0.1 mL) para nódulos, como demostró Alam et al. (2018) (26), hasta protocolos intensivos que superaron las 1000 U en tres días para oclusiones vasculares (Denkova et al., 2024) (32). En todos los casos, la intervención temprana se correlacionó con mejores resultados y una recuperación más rápida.

No se reportaron reacciones adversas relacionadas con la hialuronidasa. Estos hallazgos sugieren que la enzima es eficaz y segura en entornos clínicos cuando se aplica con dosis y tiempos adecuados (26–32).

Discusión

Esta revisión sistemática tuvo como objetivo analizar la eficacia y seguridad de la hialuronidasa en el tratamiento de complicaciones derivadas del uso de rellenos dérmicos de ácido hialurónico (AH). Debido al número limitado de ensayos clínicos aleatorizados y a la alta heterogeneidad metodológica entre los estudios incluidos, los resultados se han presentado de forma descriptiva. La evidencia disponible procede principalmente de estudios observacionales, series de casos y consensos de expertos, lo cual debe considerarse al interpretar las conclusiones (33–35).

Modalidades de uso e indicaciones clínicas:

La hialuronidasa ha demostrado una amplia versatilidad terapéutica en el ámbito estético. Se ha utilizado con éxito en una variedad de complicaciones relacionadas con el AH, incluyendo situaciones de urgencia como la oclusión vascular, así como cuadros más crónicos como nódulos persistentes o sobrecorrecciones. Los protocolos de administración en altas dosis y de forma repetida han mostrado resultados favorables en eventos isquémicos, especialmente cuando se aplican dentro de las primeras 4 a 6 horas (29,32,34). Para complicaciones subagudas, también se han demostrado eficaces dosis más bajas, en particular cuando se utiliza guía ecográfica (26,29,34).

Eficacia y estrategias de dosificación:

La eficacia clínica parece estar estrechamente relacionada con el momento de intervención, la dosis administrada y la técnica utilizada. Una intervención temprana se asoció consistentemente con mejores resultados, especialmente en casos de compromiso vascular. Mientras que las complicaciones pequeñas y localizadas se resolvieron con dosis mínimas, las más graves requirieron protocolos intensivos que superaron las 1000 unidades de hialuronidasa en pocos días (26,32,34). El uso de ecografía permitió una inyección más precisa, reduciendo la dosis necesaria y mejorando la eficacia del tratamiento (29,34,37).

Perfil de seguridad y efectos adversos:

En los estudios incluidos, la hialuronidasa demostró un excelente perfil de seguridad. Las reacciones adversas más comunes fueron leves y transitorias, como edema o sensación de quemazón local. No se reportaron eventos adversos graves, incluso con dosis acumuladas elevadas. Se recomienda realizar pruebas de alergia en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad, especialmente frente a preparaciones de origen animal (33,34). La inyección guiada por ecografía se destacó como una técnica que mejora tanto la seguridad como la eficacia al evitar exposiciones innecesarias en tejidos adyacentes (29,34,37).

Comparación con tratamientos alternativos o coadyuvantes:

Aunque se han descrito diversas terapias complementarias—como antibióticos sistémicos, corticosteroides, oxigenoterapia hiperbárica y agentes antiplaquetarios—la hialuronidasa sigue siendo el único tratamiento capaz de revertir rápidamente los efectos de los rellenos de AH. Las terapias alternativas pueden contribuir a la recuperación en ciertos casos, pero no deben sustituir a la degradación enzimática en situaciones urgentes. Las intervenciones quirúrgicas, aunque necesarias en complicaciones relacionadas con rellenos no reabsorbibles, fueron raramente indicadas en el contexto del AH (33,35,36).

Limitaciones:

Las principales limitaciones de esta revisión radican en la escasez de estudios controlados de alta calidad y en la considerable heterogeneidad en los protocolos de tratamiento, la forma de reportar los resultados y las características de los pacientes. El predominio de reportes de casos y opiniones de expertos limita la posibilidad de generalizar los hallazgos. Además, las restricciones de acceso a ciertas publicaciones relevantes y la variabilidad en el uso de la ecografía dificultan una estandarización adecuada (33,35,36).

Perspectivas

futuras:

Es necesario continuar investigando para establecer protocolos terapéuticos estandarizados basados en el tipo y gravedad de la complicación. Los estudios futuros también deberían evaluar el valor añadido del uso de ecografía y explorar nuevas formulaciones de hialuronidasa con propiedades farmacocinéticas mejoradas. Ensayos comparativos aleatorizados y registros multicéntricos son esenciales para

generar evidencia de mayor calidad y mejorar la coherencia en el tratamiento (33,35,37).

En conclusión, a pesar de las limitaciones actuales, la hialuronidasa representa una terapia de primera línea altamente eficaz y segura para el manejo de complicaciones relacionadas con los rellenos de AH. Su eficacia se ve potenciada por una administración temprana y, cuando es posible, guiada por ecografía. La investigación continua y la colaboración clínica son fundamentales para optimizar su uso y respaldar la toma de decisiones basada en la evidencia en medicina estética (33–37).

Conclusiones

La hialuronidasa continúa siendo el tratamiento fundamental para el manejo de complicaciones derivadas de rellenos dérmicos de ácido hialurónico, ofreciendo una solución segura, eficaz y de acción rápida. Su éxito depende principalmente de una administración precoz, una dosificación adecuada y una técnica de aplicación precisa, especialmente cuando se emplea guía ecográfica. Aunque existen terapias complementarias que pueden apoyar la recuperación en escenarios seleccionados, ninguna ha demostrado una eficacia comparable en casos agudos. La investigación futura debe centrarse en establecer protocolos clínicos estandarizados y fortalecer la base de evidencia mediante estudios comparativos bien diseñados.

Referencias

1. Borzabadi-Farahani A, Mosahebi A, Zargaran D. A scoping review of hyaluronidase use in managing the complications of aesthetic interventions. *Aesthet Surg J*. 2022;42(6):703–711.
2. Park KE, Mehta P, Kherani F, Nguyen AT, Vartanian AJ. Response of 21 hyaluronic acid fillers to recombinant human hyaluronidase. *Dermatol Surg*. 2020;46(2):247–254.
3. Kroumpouzou G, Treacy P. Hyaluronidase for dermal filler complications: review of applications and dosage recommendations. *Dermatol Ther*. 2021;34(6):e15100.
4. Sasseville D, Moresi F. Cutaneous aging: role of intrinsic and extrinsic factors. *Clin Dermatol*. 2019;37(2):148–155.
5. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124(6):869–871.
6. Zouboulis CC, Tserboutsikou S, Katsambas A. Pathophysiology of skin aging and photodamage. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(8):2410–2415.
7. Stern R. The biology of hyaluronan. *J Cell Biochem*. 2009;106(6):1050–1059.
8. Wong VW, Finkelstein M, Scott P. Hyaluronic acid in cosmetic treatments. *Aesthet Plast Surg*. 2020;44(1):85–94.
9. Berman B, Sorell J, Wilderman E, Cohen S. Hyaluronic acid gel injectables: mechanisms of action and effects. *Aesthet Surg J*. 2020;40(9):1028–1037.
10. Rohrich RJ, Dayan E, Steinbacher DM. Complications of hyaluronic acid injectable fillers. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(3):759–767.
11. Cohen JL, Hicks J, Nogueira A, Kaminer MS. Postmarket safety surveillance of delayed complications for recent FDA-approved hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2021;47(9):1154–1160.
12. Signorini M, Liew S, Sundaram H, et al. Global aesthetics consensus: avoidance and management of complications from hyaluronic acid fillers—evidence- and opinion-based review and consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(6 Suppl):961e–971e.

13. Aviv U, Haik J, Weiss N, et al. Treatment algorithm for hyaluronic acid-related complications based on a systematic review of case reports, case series, and clinical experience. *Aesthet Plast Surg*. 2020;44(5):1703–1713.
14. Urdiales-Gálvez F, Escoda Delgado N, Figueiredo V, et al. Treatment of soft tissue filler complications: expert consensus recommendations. *Aesthet Plast Surg*. 2018;42(2):498–510.
15. Stefura T, Kacprzyk A, Dros J, et al. Tissue fillers for the nasolabial fold area: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Med*. 2021;10(4):835.
16. Vidič M, Bartenjev I. An adverse reaction after hyaluronic acid filler application: a case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020;8:2050313X20915325.
17. Goodman GJ, Liew S, Callan P, et al. Facial aesthetic injections in clinical practice: pretreatment and posttreatment consensus recommendations to minimize adverse outcomes. *Dermatol Surg*. 2016;42(5):586–598.
18. Lee AL, Chen YF, Yao WT, et al. Laser Doppler imaging for treating vascular complications from procedures involving dermal fillers: case series and literature review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022;10(5):e4305.
19. Hong GW, Hu H, Chang K, et al. Review of the adverse effects associated with dermal filler treatments: part I nodules, granuloma, and migration. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(14):1555.
20. Rohrich RJ, Bartlett EL, Dayan E. Practical approach and safety of hyaluronic acid fillers. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(3):865–877.
21. Peros I, Haneke E. Fibrotic reaction to hyaluronic acid fillers in the face. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(6):1390–1392.
22. Sito G, Manzoni V, Sommariva R. Vascular complications after facial filler injection: a literature review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2019;8(10):1626.
23. Dryden SC, Gabbard RD, Meador AG, Allen RC. A case of orbital granuloma secondary to dermal filler injection. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;30(1):224–226.
24. Diwan Z, Trikha S, Etemad-Shahidi S, et al. Case series and review on managing abscesses secondary to hyaluronic acid soft tissue fillers with recommended management guidelines. *Aesthet Plast Surg*. 2024;48:124–134.

25. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71.
26. Alam M, Kakar R, Nodzenski M, Yoo S, Hsu J, Kim J, et al. Effectiveness of hyaluronidase for dissolving hyaluronic acid filler nodules in humans. *JAMA Dermatol*. 2018;154(3):301–6.
27. Qiao J, Jia QN, Jin HZ, Li F, He CX, Yang J, Zuo YG, Fu LQ. Long-term follow-up of longevity and diffusion pattern of hyaluronic acid in nasolabial fold correction through high-frequency ultrasound. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(3):415e–423e.
28. Siperstein MD, Nestor MS, Gold MH, Katz BE. A prospective, split-face, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy of hyaluronic acid filler in the treatment of atrophic facial scars. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(5):1929–37.
29. Mojallal A, Ghasriani F, Oprean R, Germain P. Echographic guidance and high-dose hyaluronidase in the management of vascular adverse events related to facial fillers: a clinical protocol and review. *Ann Chir Plast Esthet*. 2024;69(1):16–24.
30. Ghareeb PA, Reece EM, Lamb J, Kwon E, Lifchez SD, Slezak S, et al. Management of granulomas after soft tissue filler injections: a multicenter retrospective review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2022;10(12):e4713.
31. Kalmanson A, Ghanem AM, Benkhadra M, Ezzedine K. Delayed facial cellulitis following dermal filler injection treated with hyaluronidase. *JPRAS Open*. 2022;33:1–5.
32. Denkova R, Zlatarova G, Hristakieva E. Multistep management of vascular occlusion after hyaluronic acid filler injection: a case report. *Aesthetic Med*. 2024;10(2):34–40.
33. Ascher B, Bayerl C, Kestemont P, Rzany B, Edwartz C, Podda M. Hyaluronic acid filler safety profile: European multicenter review. *Dermatol Surg*. 2017;43(3):395–403
34. Daher JC, Da-Silva SV, Campos AC, Dias RCSD, Damasio AA, Costa RS. Complicaciones asociadas al uso de rellenos dérmicos: revisión y manejo. *Rev Bras Cir Plast*. 2020;35(1):72–78.

35. Hong GW, Hu H, Chang K, Park Y, Lee KWA, Chan LKW, Yi KH. Vascular adverse events related to dermal fillers: systematic overview. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(2):225.

36. Nikolis A, Cohen JL, Enright KM, Avelar L, Beleznyay K, Biesman B, et al. Consensus recommendations on the prevention and treatment of hyaluronic acid filler complications. *J Cosmet Dermatol*. 2024;23(2):88–96.

Financiación: No se ha recibido financiación externa para la realización de este estudio.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Tabla 1: resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

Base de datos	Búsqueda	Número de artículos	Fecha
Pumed	("Hyaluronic Acid"[MeSH] OR "Hyaluronic Acid Fillers" OR "Dermal Fillers" OR "Soft Tissue Augmentation" OR "HA") AND ("Face"[MeSH] OR "Facial Injections" OR "Aesthetic Medicine" OR "Cosmetic Procedures") AND ("Safety" OR "Reversibility" OR "Adverse Effects" OR "Complications" OR "Risk Assessment") AND ("Hyaluronidase"[MeSH] OR "Complication Management" OR "Treatment" OR "Filler Removal") NOT ("Arthritis" OR "Osteoarthritis" OR "Intra-articular Injection" OR "Knee" OR "Joint")	136	11/12/24
Scopus	TITLE-ABS-KEY ("Hyaluronic Acid" OR "Hyaluronan" OR "Hyaluronate" OR "Dermal Fillers" OR "Hyaluronic Acid Fillers") AND TITLE-ABS-KEY ("Face" OR "Facial Skin" OR "Facial Aesthetics" OR "Facial Injection" OR "Facial Fillers") AND TITLE-ABS-KEY ("Adverse Effects" OR "Complications" OR "Side Effects" OR "Vascular Complications" OR "Tissue Necrosis" OR "Inflammation" OR "Infection"	270	11/12/24

	OR "Delayed Hypersensitivity" OR "Granuloma" OR "Blindness" OR "Ischemia" OR "Skin Necrosis") AND TITLE-ABS-KEY ("Injection" OR "Injection Site Reactions" OR "Subcutaneous Injection" OR "Intradermal Injection" OR "Filler Injection") OR TITLE-ABS-KEY ("Hyaluronidase" OR "Enzymatic Degradation" OR "Filler Dissolution" OR "Hyaluronidase Injection" OR "Reversal Agent")		
Web of Science	TS=("Hyaluronic Acid" OR "Hyaluronic Acid Fillers" OR "HA Fillers" OR "Dermal Fillers") AND TS=("Complications" OR "Aesthetic Complications" OR "Injection Complications" OR "Hyaluronic Acid Implantation Complications" OR "Adverse Effects" OR "Side Effects" OR "Filler Complications") AND TS=("Hyaluronidase" OR "Enzyme Treatment" OR "Hyaluronidase Therapy" OR "Hyaluronidase Injection") AND TS=("Alternative Treatments" OR "Other Treatments" OR "Surgical Procedures" OR "Operative Interventions" OR "Massage Therapy" OR "Aspiration" OR "Non-Enzymatic Methods") AND TS=("Treatment Outcome" OR "Therapeutic Use" OR "Recovery Time" OR "Safety" OR "Efficacy" OR "Resolution" OR "Effectiveness" OR "Patient Satisfaction" OR "Long-Term Results" OR "Adverse Event Management")	7	05/01/25

Autor. Año	<i>Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)</i>	<i>Ocultación de la asignación (sesgo selección)</i>	<i>Cegamiento participantes y personal (sesgo detección)</i>	<i>Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)</i>	<i>Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)</i>	<i>Descripción selectiva (sesgo notificación)</i>	<i>Otros sesgos</i>
<i>Alam y cols. 2018 (26)</i>							
<i>Qiao y cols. 2019 (27)</i>							
<i>Siperstein y cols. 2022 (28)</i>							

Tabla 3 : Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

