



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
PETRÓLEOS MEXICANOS
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**APLICACIÓN PERIVASCULAR HIALURNIDASA MÁS ALTEPLASE EN TROMBOSIS POR ÁCIDO
HIALURÓNICO: MODELO ANIMAL.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN CIRUGÍA PLÁSTICA Y RECONSTRUCTIVA

PRESENTA:

DR. ISAAC BAILEY SPINDEL

TUTOR DE TESIS:

DR. RODRIGO DÁVILA DÍAZ

ASESOR DE TESIS

DR. CUAHUTÉMOC MÁRQUEZ ESPRIELLA

DRA. IRENE SALGADO RIVERA

Ciudad de México, Junio 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DRA. ANA ELENA LIMON ROJAS

Directora Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos



DR. JESÚS REYNA FIGUEROA

Jefe del Depto. de Investigación y Enseñanza

H.C.S.A.E PEMEX



DR. CUAHUTEMOC MÁRQUEZ ESPRIELLA

Jefe del Servicio de C.P.R., Profesor Titular del Curso y Asesor de Tesis

H.C.S.A.E PEMEX



DR. RODRIGO DÁVILA DÍAZ

Médico Adscrito C.P.R y Tutor de Tesis

H.C.S.A.E PEMEX



DRA. MA. IRENE SALGADO RIVERA

Jefe del Servicio de Anatomía Patológica y Asesor de Tesis

H.C.S.A.E PEMEX

Indice

Agradecimientos.....	5
Definición del Problema.....	7
Marco Teórico.....	8
Introducción	8
Estadísticas	9
Complicaciones por Aplicación de Ácido Hialurónico.....	10
Mecanismos y Fisiopatología.....	14
Aplicación intravascular	14
Efecto de Masa	15
Trombosis Plaquetaria.....	16
Presentación clínica	16
Tratamiento	18
Protocolos de Manejo.....	18
Características de la Hialuronidasa.....	20
Características del Alteplase	21
Vasos femorales de la rata como modelo vascular humano.	22
Justificación.....	23
Hipótesis.....	23
Hipotesis Nula (H0).....	23
Hipotesis Alternativa (H1).....	23
Objetivos	23
Principales	24
Secundarios	24
Tipo de Estudio.....	25
Diseño del Estudio	25
Definición del Universo	25
Criterios	25
Definición de Variables.....	25
Material y Métodos.....	27
Procesamiento y Presentación de la Información.....	30
Consentimiento Informado.....	30
Recursos y Logística.....	30
Recursos Materiales	30
Recursos Financieros	30
Recursos Humanos.....	31
Convenios	31
Resultados	32
Análisis Estadístico.....	34
Estudio Histopatológico.....	36
Discusión	39
Conclusión	43
Referencias	44

Agradecimientos

A mis padres, Elias y Martha. El agradecimiento que merecen sería mas largo que todo este trabajo, pues todos mis logros, desde el primero hasta el último, son de ustedes y nadie más. Gracias, gracias, gracias.

A mis hermanos, Mauricio y Daniel. Por ser amigos, rivales, compañeros, cómplices, alumnos y maestros. Por estar ahí siempre y para siempre.

A mi esposa Michelle, mi socia, mi mejor amiga, mi compañera y mi mas grande apoyo. La residencia es un reto físico, emocional e intelectual que sin ti no hubiera sido capaz de superar nunca. Son tu y Elias mi motor y la principal razón por la que he hecho todo esto.

A mis abuelos y tíos. Por estar a una llamada de distancia, siempre dispuestos a apoyarme.

A mis amigos. Quien diga que “la familia no se escoge” está equivocado. Gracias por acompañarme todos los días de mi vida, de cerca o de lejos, en alegrías y tristezas. Por aguantarme (y hacer que los aguante). Mi vida no seria lo mismo sin ustedes.

A mis compañeros, Arnoldo y Eduardo. Andar el camino de la residencia es difícil. Hacerlo solo sería imposible. Gracias por compartir esta aventura conmigo. Gracias también a mis compañeros de mayor y menor jerarquía, Juanjo, Miguel, Paulo, Gerardo, Fernando (Fibo), Dany, Guerra, Priscila, Cynthia, Gori, Gabriel, Carlos, Olin, Victor, Israel y Juan. De todos aprendí mucho, me llevo grandes enseñanzas y un montón de recuerdos y carcajadas.

Al Dr. Cuahutémoc Márquez. Creo que pocos tienen la fortuna de tener un jefe que no solamente se preocupe por su enseñanza, sino por su bienestar completo como persona, tanto en el ámbito laboral como en el personal. Estoy seguro de haber estado en el mejor programa de Cirugía Plástica que un residente puede pedir, y se lo debemos sobre todo a usted.

A los Dres. Jorge E. Gutierrez, Marco A. Cuervo y Rodrigo Dávila. La formación de un médico es una tarea titánica que difícilmente se puede lograr solo. Sin su apoyo, enseñanzas, discusiones y consejos mi educación como cirujano hubiera estado incompleta. Gracias por enseñarme el que, que no, como y porque operar, por ser amigos y maestros y por tener la confianza de poner en mis manos lo más preciado que tiene un cirujano: sus pacientes.

Quiero agradecer también al “Centro de Investigación y Capacitación Quirúrgica del Centro Médico ABC”, en particular a la Dra. Ma. del Carmen Hernández-Baro, a Javier Ortega S. y Lucy Isaías H. Por haber supervisado el protocolo de investigación y haber facilitado las instalaciones, material, ayuda y talento para la realización de éste trabajo. Asimismo a la Unidad de Bioterio de la Facultad de Medicina de la UNAM, por su apoyo para conseguir los animales de experimentación que se utilizaron en la investigación.

A lo largo de este largo camino son muchos los que participan en nuestra formación, gracias a todos: Dr. Alberto Cahuana, Dr. Ricardo Cienfuegos, Dr. Eduardo Sierra, Dra. Aida Cruz, Dr. Gerardo Fernández Sobrino, Dr. Alfonso Vallarta, Dr. Francisco Said, Dr. Miguel de la Parra, Dra. Blanca Arámbula, Dr. José Telich, y tantos y tantos más.

Definición del Problema

Dentro de las complicaciones derivadas de la aplicación de ácido hialurónico, la trombosis por inyección intravascular inadvertida es la más grave. La piedra angular para su tratamiento es la hialuronidasa por vía perivascular, debido a su facilidad y practicidad de aplicación.

Conforme se ha estudiado la trombosis por ácido hialurónico, se ha visto que el trombo hialino produce estásis vascular y activación del sistema de coagulación, ocasionando agregación plaquetaria y formación de un trombo rojo. Esta parte de la fisiopatología de la trombosis no ha sido abordada por los protocolos de manejo actuales, y aunque existe un grupo de investigadores que experimentó añadiendo trombolítico a la hialuronidasa, su aplicación fue por vía intravascular y no perivascular como recomiendan los expertos hoy en día. La utilidad de la aplicación conjunta de hialuronidasa más alteplase por vía perivascular no ha sido estudiada.

Marco Teórico

Introducción

Los rellenos faciales con materiales aloplásticos han cobrado gran popularidad en los últimos años. Ya sea para corregir defectos congénitos como asimetrías faciales, o con fines estéticos de rejuvenecimiento, son hoy en día uno de los principales procedimientos que realizan cirujanos plásticos y otros especialistas que trabajan en la cara.

Dentro de los distintos tipos de rellenos de tejidos blandos que existen actualmente, los geles de ácido hialurónico son los más utilizados debido a su seguridad, vida media prolongada y versatilidad de aplicación. Los rellenos inyectables de ácido hialurónico se han convertido en una parte importante de la práctica clínica no solamente para cirujanos plásticos, sino diversos especialistas como dermatólogos, otorrinolaringólogos, cirujanos maxilofaciales, entre otros. La tabla 1 muestra las principales características de los productos comerciales más comúnmente usados.

Table 1. Commonly Used Hyaluronic Acid and Calcium Hydroxylapatite Fillers Currently Approved by the U.S. Food and Drug Administration*

Name	Elasticity (G')	Viscosity (n*)	HA Concentration (mg/ml)	Relative Injection Depth	Lidocaine	FDA Approval Date
Restylane†	514	119,180	20	Superficial-medium	No	2003
Restylane-L†	565	131,310	20	Superficial-medium	Yes	2010
Restylane Silk†	459	107	20	Superficial-medium	Yes	2014
Restylane Lyft†	549	127,090	20	Medium-deep	Yes	2010
Belotero Balance‡	30	9217	22.5	Superficial	No	2011
Radiesse‡	1407	349,830	NA	Medium-deep	No	2006
Radiesse(+)-‡	~1180	~310,000	NA	Medium-deep	Yes	2015
Juvederm Ultra XC§	111	27,034	24	Superficial-medium	Yes	2006
Juvederm Ultra Plus XC§	136	32,152	24	Medium-deep	Yes	2010
Juvederm Voluma XC§	274	92,902	20	Medium-deep	Yes	2013
Prevelle Silk	230–260	NA	5.5	Superficial	Yes	2008

HA, hyaluronic acid; FDA, U.S. Food and Drug Administration; NA, not available.

All G' and n measured at 0.7 Hz, physiologically relevant for skin stress [Sundaram H, Voigts B, Beer K, Meland M. Comparison of the rheological properties of viscosity and elasticity in two categories of soft tissue fillers: Calcium hydroxylapatite and hyaluronic acid. *Dermatol Surg.* 2010;36(Suppl 3):1859–1865; and Kablik J, Monheit GD, Yu L, Chang G, Gershkovich J. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg.* 2009;35(Suppl 1):302–312]. Relative injection depth is divided into superficial (deep dermis to superficial subcutaneous), medium (subcutaneous), and deep (deep subcutaneous to bone) levels, and should be tailored to the patient's soft-tissue quality and anatomy. Duration of product depends on injection depth, anatomical site injected, and product blending, and can range from a few months to several years. As discussed in the text, most filler applications are conducted off label.

†Galderma.

‡Merz Aesthetics, Lausanne, Switzerland.

§Allergan, Inc., Irvine, Calif.

||Mentor Corp., Santa Barbara, Calif.

Tabla 1. Preparaciones comerciales de ac. Hialurónico frecuentemente utilizadas.

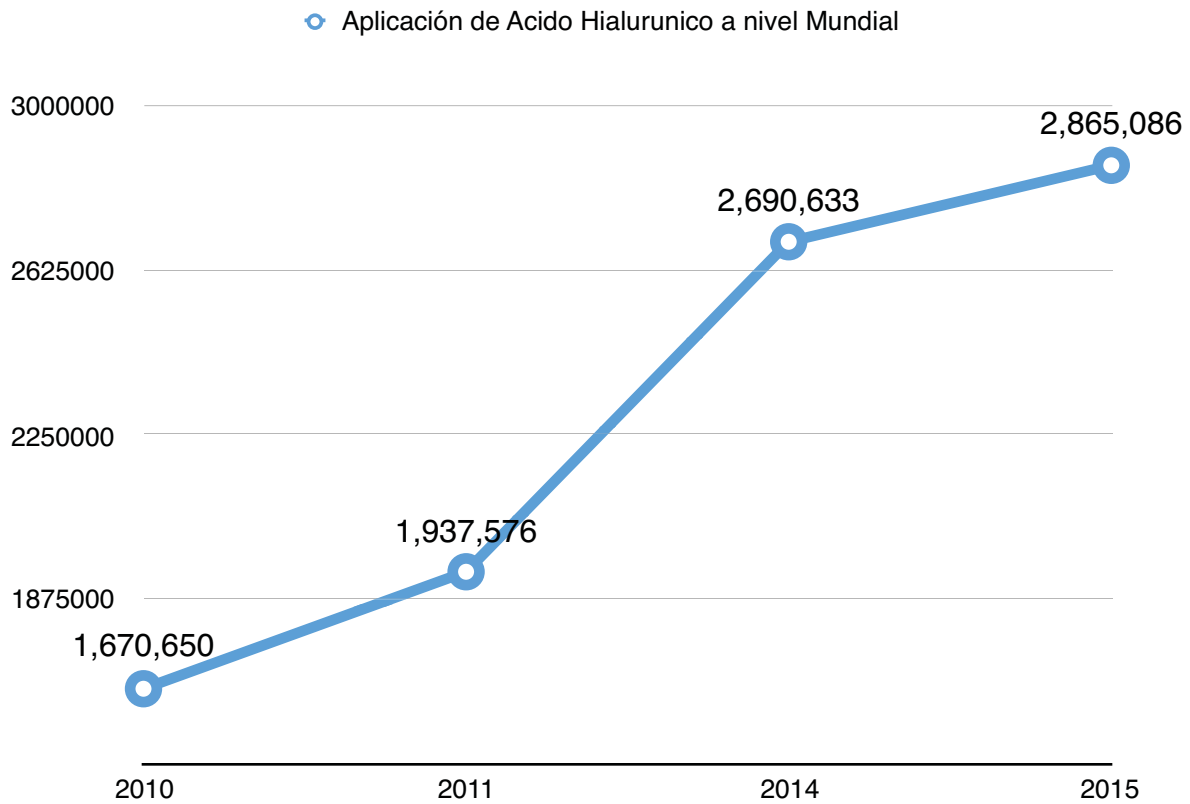
Tomado de: Wilson Aǂ, Taglienti Aǂ, Chang CS, Low DW, Percec I. Current Applications of Facial

Volumization with Fillers. Plast Reconstr Surg. 2016;137(5):872e–889e.

Dr. Isaac Baley – Aplicación Perivascular de Hialuronidasa más Alteplase en Trombosis por Acido Hialurónico: Modelo Animal.

Estadísticas

La Asociación Americana de Cirugía Estética y Plástica (ASAPS) calcula que tan solo en 2014 se realizaron más de 1.6 millones de procedimientos de este tipo (incluyendo los realizados por dermatólogos y otorrinolaringólogos)¹ . Por otro lado, la Asociación Internacional de Cirugía Estética y Plástica (ISAPS) realizó una encuesta a más de 35,000 cirujanos plásticos al rededor del mundo, en la que se reportaron 2.8 millones de aplicaciones faciales de ácido hialurónico en 2015 – un aumento del 6.5% en relación con el año anterior –. La misma encuesta revelo que en nuestro país se realizaron 86,320 aplicaciones en el mismo año²; es importante tomar en cuenta que estas encuestas no incluyen a todos los cirujanos plásticos del país, ni a otros médicos que también aplican estos rellenos faciales, por lo que el número real de aplicaciones probablemente sea mayor. Conforme las indicaciones y protocolos de manejo evolucionan, estos rellenos se aplican cada vez en volúmenes mayores y zonas más extensas de la cara³. La frecuencia de aplicaciones de ácido hialurónico se muestra en la gráfica 1.



Gráfica 1. Aplicaciones de ácido hialurónico a nivel mundial de 2010 a 2015

**no se cuenta con datos de 2012 y 2013.*

Complicaciones por Aplicación de Ácido Hialurónico

A pesar de que los rellenos de ácido hialurónico son medicamentos muy seguros⁴, no están exentos de complicaciones, y a pesar de ser raras, cobran importancia si consideramos el gran número de aplicaciones que se realizan.

Cuando se evalúa una complicación por rellenos de ácido hialurónico, es importante considerar la severidad del problema en cuanto a su relevancia estética y el tiempo de inicio (inmediato vs. tardío). Además, hay que identificar la causa, relacionada a las características físico-químico-biológicas del producto, a hipersensibilidad del paciente, o bien, a una técnica de aplicación inapropiada.

En Enero de 2016 un grupo de expertos en diversas especialidades publicó un consenso sobre la prevención y manejo de las complicaciones por rellenos faciales de ácido hialurónico³. En el se clasifican las complicaciones y se sugieren las intervenciones pertinentes para el manejo de cada una de ellas. Esta clasificación se resume en la tabla 2.

Clasificación de Complicaciones por Rellenos de Tejidos Blandos

Reacciones Tempranas
Infarto vascular / necrosis de tejidos blandos
Reacciones inflamatorias (agudas/crónicas)
Infección
Reacciones alérgicas / hipersensibilidad
Eventos por inyección
Dolor
Equimosis
Eritema
Sangrado
Aplicación superficial / inapropiada
Diseminación a distancia
Reacciones Tardías
Reacciones inflamatorias (agudas/crónicas)
Infección
Granuloma (crónico)
Nódulos
Despigmentación
Desplazamiento del material

Adaptado de H. Sundaram, M. Signorini, et. al. "Global Aesthetics Consensus Group, "Plast. Reconstr. Surg., p. 1, 2015"

Tabla 2. Clasificación de las complicaciones causadas por rellenos de tejidos blandos.

Algunas complicaciones inflamatorias están relacionadas con factores del paciente o del producto, mientras que otras están relacionadas directamente a la técnica de aplicación. La profundidad, volumen, velocidad y precisión de la inyección son factores modificables por el aplicador³.

Estas complicaciones se presentan con una incidencia variable. En términos generales se estiman en algunas series en 0.15%⁴, sin embargo es difícil estimar la incidencia global real ya que muchas de las complicaciones suelen ser reacciones locales leves que se resuelven

de forma espontánea y no siempre se reportan; además el perfil de seguridad varía dependiendo de la marca, dilución y método de aplicación de los productos. En la tabla 3 se resumen los efectos adversos reportados en 1999 y 2000.

Table 1. Reported Adverse Events in 1999 and 2000

Adverse effect type	1999		2000	
	Number of adverse events	Incidence ^a of adverse events (per 100 treated)	Number of adverse events	Incidence ^a of adverse events (per 100 treated)
Hypersensitivity	104	0.07	52	0.02
Injection site inflammation	68	0.05	49	0.02
Other	50	0.04	43	0.02
Total	222	0.15	144	0.06

^aAssuming 144,000 patients treated in 1999 and 262,000 in 2000 (based on the number of syringes sold).

Tabla 3. Efectos adversos por aplicación de ácido hialurónico. Tomado de : P. M. Friedman, E. A. Mafong, A. N. B. Kawar, and R. G. Geronemus, "Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation," Dermatologic Surg., vol. 28, no. 6, pp. 491–494, 2002.

Dado que el ácido hialurónico es un componente fundamental de todas las matrices extracelulares del cuerpo, las reacciones alérgicas teóricamente no se observan⁵. Existen 2 fuentes para la producción de ácido hialurónico: una fuente animal derivada de crestas de gallos; y una no animal producida por fermentación de cepas específicas de estreptococos (generalmente *streptococcus equi*)^{5–7}. Las impurezas derivadas de estos procesos pueden ser las responsables de las reacciones locales de hipersensibilidad que se observan⁷. Estas se manifiestan con eritema y edema, y suelen resolverse de forma espontánea; su incidencia se calcula en 0.05% a 2%, siendo mayor para las preparaciones de origen animal y menor para las de fermentación bacteriana.

Otra complicación a corto y mediano plazo es la presencia de nódulos en los sitios de aplicación, estos pueden deberse a una inyección muy superficial o a reacciones granulomatosas de cuerpo extraño.⁷

La trombosis vascular por ácido hialurónico con necrosis cutánea inminente es una complicación mayor (y probablemente la más temida) causada por la inyección intravascular inadvertida del material de relleno en la luz de un vaso sanguíneo. Puede llevar a la necrosis cutánea en áreas muy expuestas de la cara, o incluso causar ceguera si de forma retrograda se ocluye la arteria oftálmica⁸⁻¹⁰. Se presenta más frecuentemente en el área de la glabella, surco nasogeniano y ala nasal^{3,11}. Su incidencia se estima en 1-9/1,000 casos^{8,12}; sin embargo, los métodos más actuales de aplicación en múltiples capas, así como la discrepancia entre la experiencia y nivel de entrenamiento que existe entre los diferentes médicos –e incluso no médicos– hacen que esta complicación sea cada vez más frecuente^{13,14}. Probablemente veremos un aumento en su uso en proporción a la popularidad del procedimiento.

Mecanismos y Fisiopatología

Aplicación intravascular

Se presenta cuando de manera inadvertida se canaliza un vaso sanguíneo y se deposita el material de relleno dentro de la luz del vaso. El ácido hialurónico se puede aplicar de forma eficaz tanto con cánulas romas como con agujas. Los expertos recomiendan usar las agujas con cautela en áreas de riesgo vascular, recordando en que la aspiración negativa a sangre no descarta la posición intravascular de la aguja³. Algunas preparaciones comerciales incorporan lidocaína en su fórmula, el efecto vasodilatador de esta podría aumentar el riesgo de aplicación intravascular⁷.

El conocimiento detallado de la anatomía vascular de la cara es fundamental para evitar esta complicación, también lo es para identificarla rápidamente al observar datos de isquemia en una región irrigada por algún determinado vaso (imagen 1.)

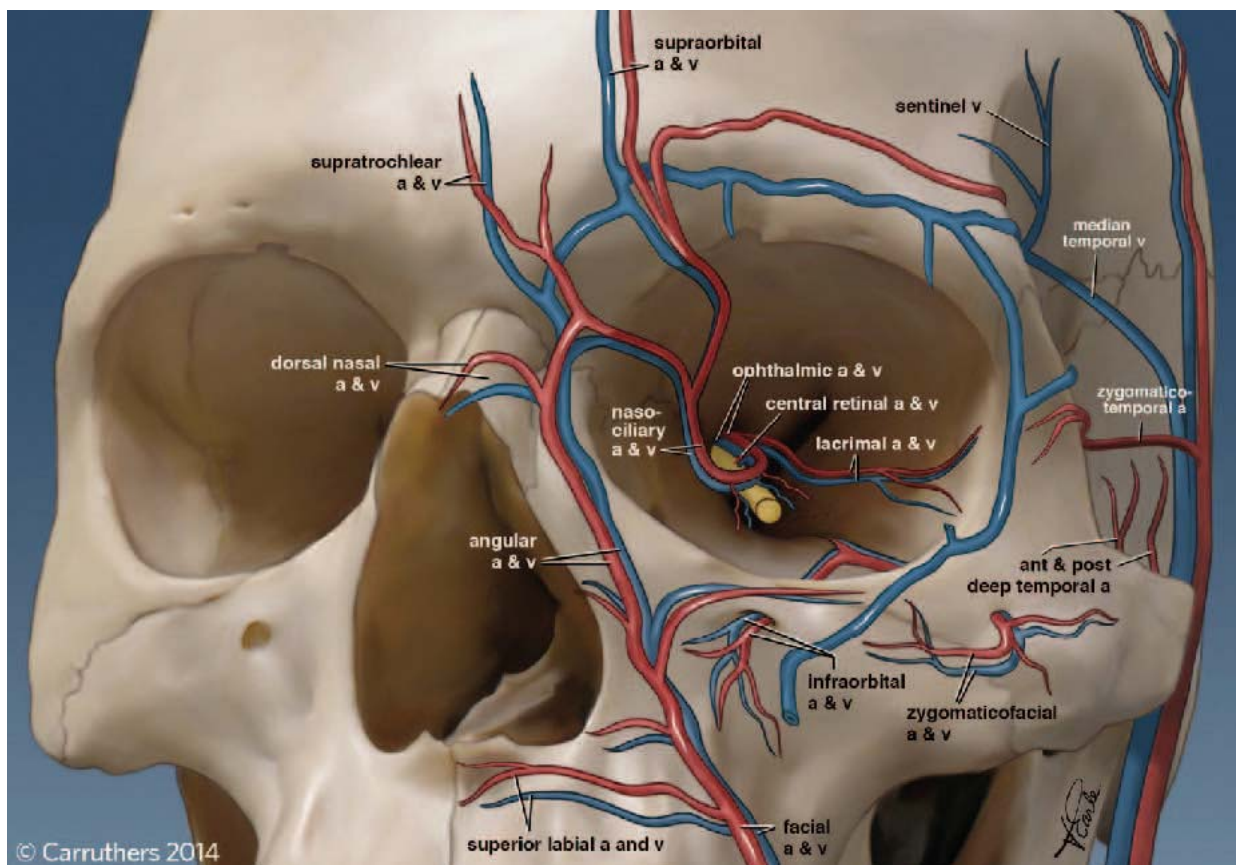


Imagen 1. Anatomía vascular de la cara. Tomado de J. D. A. Carruthers, S. Fagien, R. J. Rohrich, S. Weinkle, and A. Carruthers, "Blindness Caused by Cosmetic Filler Injection," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 134, no. 6, pp. 1197–1201, 2014

Efecto de Masa

El ácido hialurónico es un polisacárido altamente hidrofílico que puede aumentar sustancialmente su volumen una vez inyectado. Su viscosidad y elasticidad se relacionan directamente con el entrecruzamiento y concentración de las moléculas con el que se haya manipulado por el fabricante⁷. Las propiedades reológicas del material son capaces de causar un efecto de masa y compresión extrínseca del vaso – que aunque por si mismo difícilmente puede causar una oclusión del vaso–, sí es capaz de disminuir el flujo a través del mismo y acelerar la trombosis cuando existe además una obstrucción intravascular.¹⁵ Debido a que en durante la aplicación se deposita el material de relleno conforme se va retirando la aguja, es probable que se aplique el material en la luz del vaso y además en los tejidos circundantes, causando una compresión extrínseca y contribuyendo ambos mecanismos a la oclusión vascular (imagen 2)

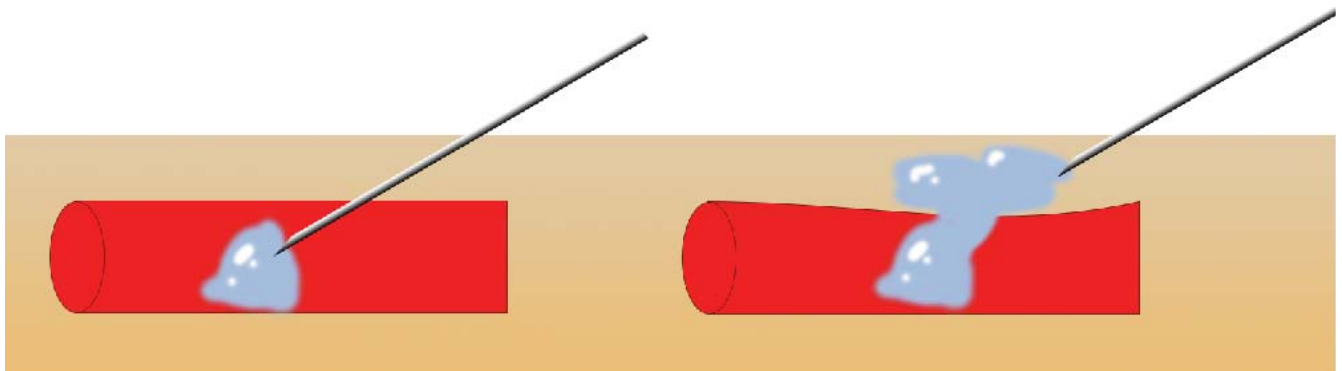


Imagen 2. Inyección intra y extravascular de ácido hialurónico. La ilustración de la izquierda muestra la oclusión intravascular, la de la derecha la compresión extrínseca por el depósito perivascular.

Trombosis Plaquetaria

Se creía anteriormente que el mecanismo por el cual se ocluye el vaso es simplemente mecánico por la presencia del material extraño¹⁶. Sin embargo, al igual que sucede con otros componentes de las matrices extracelulares, se ha demostrado que el ácido hialurónico tiene la capacidad de estimular la agregación plaquetaria y activar la cascada de la coagulación, formando un coagulo rojo. La trombosis por tanto tiene dos componentes: un trombo hialino de ácido hialurónico; y otro rojo de plaquetas y factores de coagulación¹⁷.

Presentación clínica

La trombosis inicia unos segundos después de la inyección de ácido hialurónico y suele manifestarse inicialmente con una zona de palidez y eritema reactivo circundante. Al cabo de unos minutos la zona afectada comienza a delimitarse mas claramente siguiendo el territorio irrigado por el vaso afectado. Dos a tres días después se observa una coloración violácea y dolor importante, acompañada en ocasiones de ámpulas, erosión y ulceración del tejido necrótico.

Conforme la isquemia avanza el tejido isquémico comienza a sufrir, y si no se repermeabiliza en un lapso de 4-6 horas, los cambios necróticos pueden ser irreversibles.^{3,11} Cuando la presentación es un poco más tardía el cuadro puede simular un brote herpético.³

Cuando se logra la repermeabilización, no siempre se recupera la viabilidad del tejido por completo, y en muchos casos unos días después se desarrolla una epidermólisis limitada a la zona afectada, que puede o no dejar una secuela cicatrizal.

Una variedad devastadora de esta complicación es la ceguera causada por el desplazamiento retrogrado del material a través de las ramas de la arteria facial, causando trombosis de la arteria central de la retina. Esto se debe a la inyección enérgica del material que fluye de forma retrograda a vasos mas grandes y de ahí se dirige hacia la retina^{9,10,16,18}.



Imágen 3. Necrosis cutánea por inyección intravascular de ácido hialurónico. (Izquierda) 48 horas, (Centro) 6 días, (Derecha) 9 días.

Tomado de: Chen Q, Liu Y, Fan D. Serious Vascular Complications after Nonsurgical Rhinoplasty: A Case Report. Plast Reconstr Surg Glob Open [Internet]. 2016;4(4):e683

Tratamiento

El Grupo de Consenso Global de Estética recomienda ciertas estrategias para minimizar el riesgo de complicaciones, estas se resumen en la tabla 4.

Estrategias para Minimizar los Riesgos de Reacciones Adversas por Rellenos de Acido Hialurónico

Conocimiento de la anatomía
Tener presente las zonas de “peligro”
Aspirar antes de inyectar
Inyectar lentamente con la menor cantidad de presión
Mover la punta mientras se aplica el producto
Inyectar en volúmenes pequeños de 0.1 a 0.2 ml
Usar jeringas pequeñas para tener mejor control
Usar micro-cánulas cuando este indicado
Dejar de inyectar en caso de resistencia y/o dolor

Adaptado de H. Sundaram, M. Signorini, et. al. “Global Aesthetics Consensus Group, “Plast. Reconstr. Surg., p. 1, 2015”

Tabla 4. Estrategias para minimizar los riesgos de complicaciones por aplicación de ácido hialurónico.

Al ser la trombosis una complicación grave, ha sido motivo de estudio para determinar un protocolo de manejo.

Protocolos de Manejo

El Grupo de Consenso Global de Estética recomienda un algoritmo de manejo de urgencia para los pacientes con trombosis vascular por ácido hialurónico (imagen 4.). Este incluye la suspensión inmediata de la inyección, aplicación perivascular de hialuronidasa y masaje con compresas tibias. Recomiendan el uso de la hialuronidasa de forma inmediata y liberal en los días subsecuentes en los sitios en que haya cambios isquémicos, tomando en cuenta que el ácido hialurónico puede viajar y afectar vasos más pequeños lejos del sitio de aplicación¹⁶. Los expertos recomiendan al menos 200 a 300 U de hialuronidasa por aplicación durante al menos 2 días hasta que se observen datos de repermeabilización –habiendo incluso algunos expertos que recomiendan hasta 1500 U–, detener la isquemia es fundamental.³ El

tratamiento se debe de iniciar antes de 4 horas, en modelos animales se ha demostrado que después de 24 horas el efecto de la hialuronidasa es mínimo⁸ Sin embargo, existen casos de presentación tardía en los cuales se indica de cualquier manera un protocolo similar¹¹. En los casos de oclusión de la circulación retiniana se debe de restaurar la circulación en 60-90 minutos⁹.

Se recomienda también el uso adyuvante de nitroglicerina tópica, así como otras estrategias incluyendo esteroides sistémicos o tópicos, aspirina, heparina de bajo peso molecular, oxígeno hiperbárico y prostaglandinas intravenosas^{3,11,16,19}. Ninguna de estas ha probado su eficacia y se utilizan más bien como medidas adicionales.

Vale la pena mencionar que inicialmente los protocolos de manejo propuestos recomendaban el uso de hialuronidasa intravascular, llegando incluso a plantear la necesidad de inyectarla directamente en el vaso afectado^{9,16} Estudios de laboratorio subsecuentes demostraron que la hialuronidasa tiene la capacidad de pasar a través de la pared tanto de venas como de arterias faciales y degradar el ácido hialurónico dentro de ellas¹⁶.

Hay que tener presente que aun en aquellos casos en que se logra degradar el ácido hialurónico, el proceso isquémico puede continuar debido a la oclusión plaquetaria. La mayoría de los protocolos de manejo actuales no indican el uso de trombolítico dirigidos al trombo rojo. Recientemente en un modelo animal, un grupo de investigadores chinos comparó el efecto de la aplicación intravenosa de hialuronidasa, de urokinasa, y de

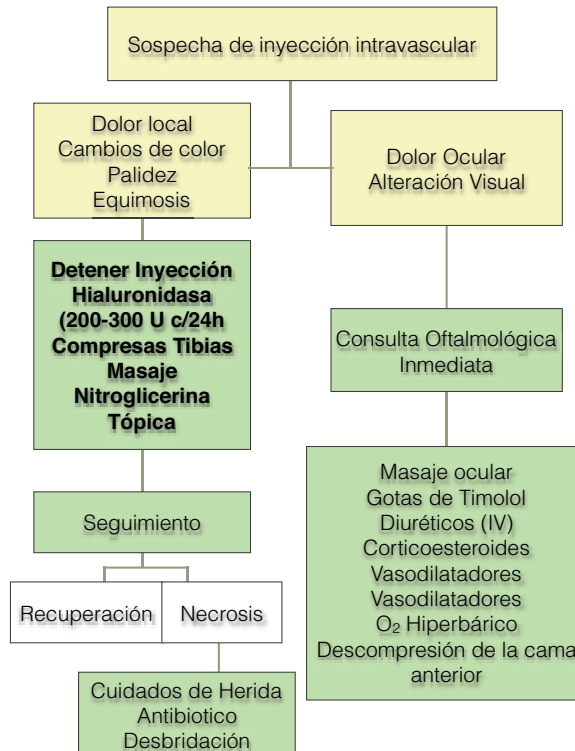


Imagen 4. Algoritmo para el Manejo de Inyección Intravascular de Acido Hialurónico.
Adaptado de H. Sundaram, M. Signorini, et. al. "Global Aesthetics Consensus Group, "Plast. Reconstr. Surg, p. 1, 2015"

hialuronidasa más urokinasa, en arterias ocluidas por ácido hialurónico; reportando tasas de necrosis cutánea de 70%, 80% y 10% para cada grupo, respectivamente. Este mismo estudio demostró que el efecto lítico de la hialuronidasa puede observarse en tan solo 45 minutos ¹⁷

Características de la Hialuronidasa

Las hialuronidasas son en realidad una familia de enzimas que catalizan la hidrólisis del ácido hialurónico. Cuando se aplica de forma intravascular *in vivo*, se degrada rápidamente por lo que su aplicación debe ser repetida¹⁶. Se ha utilizado como adyuvante en la

administración de otros medicamentos, por ejemplo lidocaína, para mejorar su distribución tisular²⁰.

Es un medicamento muy seguro, se han reportado esporádicamente reacciones de hipersensibilidad, inmediatas o tardías, generalmente manifestadas por prurito o eritema; el perfil de seguridad de las diferentes preparaciones es muy similar, en la tabla 5 se resumen algunas de estas preparaciones comerciales y sus características^{12,15,21}

Table 2. Comparison of Hyaluronidase Preparations

Trade Name	Source of Hyaluronidase	Date of FDA Approval	Currently Available	Available Dosage Form	Preservative	Cost
Amphadase	Bovine	October 26, 2004	No (2010)	150 USP units per ml, 2-ml vial	Thimerosal	N/A
Hydase	Bovine	October 25, 2005	No (2008)	150 USP units per ml, 2-ml vial	N/A	N/A
Vitrase	Ovine	May 5, 2004	Yes	200 USP units per ml, 2-ml vial	N/A	\$60.40/vial
Hylenex	Human recombinant	December 2, 2005	Yes	150 USP units per ml, 2-ml vial	N/A	\$51.67/vial

FDA, U.S. Food and Drug Administration; USP, U.S. Pharmacopeial Convention; N/A, not applicable.

Tabla 5. Adaptado de: Bailey SH, Fagien S, Rohrich RJ. Changing Role of Hyaluronidase in Plastic Surgery. Plast Reconstr Surg. 2014;133(2):127e–132e.

Existen autores que reportan reacciones anafilácticas en 0.1% de las aplicaciones de hialuronidasa, por lo que recomiendan una prueba antes del tratamiento completo.²¹

Características del Alteplase

El alteplase o activador tisular del plasminógeno (tPA) es una serin-proteasa de 70 kD de peso molecular que forma parte del sistema de coagulación-anticoagulación. El tPA se une a la fibrina en la superficie del coágulo, activando el plasminógeno que se encuentra unida en ese sitio. La plasmina es separada del plasminógeno, y degrada las cadenas de fibrina disolviendo así el coágulo.^{22,23} El tPA humano es sintetizado farmacológicamente como alteplase con ADN recombinante. Fue desarrollado en 1981 para el tratamiento de la oclusión coronaria aguda y tromboembolia pulmonar, producida por técnicas moleculares de clonación y denominada rtPA. El gen humano posteriormente se modificó para lograr una vida media más larga, esta molécula se conoce como tenekteplase y se encuentra disponible comercialmente.

La principal indicación del rtPA es el infarto agudo al miocardio, embolia pulmonar e ictus isquémico, aplicado por vía intravenosa en una dosis de 0.9mg/kg, 10% en bolo y 90% en infusión 60 de minutos. No encontramos estudios que evalúen la acción del alteplase cuando se aplica por via parivascular.

Vasos femorales de la rata como modelo vascular humano.

Las distintas especies de mamíferos, incluyendo por supuesto al humano, tienen múltiples similitudes tanto estructurales como funcionales que permiten trasladar los hallazgos de investigaciones de uno al otro. Los roedores como ratas, ratones y hamsters son buenos modelos debido a su pequeño tamaño, corta vida, facilidad de manejo y alta tasa de reproducción. La rata sigue siendo un modelo indispensable para la investigación básica.²⁴

Los vasos femorales de la rata funcionan bien como modelo de los vasos faciales humanos debido a su diámetro similar: 1.3 mm (1mm-1.6mm) para la arteria femoral de la rata, y 1.2 (0.9-1.5) para la arteria angular facial.^{25,26} Además su accesibilidad permite una fácil disección bajo visión directa.

La dosis de hialuronidasa recomendada para el tratamiento perivascular en humanos es de 200-300 UI. A pesar que el tamaño del vaso en la rata es similar al del humano, las diferencias en el tamaño en general y en la velocidad de metabolismo requieren un ajuste de dosis.

Justificación

La aplicación perivascular de hialuronidasa es el estándar de tratamiento para la trombosis por ácido hialurónico. Esta intervención va dirigida únicamente a disolver el trombo hialino, pero no ataca al trombo rojo que también participa en la fisiopatología de la oclusión vascular. Se ha demostrado que la adición de trombolítico mejora la repermeabilización, sin embargo solo se ha probado por vía intravascular, la cual es problemática e incómoda.

Si se demuestra que la aplicación perivascular de hialuronidasa junto con alteplase es más efectiva que la hialuronidasa sola, se podrá trasladar a un estudio en humanos con el fin último de permitir a los clínicos tratar a los pacientes de forma más eficaz, cómoda y fácil.

Hipótesis

Hipotesis Nula (H_0)

No existe diferencia en la repermeabilización del vaso con la aplicación perivascular de hialuronidasa vs. hialuronidasa + alteplase.

Hipotesis Alternativa (H_1)

Sí existe diferencia en la repermeabilización del vaso con la aplicación perivascular de hialuronidasa vs. hialuronidasa + alteplase, a favor de uno u otro.

Objetivos

Principales

Evaluar en un modelo animal de trombosis por ácido hialurónico, la efectividad de la hialuronidasa + alteplase aplicadas por vía perivascular para disolver tanto el trombo rojo como el hialino.

Secundarios

Comparar la efectividad de la aplicación perivascular de hialuronidasa + alteplase vs. hialuronidasa.

Comparar la efectividad de la aplicación perivascular de hialuronidasa + alteplase vs. alteplase.

Comparar la efectividad de la aplicación perivascular de alteplase vs. hialuronidasa.

Evaluar los efectos del alteplase en el tejido perivascular.

Tipo de Estudio

Experimental Animal

Diseño del Estudio

Definición del Universo

40 ratas Wistar

Criterios

Inclusión: Ratas Wistar de 200-250 gr. Entre 4 y 6 meses de edad.

Eliminación: Ratas que mueran durante el estudio.

Definición de Variables

Trombosis: Presencia de un coágulo sanguíneo o algún material extraño dentro de un vaso que ocluye parcial o totalmente el flujo sanguíneo.

Trombo hialino: Trombo formado por ácido hialurónico.

Trombo rojo: Trombo formado por plaquetas agregadas y una red de fibras de fibrina.

Repermeabilización: Restauración –ya sea parcial o total– del flujo sanguíneo en un vaso previamente trombosado, medida macroscópicamente según la siguiente escala:

Sin sangrado: Sin flujo distal al sitio de oclusión (0)

Sangrado parcial: Flujo lento, sin pulsaciones visibles (0.5)

Sangrado normal: Flujo vigoroso con pulsaciones visibles (1)

Material y Métodos

1. Validación de la técnica quirúrgica en 3 animales piloto.

- a. *Técnica: Se anestesiará a los animales según protocolo del bioterio. Bajo visión macroscópica se diseccionarán los vasos femorales del lado derecho. Se canalizará la arteria femoral con una aguja 31G (0.25mm)(BD Ultra-Fine®) y se instilarán 0.02 ml de ácido hialurónico teñidos con 5µg de azul de metileno. Después de 1 hora se verificará bajo visión microscópica la trombosis del vaso y la presencia del trombo hialino y el trombo rojo dentro del vaso. La solución trombolítica se infiltrará a 1 cm de distancia del vaso afectado.*

2. Disección y exposición de vasos femorales. (Imagen 5)

3. Aplicación intravascular bajo visión directa de 0.02 ml de ácido hialurónico, teñido con 5 µm de azul de metileno para facilitar su observación.

4. Latencia de 1 hora para observar trombosis. Corroboración microscópica.

5. Aleatorización de los animales experimentales a uno de 4 grupos:

- a. Control (grupo C., 10 ratas)
- b. Hialuronidasa (grupo H., 10 ratas)
- c. Alteplase (Grupo A., 10 ratas)
- d. Hialuronidasa + Alteplase (Grupo HA., 10 ratas)

6. Intervención (por grupo): Se infiltrará de forma perivascular en un radio de 1cm la solución tromblítica o control.
 - a. Grupo C. 2 ml de solución salina
 - b. Grupo H. 100 U de haluronidasa aforadas a 2 ml con solución fisiológica
 - c. Grupo A. 50 U de alteplase aforadas a 2 ml con solución fisiológica
 - d. Grupo UH. 100 U de haluronidasa + 50 U de alteplase aforadas a 2 ml con solución fisiológica

7. Latencia de 4 horas para visualizar efecto trombólítico.

8. Estimación clínica de la repermeabilización del vaso con una escala medida por un observador cegado. Posterior al tiempo de latencia, se seccionara el vaso sanguineo distal al sitio de oclusión, se medirá en una escala ordinal la estimación del flujo de la siguiente manera:

Sin sangrado: Sin flujo distal al sitio de oclusión (0)

Sangrado parcial: Flujo lento, sin pulsaciones visibles (0.5)

Sangrado normal: Flujo vigoroso con pulsaciones visibles (1)

9. Explantación del vaso y tejido circundante para análisis patológico.
 - a. Tinción con H-E para describir los cambios en el tejido perivascular.
 - b. Determinación de la presencia de trombo hialino o rojo.

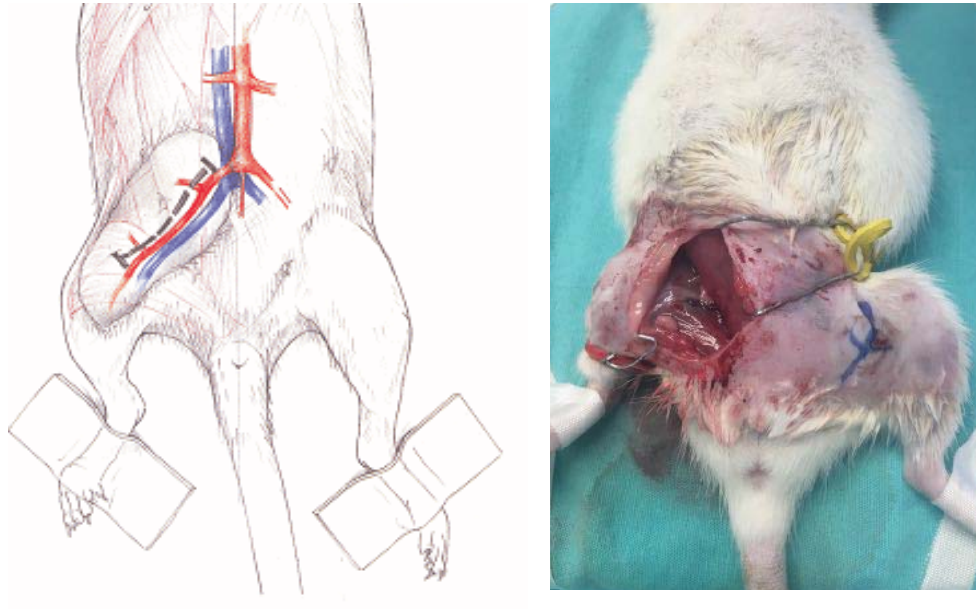


Imagen 5. Disección de los vasos femorales de la rata.

Procesamiento y Presentación de la Información

Los datos serán capturados en una hoja de datos (Microsoft Excel). Se compararán estadísticamente los grupos mediante una prueba de Kruskal-Wallis, con una prueba *post-hoc* de Dunn. El procesamiento estadístico se hará en Prism 7 (GraphPad Software Inc).

Se agregara además un reporte descriptivo de los hallazgos del estudio patológico.

Consentimiento Informado

No es necesario. Sin embargo se obtendrá la aprobación de los comités de bioética correspondientes al Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos, así como del Laboratorio de Cirugía Experimental del Centro Médico ABC.

Recursos y Logística

Recursos Materiales

40 ratas tipo Wistar 200-300 gr

2 frascos de Hialuronidasa

1 frasco de Alteplase

1 jeringa Ac. Hialurónico

1 caja de jeringas de 0.3 ml con aguja 31G BD-Ultra Fine®.

Azul de metileno

Recursos Financieros

Hialuronidasa: \$600.00 aprox.

Alteplase: \$20,000.00 aprox.

Ac. Hialurónico: \$3,800.00 aprox.

Jeringas: \$80.00 aprox.

Recursos Humanos

Residentes CPR

Servicio de Patología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad

Personal del Laboratorio de Cirugía Experimental del Centro Médico ABC.

Convenios

Laboratorio de Cirugía Experimental del Centro Médico ABC.

Resultados

Se evaluó a los 4 grupos en cuanto al grado de repermeabilización obtenido después de la intervención. En el grupo control –como era de esperarse– no se observó repermeabilización en ninguno de los casos (C), todos los sujetos se calificaron con 0. En el grupo de hialuronidasa (H), se observó repermeabilización en 6 de los 10 sujetos, sin embargo, solamente en 1 de ellos se observó un sangrado normal distal con pulsaciones visibles, el resto presentó sangrado parcial lento en diferentes velocidades. De manera similar, en el grupo de alteplase (A) 5 sujetos presentaron repermeabilización con sangrado distal, todas de ellas parciales. Ninguno tuvo sangrado normal. Finalmente en el grupo HA en todos los sujetos se observó un grado de remermeabilización, 5 con sangrado parcial y 5 con sangrado normal. Los resultados se resumen en la tabla 6 y se ejemplifican en la imagen 6.

Evaluación de Sangrado por Sujeto y Grupo

Sujeto / Grupo	Control (C)	Hialuronidasa (H)	Alteplase (A)	Hialurínidasa + Alteplase (HA)
Sujeto 1	0	0.5	0	1
Sujeto 2	0	0.5	0.5	0.5
Sujeto 3	0	0.5	0	0.5
Sujeto 4	0	0.5	0.5	1
Sujeto 5	0	0	0	1
Sujeto 6	0	0.5	0.5	0.5
Sujeto 7	0	0	0	1
Sujeto 8	0	0	0.5	1
Sujeto 9	0	1	0	0.5
Sujeto 10	0	0	0.5	0.5

0. Sin sangrado

0.5. Sangrado parcial, flujo lento sin pulsaciones

1. Sangrado normal, flujo vigoroso con pulso visible

Tabla 6. Evaluación de flujo después de reperfusión distal al sitio de oclusión

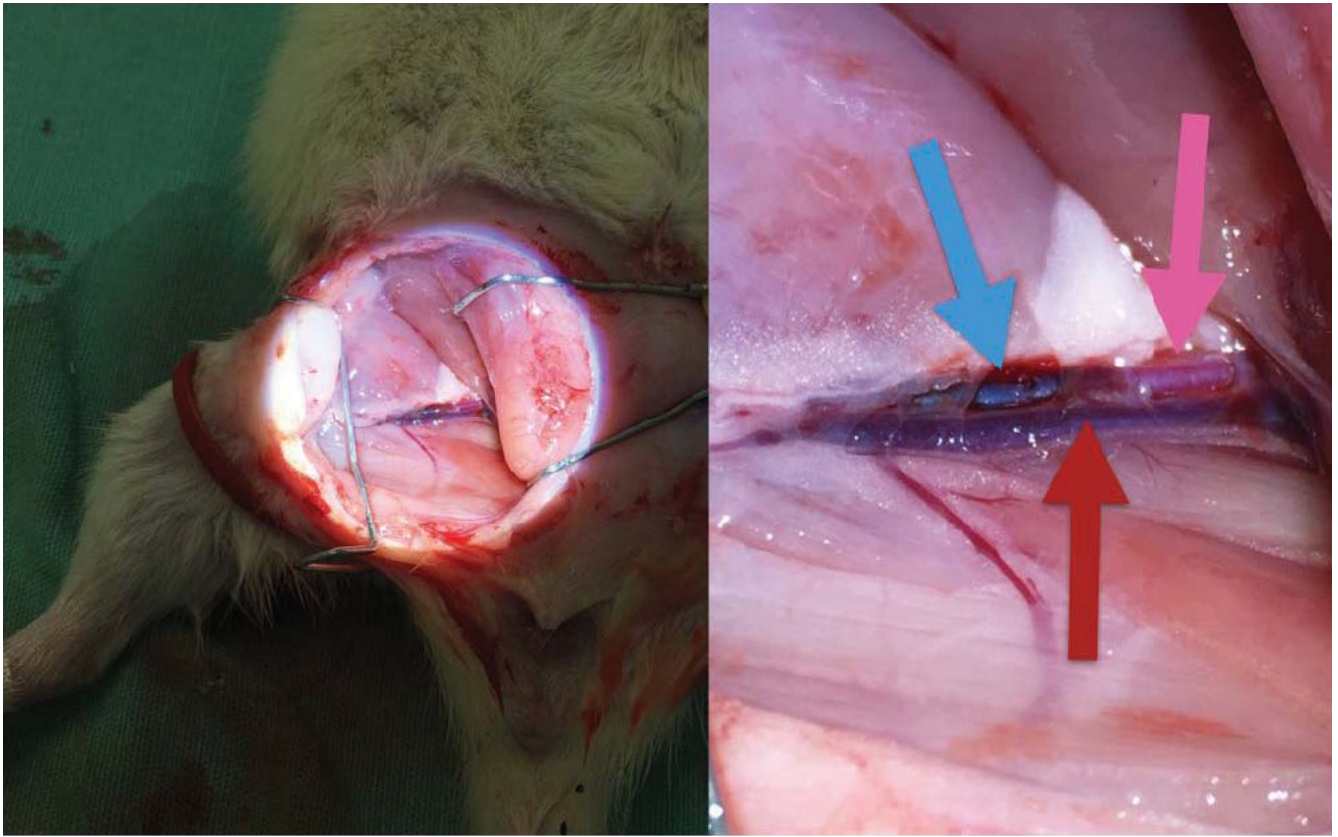


Imagen 6. Vasos femorales de la rata. Flecha azul: trombo hialino. Flecha roja: trombo rojo. Flecha rosa: vaso normal.

Análisis Estadístico

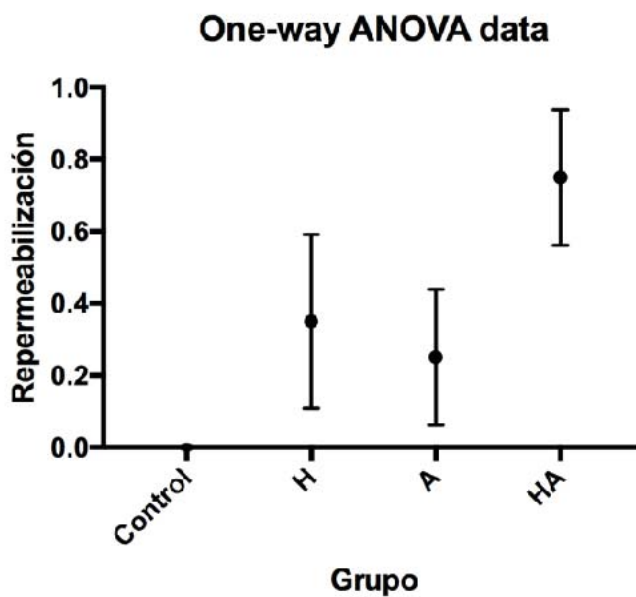
El análisis estadístico se hizo mediante una prueba de Kruskal-Wallis que arrojó un resultado de 22.1 y una $p < 0.0001$ lo cual demuestra que existe una diferencia significativa entre alguno de los grupos. La prueba de Kruskal-Wallis no es capaz de distinguir cual de los grupos difiere; aunque es evidente cuando se observa la gráfica del análisis de varianza que la diferencia es a favor del grupo HA (gráfica 2). Por lo anterior se realizó un análisis *post-hoc* con prueba de Dunn y modificación de Benjamini que demostró que las 3 intervenciones fueron superiores al control para lograr repermeabilización del vaso. Al comparar las intervenciones entre si, la aplicación de hialuronidasa y alteplase no mostraron diferencia en su efectividad, sin embargo, la aplicación de hialuronidasa junto con alteplase resultó superior a cualquiera de las dos por separado. Las comparaciones por grupos se resumen en la tabla 7.

Comparación por Grupos

	Control (C)	Hialuronidasa (H)	Alteplase (A)
Hialuronidasa (H)	0.0113*		
Alteplase (A)	0.0318*	0.1979	
Hialuronidasa + Alteplase (HA)	<0.0001*	0.0113*	0.0043*

*Diferencia estadísticamente significativa

Tabla 7. Prueba de Dunn. Comparación entre grupos.



Gráfica 2. Análisis de Varianza, repermeabilización por grupos mostrando una diferencia significativa a favor de HA

Estudio Histopatológico

El análisis de patología evaluó las muestras en cuanto a los siguientes hallazgos: vaso visible, fibrina dentro del vaso, material basófilo (ac. hialurónico) e inflamación perivascular. La congestión celular dentro del vaso se considero un dato indirecto de trombosis incipiente, y la inflamación perivascular se calificó en una escala de 3 cruces (+++). Los hallazgos se resumen en las tablas 8 a 12. Las imágenes 7 a 10 son representativas de los hallazgos en cada grupo.

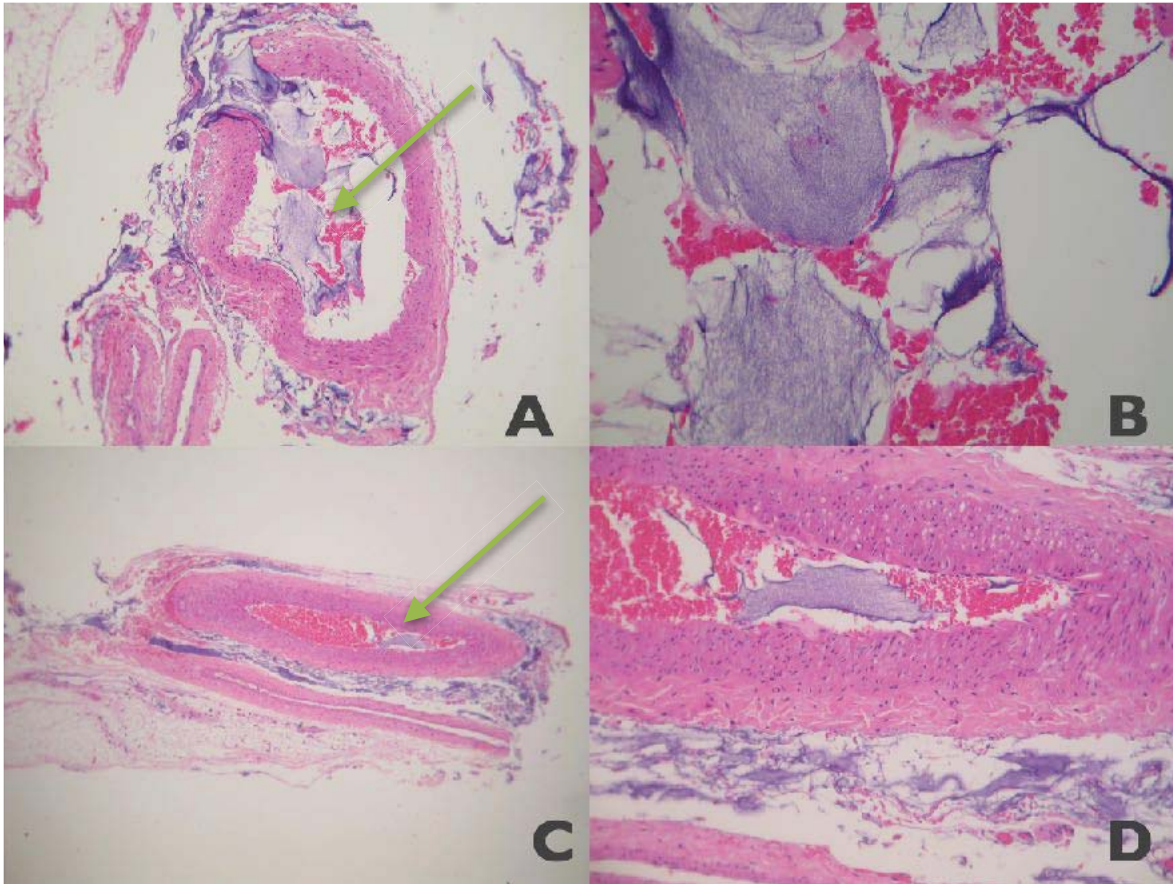
Sujeto	Vaso Visible	Fibrina	Mat Basofilo (Ac. Hialuronico)	Inflamacion Perivascular
1				
2	Si	Si	Si	+
3				
4	Si	No	No	+/+++
5	Si	No	Si	No
6	Si	Congestion	No	No
7	Si	No	Si	No
8	Si	No	No	No
9	Si	Si	Si	No
10	Si	Congestion	Si	No

Sujeto	Vaso Visible	Fibrina	Mat Basofilo (Ac. Hialuronico)	Inflamacion Perivascular
1	Si	No	Si	No
2	Si	Congestion	No	No
3				
4	Si	No	No	No
5	Si	No	No	+
6	Si	Si	No	+++
7	Si	Congestion	No	++
8	Si	Si	No	+
9	Si	No	Si	++
10	Si	Si	No	No

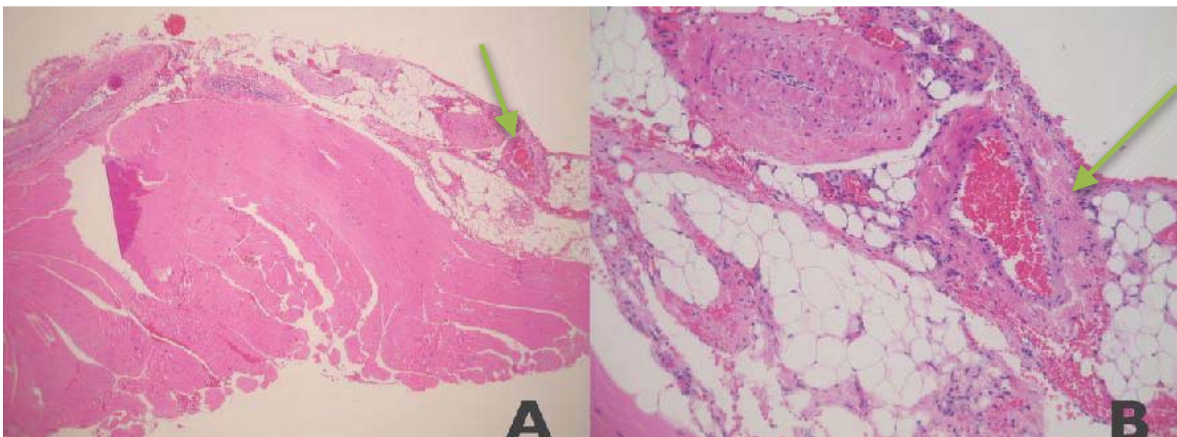
Sujeto	Vaso Visible	Fibrina	Mat Basofilo (Ac. Hialuronico)	Inflamacion Perivascular
1	Si	No	No	No
2	Si	No	No	No
3	Si	No	Si	No
4	Si	No	Si	No
5	Si	No	Si	No
6	Si	No	No	No
7	Si	No	No	No
8	Si	No	Si	No
9	Si	Congestion	No	No
10				

Sujeto	Vaso Visible	Fibrina	Mat Basofilo (Ac. Hialuronico)	Inflamacion Perivascular
1	Si	No	No	No
2	Si	No	No	+
3	Si	No	No	No
4	Si	No	Si	++
5	Si	No	No	No
6	Si	No	No	No
7	Si	Congestion	No	No
8	Si	No	No	No
9				
10	Si	No	No	No

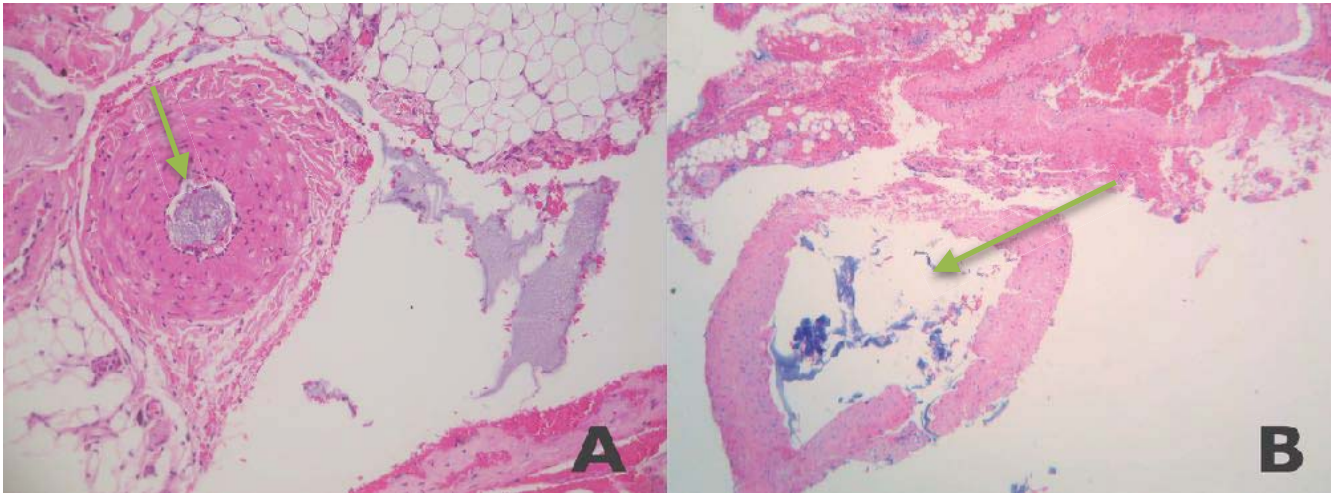
Tablas 8 a 12. Hallazgos en el análisis histopatológico por grupo.



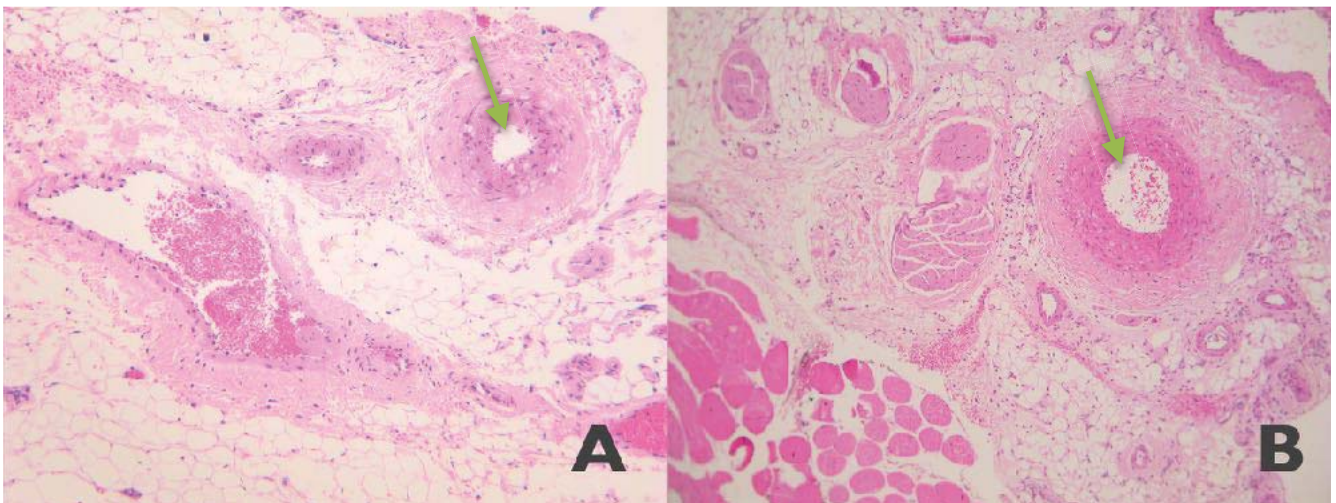
*Imagen 7. Histopatología representativa del grupo Control (C), tinción H-E.
 A) Se observa el sitio de punción del vaso, con agregados celulares y fibrina (material eosinófilo, color rosado), y ácido hialurónico (material basófilo, color púrpura). B) Acercamiento a la luz del vaso en A.*



*Imagen 8. Histopatología representativa del grupo Hialuronidasa (H), tinción H-E.
 A) Se observa el vaso con agregados celulares. B) Acercamiento a la luz del vaso en A. Se observa el agregado celular que ocluye casi por completo la luz, no hay evidencia de material basófilo.*



*Imagen 9. Histopatología representativa del grupo Alteplase(A), tinción H-E.
 A) Se observa la luz del vaso ocluida por material basófilo (ac. hialurónico) sin evidencia de fibrina o agregados celulares. B) Restos de material basófilo dentro de la luz del vaso, no hay evidencia de trombosis.*



*Imagen 10. Histopatología representativa del grupo Alteplase + Hialuronidasa(HA), tinción H-E.
 A) Se observa un vaso completamente permeable sin evidencia de ac. hialurónico, fibrina o agregados celulares. B) Algunas células intraluminales, pobablemente un trombo en resolución.*

Discusión

El tratamiento oportuno de la aplicación intravascular de ácido hialurónico es fundamental para lograr una repermeabilización del vaso antes de que se presenten secuelas isquémicas irreversibles.

El Grupo de Consenso Global de Estética sugiere que la repermeabilización antes de las primeras 4 horas asegura una recuperación cutánea completa³, más aún, después de 24 horas los efectos de la hialuronidasa son pobres.⁸ Por lo anterior, nuestro estudio fue diseñado para evaluar la efectividad de la intervención dentro de las primeras 4 horas.

La mayoría de los consensos actuales de tratamiento sugieren el uso de hialuronidasa para disolver el coágulo hialino³, y si bien en un inicio se sugirió la aplicación vía intravascular como, hoy en día se recomienda la aplicación perivascular toda vez que se ha demostrado la efectividad de la hialuronidasa por esa vía, con la facilidad añadida de no tener que canalizar el vaso afectado directamente o colocar una infusión intravenosa al paciente.

Si analizamos los mecanismos fisiopatológicos que subyacen la oclusión, es evidente que no es suficiente atacar al trombo hialino sin tratar el coágulo rojo que de inmediato comienza a formarse, pues la repermeabilización completa del vaso dependerá de los mecanismos trombolíticos nativos del paciente. Siguiendo esta lógica, Chiang y cols. crearon un modelo experimental en el cual evaluaron la aplicación de hialuronidasa con urokinasa y su capacidad para repermeabilizar el vaso ocluido¹⁷. Como era de esperarse, la tasa de repermeabilización fue mayor en el grupo de hialuronidasa con urokinasa que en cualquiera

de las dos por separado. El inconveniente que presenta el estudio es que los medicamentos se administraron por vía intravenosa.

Nuestro estudio busco obtener el mismo efecto que Chiang et al., pero a través de la administración perivascular, pues como se menciona es una vía de administración más práctica y cómoda. Además, la aplicación perivascular permite disolver el ácido hialurónico dentro del vaso y fuera de el, liberando la presión extrínseca que comprime el vaso.

Si bien nuestro estudio buscó comparar la aplicación aislada y combinada de los medicamentos, secundariamente evalúa la capacidad del alteplase de permear a través de la pared vascular. Este estudio únicamente demuestra de forma indirecta la capacidad del alteplase de atravesar la pared de la arteria y unicamente permite sugerir su efectividad, sin embargo, actualmente dentro de la misma linea de investigación trabajamos en un estudio diseñado específicamente para evaluar esta propiedad del medicamento, los resultados definitivos aún no están disponibles, pero los datos iniciales son prometedores.

El alteplase medicamento caro; un vial cuesta al rededor de \$20,000 pesos, y aunque podrían usarse trombolíticos más económicos como la urokinasa, en nuestro país estos son actualmente difíciles de conseguir y se utilizan mas bien con fines de investigación unicamente. Una alternativa al tratamiento trombolítico pudiera ser el uso de aspirina, heparina o heparina de bajo peso molecular, los cuales son medicamentos más accesibles y con un perfil de farmacológico más seguro. Sin embargo, estos medicamentos son antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, es decir, previenen la formación del trombo

pero no necesariamente lo destruyen. Dado que muchos pacientes suelen presentarse de forma sub-aguda, cuando el trombo ya esta formado, es necesario utilizar un medicamento que efectivamente disuelva el trombo y no solamente prevenga su formación.

Debido a limitaciones técnicas no se pudo dar seguimiento a los animales para ver el efecto de la trombosis sobre la piel. La observación directa para valorar el sangrado distal al sitio de oclusión es una prueba objetiva de la capacidad de restaurar el flujo sanguino efectivo dentro del período crítico para la reperfusión. El tratamiento estándar con hialuronidasa logro restaurar el flujo distal al sitio de obstrucción, sin embargo, se observo en la mayoría un flujo lento no pulsatil, que si bien pudiera ser suficiente para mantener la perfusión del tejido, en realidad no es lo ideal. Probablemente este flujo disminuido se deba a la persistencia del trombo rojo dentro del vaso ocluido.

Un fenómeno similar se observó en el caso del alteplase con reperfusiones parciales únicamente, aunque el flujo observado fue subjetivamente mas lento. De cualquier forma, en ningún caso se alcanzo un flujo vigoroso, probablemente debido a la oclusión parcial por el trombo hialino.

En los sujetos en que se utilizo hialuronidasa y alteplase, se obtuvo en todos los casos un flujo distal a la oclusión, y en el 50% de ellos el flujo observado fue vigoroso y con latido visible, lo cual representa una restauración casi completa del flujo a través del vaso.

El análisis histopatológico busco identificar la presencia de ácido hialurónico (trombo hialino) o de un trombo/coágulo plaquetario (trombo rojo). Debido a las dificultades técnicas para procesar las muestras dado el pequeño tamaño del vaso, no fue posible en todos los casos corroborar con certeza los hallazgos intravasculares o en los tejidos circundantes. Además, las observaciones macroscópicas indican que el trombo rojo se forma proximal al trombo hialino, y solo en la interfase entre los dos encontraremos ambos entremezclados, por lo que en un único corte histopatológico se encontrará uno u otro, pero difícilmente los dos. A pesar de estas limitantes en el estudio histopatológico, fuimos capaces de identificar varias muestras representativas de los grupos los cuales se correlacionaron con las observaciones microscópicas de reperfusión, identificando datos de trombosis cuando solo se uso hialuronidasa, material hialino en los que solamente se utilizo alteplase, y ambos en los casos control. Cuando se utilizó hialuronidasa con alteplase en la mayoría de las muestras se observaron vasos permeables.

Una limitante del estudio es la incapacidad para dar seguimiento clínico a los animales y valorar la isquemia o necrosis cutánea. Aunque la visualización de sangrado distal a la oclusión es un dato objetivo que sugiere la perfusión del tejido, no sabemos si distalmente existieran microtrombos o no. Además, es posible que aún sin tratamiento los mecanismos trombolíticos e hidrolíticos propios pudieran haber disuelto ambos coágulos; sin embargo, aun cuando este fenómeno hubiera sucedido de forma natural, el tiempo que hubiera tomado es superior a las 4-6 horas críticas como lo demuestra el grupo control, por lo que el estudio confirma y justifica la necesidad de intervenir para lograr reperfundir lo antes posible el vaso.

Otra limitante es que no se pudo identificar material hialino o trombo en todas las muestras de patología, probablemente debido a la dificultad técnica de incluir el vaso y obtener cortes transversales en toda la longitud del mismo, para asegurarnos de revisarlo en su totalidad. De tal forma que la ausencia de trombo hialino o rojo en el análisis patológico no asegura la efectividad del tratamiento y pudiera ser solamente un error técnico. Aún así, en aquellos casos en que se logro identificar oclusión del vaso, se pudo correlacionar con los hallazgos esperados según el grupo estudiado.

Conclusión

En la fisiopatología de la trombosis por aplicación de ácido hialurónico participan tanto el trombo hialino causado por el material inyectado, así como el trombo rojo que se forma por la estasis vascular y activación de la cascada de coagulación por el ácido hialurónico. La aplicación de hialuronidasa en conjunto con alteplase por vía perivascular es efectiva en restaurar el flujo a través del vaso y permite atacar ambas partes de la fisiopatología sin necesidad de administrar el trombolítico por vía sistémica, obteniendo una mejor reperfusión distal al sitio de oclusión en comparación al uso de alguna de las dos sustancias por separado, cuando se experimenta en un modelo animal.

Referencias

1. The American Society for Aesthetic Plastic Surgery. Cosmetic Surgery National Data Bank: Statistics. *Aesthetic Surg J* [Internet]. 2015;35(suppl 2):1–24. Available from: http://asj.oxfordjournals.org/content/35/suppl_2/1
2. The International Society of Aesthetic Plastic Surgery. ISAPS International Survey on Aesthetic/Cosmetic Procedures Performed in 2015 [Internet]. *Www.Isaps.Org*. 2015. p. 1–18. Available from: <http://www.isaps.org/Media/Default/global-statistics/2015-ISAPS-Results.pdf>
3. Sundaram H, Signorini M, Liew S, de Almeida ART, Wu Y, Braz AV, et al. Global Aesthetics Consensus Group. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2015;1. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006534-900000000-99076>
4. Friedman PM, Mafong EA, Kauvar ANB, Geronemus RG. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatologic Surg*. 2002;28(6):491–4.
5. Requena L, Requena C, Christensen L, Zimmermann US, Kutzner H, Cerroni L. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2011;64(1):1–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2010.02.064>
6. Lowe NJ, Maxwell CA, Patnaik R. Adverse Reactions to Dermal Fillers: Review. *Dermatologic Surg* [Internet]. 2005;31(11):1616–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16416647>
7. Sanchez-Carpintero I, Candelas D, Ruiz-Rodriguez R. Materiales de relleno: Tipos, indicaciones y complicaciones. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(5):381–93.
8. Hwang C. Periorbital injectables: Understanding and avoiding complications. *J Cutan Aesthet Surg* [Internet]. 2016;9(2):73. Available from: <http://www.jcasonline.com/text.asp?2016/9/2/73/184049>
9. Carruthers JDA, Fagien S, Rohrich RJ, Weinkle S, Carruthers A. Blindness Caused by Cosmetic Filler Injection. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2014;134(6):1197–201. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006534-201412000-00016>

10. Lazzeri D, Agostini T, Figus M, Nardi M, Pantaloni M, Lazzeri S. Blindness following cosmetic injections of the face. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2012;129(4):995–1012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22456369>
11. Glaich AS, Cohen JL, Goldberg LH. Injection necrosis of the glabella: Protocol for prevention and treatment after use of dermal fillers. *Dermatologic Surg*. 2006;32(2): 276–81.
12. Narins RS, Jewell M, Rubin M, Cohen J, Strobos J. Clinical conference: Management of rare events following dermal fillers - Focal necrosis and angry red bumps. *Dermatologic Surg*. 2006;32(3):426–34.
13. Dayan SH, Arkins JP, Mathison CC. Management of impending necrosis associated with soft tissue filler injections. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2011 Sep;10(9):1007–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22052269>
14. Spear M. What are the necessary practice competencies for two providers: dermal fillers and botulinum toxin type A injections? *Plast Surg Nurs* [Internet]. 2010;30(4): 226-46; quiz 247-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217370>
15. Buhren BA, Schrupf H, Hoff N-P, Bölke E, Hilton S, Gerber PA. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. *Eur J Med Res* [Internet]. 2016;21(1):5. Available from: <http://www.eurjmedres.com/content/21/1/5>
16. DeLorenzi C. Transarterial degradation of hyaluronic acid filler by hyaluronidase. *Dermatol Surg* [Internet]. 2014;40(8):832–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25022707>
17. Chiang C, Zhou S, Liu K. Intravenous Hyaluronidase with Urokinase as Treatment for Arterial Hyaluronic Acid Embolism. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(1):114–21.
18. Vanaman M, Fabi SG. Complications in the Cosmetic Dermatology Patient : A Review and Our Experience (Part 2). 2016;(Part 1):1–11.
19. Schanz S, Schippert W, Ulmer A, Rassner G, Fierlbeck G. Arterial embolization caused by injection of hyaluronic acid (Restylane). *Br J Dermatol* [Internet]. 2002 May;146(5): 928–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12000405>
20. Kallio H, Paloheimo M, Maunuksela EL. Hyaluronidase as an adjuvant in bupivacaine-lidocaine mixture for retrobulbar/peribulbar block. *Anesth Analg*. 2000;91(4):934–7.
21. Bailey SH, Fagien S, Rohrich RJ. Changing Role of Hyaluronidase in Plastic Surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(2):127e–132e.

22. Zehnder JL. Chapter 34. Drugs Used in Disorders of Coagulation. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. Basic & Clinical Pharmacology, 12e [Internet]. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2012. Available from: <http://mhmedical.com/content.aspx?aid=55826748>
23. Ali MR, Salim Hossain M, Islam MA, Saiful Islam Arman M, Sarwar Raju G, Dasgupta P, et al. Aspect of thrombolytic therapy: a review. ScientificWorldJournal [Internet]. 2014;2014(1):586510. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25574487> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4276353>
24. Navarro-Hernández, J., Ramírez-Ojeda, R., Villagrán-Vélez C. Manual De Procedimientos Recomendables Para La Investigación Con Animales [Internet]. 1st ed. Mexico, D.F.: Samsara; 2012. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15003161> <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/cir991> <http://www.scielo.cl/pdf/udecada/v15n26/art06.pdf> <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84861150233&partnerID=tZOtx3y1>
25. Tucunduva MJ, Tucunduva-Neto R, Saieg M, Costa AL, de Freitas C. Vascular mapping of the face: B-mode and Doppler ultrasonography study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016;21(2):e135–41.
26. Shurey S, Akelina Y, Legagneux J, Malzone G, Jiga L, Ghanem AM. The rat model in microsurgery education: Classical exercises and new horizons. Arch Plast Surg. 2014;41(3):201.