

Estudio prospectivo: evaluación de la eficacia y longevidad del ácido hialurónico reticulado en relleno de surcos nasolabiales

Prospective study: evaluation of the efficacy and longevity of cross-linked hyaluronic acid in nasolabial folds filling

Marcelo Robles¹, Claudio Dachevsky², Héctor Llobera³

DOI: <https://doi.org/10.47196/0574>

RESUMEN

¹ Médico Cirujano Plástico Reconstructivo, Director Médico, Clínica Robles, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Médico Cirujano Plástico, Director General, Clínica Lipo Cirugía Plástica, San Pablo, Brasil

³ Médico Cirujano Plástico, Director Médico, Clínica Del Golf, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Palabras clave: ácido hialurónico; surcos nasolabiales; Global Aesthetic Improvement Scale.

Contacto del autor: Marcelo Robles
E-mail: drmrobles@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2168-6258>

Introducción: la elección de métodos mínimamente invasivos posiciona a los rellenos de ácido hialurónico (AH) como técnica líder de rejuvenecimiento facial. Los rellenos inyectables de AH se han utilizado ampliamente en el tratamiento clínico de las arrugas faciales. Sin embargo, la información adicional y la evidencia clínica sobre la longevidad del relleno de AH después de la inyección son limitadas.

Objetivos: demostrar la eficacia, seguridad y longevidad de AH reticulado (AHR) 30 mg/ml (Estrianon Hyaluronic Implant 30® Allnmar International Company S.R.L., Argentina) para el relleno de surcos nasolabiales (SNL).

Diseño: ensayo clínico multicéntrico, prospectivo y controlado de 12 meses de duración.

Materiales y métodos: se incluyeron 160 pacientes (132 mujeres y 28 hombres, repartidos en cohortes de 30, 30 y 100 cada una) y se les aplicó un gel inyectable de AHR 30 mg/ml en la corrección de los SNL para evaluar la seguridad, eficacia y longevidad del producto.

Resultados: se observó una corrección relevante de la depresión en los surcos que se mantuvo hasta el final del estudio. El nivel medio de mejora fue clínicamente significativo en el 94% de los casos. La gravedad de los SNL se redujo en aproximadamente 2 puntos hasta el rango de leve o apenas visible.

Conclusiones: Estrianon Hyaluronic Implant 30® demostró ser un relleno seguro, eficaz y de longevidad considerable. A los 12 meses aún se observó corrección significativa y el tratamiento fue bien tolerado por los pacientes.

ABSTRACT

Introduction: the choice of minimally invasive methods positions hyaluronic acid fillers as a leading facial rejuvenation technique. Injectable hyaluronic acid fillers have been widely used in the clinical treatment of facial wrinkles. However, additional information and clinical evidence on the longevity of hyaluronic acid filler after injection is limited.

Objectives: to demonstrate the efficacy, safety and longevity of cross-linked HA (AHR) 30 mg/ml (Estrianon Hyaluronic Implant 30® Allnmar International Company S.R.L., Argentina) for filling nasolabial folds (NLF).

Design: multicenter, prospective and controlled clinical trial of 12 months duration.

Materials and methods: 160 patients were included (132 women and 28 men) divided into 100, 30 and 30 of each cohort) and an injectable gel of cross-linked HA 30 mg/ml was applied in the correction of NLF to evaluate the safety, efficacy and longevity of the product.

Key words: hyaluronic acid; nasolabial folds; Global Aesthetic Improvement Scale.

Results: a correction of the depression in the relevant sulci was observed, which was maintained until the end of the study. The mean level of improvement was clinically significant in 94% of cases. The severity of NLF was reduced by approximately 2 points to the range of mild or barely visible.

Conclusions: Estrianon Hyaluronic Implant 30® proved to be a safe, effective filler with considerable longevity. At 12 months, significant correction was still observed and the treatment was well tolerated by patients.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento facial provoca cambios celulares y anatómicos que dan como resultado la pérdida de volumen de los tejidos blandos. La pérdida de volumen facial es uno de los primeros signos del proceso de envejecimiento debido a una combinación de absorción de grasa y hueso, lo que induce la flacidez de la piel que aumenta con el tiempo.

A lo largo de los años, el uso de implantes inyectables mínimamente invasivos se impuso como una alternativa viable a la cirugía reconstructiva y ha revolucionado la estética¹.

Los rellenos de tejidos blandos se encuentran entre los materiales más eficaces; de estos, se destacan los de ácido hialurónico (AH) que se han convertido en la opción preferida en los últimos años y cuyo uso está en aumento². Este material proporciona una alternativa eficaz, mínimamente invasiva y no quirúrgica para la corrección de defectos del contorno y relleno del rostro gracias a su capacidad para retener agua, la facilidad de su implantación, y su seguridad y eficacia¹.

Varios especialistas se dedicaron a estudiar las propiedades del AH. Goldberg describió los recientes avances en rellenos dérmicos para el aumento de los tejidos blandos³; Gold revisó el tratamiento de las arrugas mediante rellenos dérmicos⁴, y Beer analizó el uso de rellenos dérmicos y sus combinaciones en el rejuvenecimiento facial⁵.

En los trabajos de Grunebaum et al.⁶ y Hirsh et al.⁷ se han discutido las complicaciones y los efectos adversos en el empleo de los rellenos dérmicos. Como glicosaminoglicano endógeno, el AH es un componente esencial de la piel y de los tejidos conectivos. Con una alta afinidad por el agua, los polímeros de AH desempeñan un papel fundamental en la mediación de la hidratación y la flexibilidad de la piel. El AH po-

dría promover la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno. En consecuencia, el envejecimiento de la piel naturalmente se acompaña de una reducción del AH, que podría acelerar la deshidratación, la pérdida de elasticidad y las arrugas de la piel. Es por este motivo que los rellenos inyectables de AH se han aplicado ampliamente en el tratamiento de las arrugas faciales⁸. De hecho, el resultado cosmético está fuertemente asociado con la longevidad y la distribución del relleno de AH en los tejidos de la piel⁹.

Los implantes a partir de AH han sido los más utilizados y ganaron aceptación, principalmente por su alta biocompatibilidad con respecto a otras sustancias¹⁰.

El relleno de tejidos blandos se compone de AH reticulado (AHR) en la concentración de 30 mg/ml. Es un producto estéril, libre de pirógenos y biocompatible, de origen no animal. Cumple con todas las características descriptas para los rellenos de este tipo.

El objetivo del presente trabajo fue demostrar la eficacia y longevidad de AHR 30 mg/ml para el relleno de los surcos nasolabiales (SNL).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo y controlado de 12 meses de duración, entre julio de 2018 y marzo de 2020, con pacientes que asistieron a tres centros sanitarios: Clínica Robles (Argentina), Clínica Lipo Cirugía Plástica (Brasil) y Clínica del Golf (Argentina).

Población estudiada

Se incluyó un total de 160 pacientes (132 mujeres y 28 hombres), de entre 21 y 72 años, con SNL de moderados a graves, calificados como grado 3 a 5 según la *Wrinkle Severity Rating Scale* (WSRS), divididos en tres centros sanitarios, con un investigador en cada uno. Los pa-

cientes fueron tratados y evaluados por el mismo investigador. Se empleó AHR 30 mg/ml en jeringas prellenadas de 3 ml (*Estrianon Hyaluronic Implant 30®*). El producto se implantó en el tejido subcutáneo mediante la técnica de retroinyección. Para el estudio, además, se utilizó: catéter 14G (*Jelco IV®*), agujas 18 G (*Terumo®*), crema anestésica, lidocaína al 0,5% con epinefrina inyectable, antiséptico (tipo clorhexidina al 20% o iodopovidona al 10%), y gasas estériles, guantes látex o nitrilo, geles fríos, barbijo e hisopos largos.

- **Criterios de inclusión:** hombres o mujeres, mayores de 18 años, con SNL de moderados a graves según la escala de calificación WSRS; mujeres en edad fértil con prueba de embarazo negativa y anticoncepción oral u otra forma de control de la natalidad médicamente aceptable desde un mes antes y hasta la finalización del estudio; pacientes sin antecedentes de hipersensibilidad a alguno de los componentes del producto o anestésicos a utilizar. Todos debían estar de acuerdo en no someterse a otros tratamientos antiarrugas en las áreas tratadas durante el estudio.

- **Criterios de exclusión:** pacientes con infecciones agudas o crónicas, con enfermedad cutánea activa (psoriasis, herpes, infección, lupus), inflamación u otras afecciones relacionadas o con estado general comprometido, con antecedentes de enfermedad autoinmune, susceptibles a desarrollar cicatrices hipertróficas o queloides, con trastornos de la coagulación y/o con hipersensibilidad conocida al AH. Pacientes con otros implantes de silicona líquida en la misma zona, embarazadas, mujeres en período de lactancia y menores de 18 años, hombres con barba o bigote.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado. El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de la Clínica Robles. No se incluyeron estudios con animales.

Procedimientos

Cada SNL se completó hasta su corrección total, sin sobrecorrección por retroinyección, y se permitió hasta tres tratamientos de retoque (en las fechas pactadas de control: 1, 3, 6 y 8 meses). Se registraron las respuestas y los eventos adversos en el lugar de la implantación durante 14 días o hasta su desaparición.

La gravedad de los SNL se calificó según la escala WSRS¹¹ y la eficacia se evaluó de acuerdo a la escala de 5 puntos *Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS)*¹² en cada uno de los controles. El fototipo de piel de los participantes se clasificó según la tabla de Fitzpatrick¹³.

La eficacia la evaluó cada investigador, por lo cual para todos los datos presentados en este estudio se utilizaron las calificaciones proporcionadas por el investigador tratante en cada cohorte.

RESULTADOS

El estudio se completó con el 100% de los participantes. Ninguno interrumpió el tratamiento por falta de eficacia o por aparición de eventos adversos.

Los datos demográficos fueron similares en los tres centros y la media de edad fue de 51 años. No hubo eventos adversos y los efectos secundarios no superaron los 14 días. En la Tabla 1 se presentan los pacientes según fototipos de Fitzpatrick y la clasificación de los pliegues según WSRS antes de iniciar cualquier tratamiento.

Evaluación de mejoras, eficacia del producto

Se realizaron análisis estadísticos en cada etapa del estudio, y se determinó que no había diferencias significativas en la puntuación de gravedad de los SNL al inicio del estudio y en cada una de las citas de seguimiento entre cada cohorte. Esto demuestra que los resultados de efectividad a largo plazo pueden generalizarse a todos los sujetos del estudio.

Las mejoras de los pacientes se evaluaron en cada cita: al mes, y a los 3, 6, 8 y 12 meses de la aplicación en cada uno de los centros médicos. En las visitas 1 a 8 se realizaron las reaplicaciones necesarias, evitando la sobrecorrección, hasta un máximo de tres por paciente para conservar la corrección del surco.

Cada investigador calificó las mejoras de su grupo de pacientes en la escala de 1 a 5 de GAIS, previo a la reaplicación. Estos datos se volcaron y cotejaron en Tabla 2, y también en el Gráfico 1 donde se compararon las observaciones en cada visita y por centro de atención.

A los 12 meses cada investigador midió la gravedad de los surcos nuevamente según WSRS y los comparó con el estado inicial (Tablas 3 y 4). Se concluyó que los surcos categorías 3 a 5 que se observaron al inicio del estudio

(tiempo 0), disminuyeron al final del mismo (12 meses) luego del tratamiento con el gel de AHR. De este modo, la puntuación predominante de la escala WSRS fue 1 y 2 (Gráfico 2).

Asimismo, el nivel medio de mejora fue clínicamente significativo en el 94% de los casos. La gravedad de los SNL se redujo en aproximadamente 2 puntos hasta el rango de leve o apenas visible (Casos 1, 2 y 3). No se realizó seguimiento más allá del año.

Seguridad y efectos secundarios

La frecuencia y gravedad de las reacciones en el lugar del tratamiento fueron similares para todos los centros. La mayoría de las reacciones duró 14 días o menos, no hubo eventos adversos relacionados con el tratamiento diferentes a los esperados (sangrado, hematomas, inflamación, eritema, lesión por puntura, dolor), y fueron leves o moderados. No se informaron eventos adversos inesperados en ninguno de los centros.

Tabla 1: Pacientes por centro de atención.

Características		Centro 1	Centro 2	Centro 3		
Cantidad de pacientes		100	30	30		
Edad promedio		51	52	50		
Género	Masculino	14%	27%	30%		
	Femenino	86%	73%	80%		
Tipo de piel Fitzpatrick	I	3	0	0		
	II	6	3	1		
	III	49	14	11		
	IV	42	10	14		
	V	0	1	2		
	VI	0	0	0		
Clasificación WSRS	0	0	0	0	0	Media observada
	1	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	
	3	11%	17%	13%	14%	
	4	51%	53%	50%	51%	
	5	38%	30%	37%	35%	
Eventos adversos		0	0	0		
Efectos secundarios (+ de 14 días)		0	0	0		

WSRS: Wrinkle Severity Rating Scale.

Tabla 2: Valoración de la mejora por centro médico

Mes	Valoración GAIS	Centro 1 (100 pacientes)		Centro 2 (30 pacientes)		Centro 3 (30 Pacientes)		Promedio %	DE
		Cant.	%	Cant.	%	Cant.	%		
1	Mejora excepcional	83	83	25	82	22	73	79	5,50
	Muy mejorado	14	14	3	10	5	17	14	3,51
	Mejorado	3	3	2	8	3	10	7	3,60
	Inalterado	0	0	0	0	0	0	0	---
	Empeorado	0	0	0	0	0	0	0	---
3	Mejora excepcional	37	37	10	33	11	37	36	2,30
	Muy mejorado	63	63	19	64	18	60	62	1,73
	Mejorado	0	0	1	3	1	3	2	1,73
	Inalterado	0	0	0	0	0	0	0	---
	Empeorado	0	0	0	0	0	0	0	---
6	Mejora excepcional	29	29	9	30	8	27	29	1,52
	Muy mejorado	49	49	15	50	17	57	52	4,35
	Mejorado	22	22	6	20	5	16	19	3,05
	Inalterado	0	0	0	0	0	0	0	---
	Empeorado	0	0	0	0	0	0	0	---

Tabla 2: Valoración de la mejora por centro médico.

Mes	Valoración GAIS	Centro 1 (100 pacientes)		Centro 2 (30 pacientes)		Centro 3 (30 Pacientes)		Promedio %	DE
		Cant.	%	Cant.	%	Cant.	%		
8	Mejora excepcional	10	10	3	10	4	13	11	1,73
	Muy mejorado	26	26	8	27	6	20	24	3,78
	Mejorado	52	52	17	56	15	50	53	3,05
	Inalterado	12	12	2	7	5	17	12	5
	Empeorado	0	0	0	0	0	0	0	---
12	Mejora excepcional	0	0	0	0	0	0	0	---
	Muy mejorado	37	37	8	27	7	23	29	7,21
	Mejorado	49	49	18	60	15	50	53	6,08
	Inalterado	14	14	4	13	8	27	18	7,81
	Empeorado	0	0	0	0	0	0	0	---

GAIS: Global Aesthetic Improvement Scale; DE: desvío estándar.

Tabla 3: Evaluación de pliegues a los 12 meses (final del estudio).

Clasificación WSRS	Centro 1	Centro 2	Centro 3	Media observada
Ausente sin arruga visible	0	0	0	0
Superficial. Arruga apenas visible	28%	26%	24%	26%
Poco marcado. Arruga leve	47%	46%	51%	48%
Moderadamente marcado. Arruga moderada	20%	21%	18%	20%
Largo y profundo con bordes definidos. Arruga grave	5%	7%	7%	6%
Muy largo y muy profundo con pliegue muy definido. Arruga extrema	0	0	0	0

WSRS: Wrinkle Severity Rating Scale.

Tabla 4: Comparación de pliegues al inicio y al final del estudio (medias observadas).

Clasificación WSRS	Tiempo 0	12 meses
Ausente sin arruga visible	0	0
Superficial. Arruga apenas visible	0	26
Poco marcado. Arruga leve	0	48
Moderadamente marcado. Arruga moderada	14	20
Largo y profundo con bordes definidos. Arruga grave	51	6
Muy largo y muy profundo con pliegue muy definido. Arruga extrema	35	0

WSRS: Wrinkle Severity Rating Scale.

Gráfico 1: Valoración del mes 1 al mes 12.

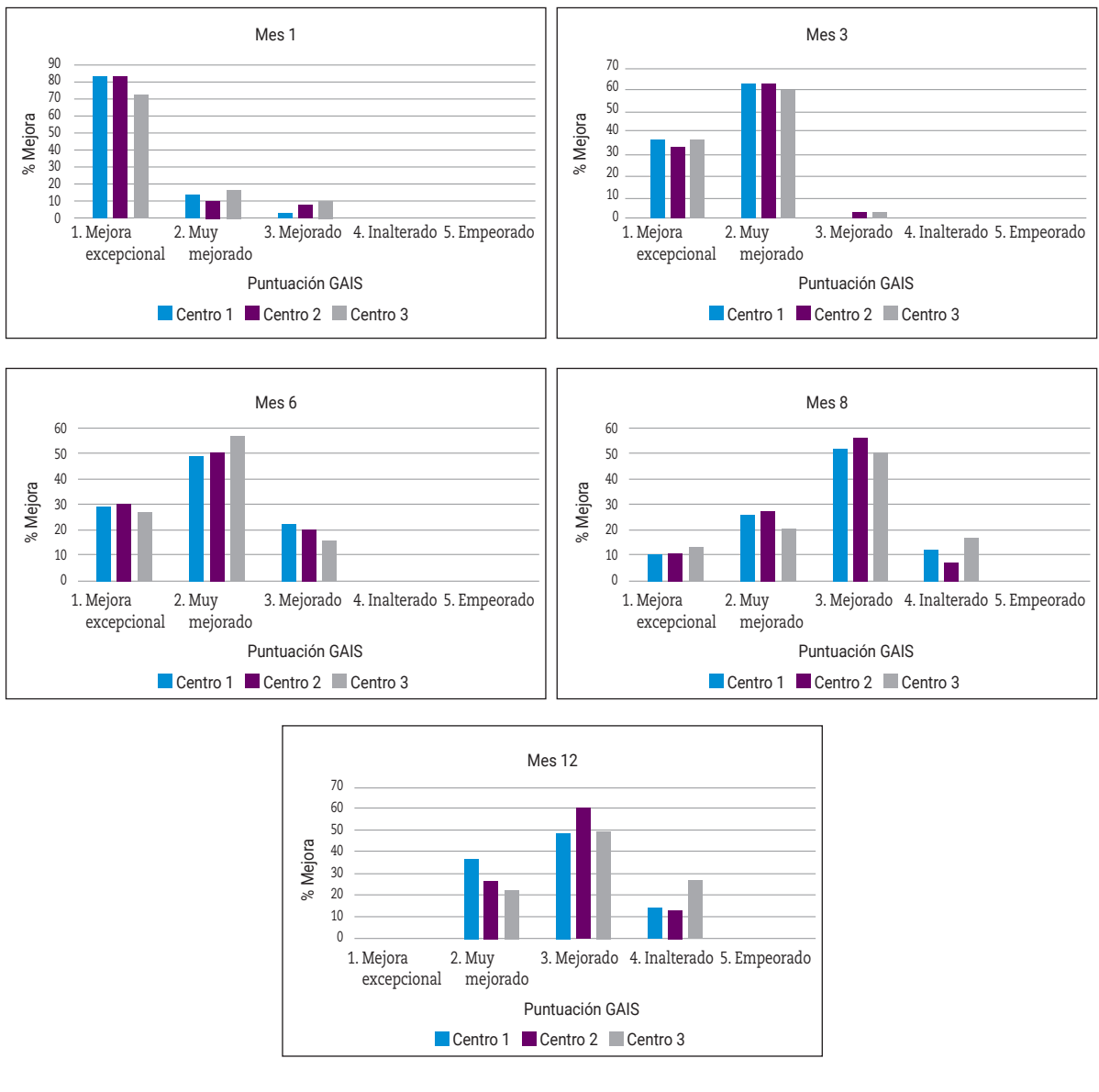
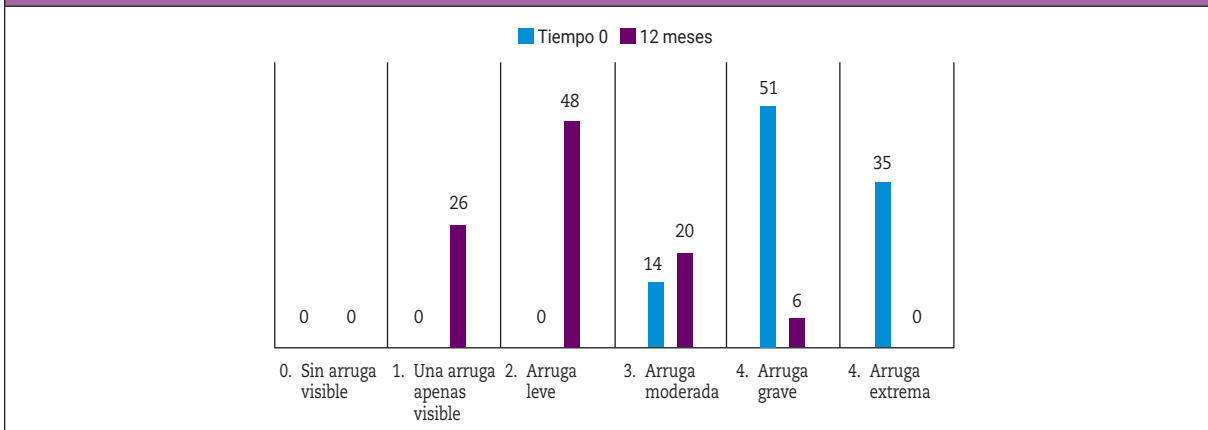


Gráfico 2: Puntuación WSRS a tiempo 0 y a los 12 meses.



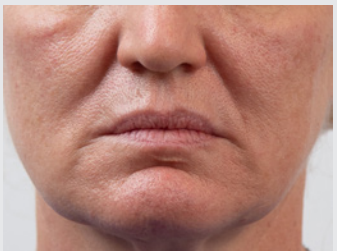
Caso 1, Centro 1: Paciente de 53 años, WSRS inicial: 4, WSRS a 12 meses: 3.



Caso 2, Centro 2: Paciente de 58 años, WSRS inicial: 5, WSRS a 12 meses: 2.



Caso 3, Centro 3: Paciente de 52 años, WSRS inicial: 4, WSRS a 12 meses: 2.



COMENTARIOS

El creciente interés por el rejuvenecimiento facial volumétrico impulsó el desarrollo de diversas técnicas, incluidos los rellenos, los injertos de grasa autóloga y los tratamientos quirúrgicos. La profundización de los SNL es el resultado de un proceso de envejecimiento en el área medio facial. Los SNL responden bien a inyecciones de relleno y se han utilizado varios agentes de relleno aprobados por la *Food and Drug Administration (FDA)*¹⁴; cada uno tiene sus propias características en términos de espesor, durabilidad, eficacia y seguridad¹⁵.

En este estudio, los investigadores cumplieron con el criterio de valoración de seguridad, efectividad y longevidad. El hallazgo principal fue la

longevidad del AHR en los SNL más allá de los 9 meses. Se demostró que es un relleno seguro ya que los efectos secundarios fueron leves y dentro de los descriptos en otros productos similares.

De todos los rellenos reabsorbibles aprobados actualmente en los Estados Unidos, solo aquellos con altas concentraciones de AHR podrían tener una duración de más de 6 meses. Esto incluye a: Juvéderm Ultra y Ultra Plus (24 mg/mL), Restylane y Perlane (20 mg/mL)¹⁶.

En una revisión de estudios de rellenos internacionalmente reconocidos como Juvéderm Ultra, Ultra Plus^{17,18} y Restylane^{19,20}, con reaplicaciones a intervalos programados, se observó similitud en los resultados finales encontrados con el producto del presente estudio.

La mejora media con Juvéderm Ultra Plus y Restylane fue en promedio del 90% a los 6 meses, con las reaplicaciones correspondientes (90,4% para Juvéderm y 89,6% para Restylane)²¹, en tanto que la mejora promedio a los 12 meses encontrada con *Estrianon Hyaluronic Implant 30®* fue superior al 90%.

Tal como sucede con *Estrianon Hyaluronic Implant 30®*, Juvéderm Ultra Plus también demostró el mantenimiento a largo plazo con una corrección clínicamente significativa a los 12 meses, según el estudio de Goodman et al.²².

Los efectos secundarios en el lugar de la aplicación fueron leves, de una duración inferior a los 14 días, bien tolerados y, al igual que Restylane y Juvéderm Ultra Plus, se resolvieron sin intervención^{22,23,24,25}. Los efectos secundarios de *Estrianon Hyaluronic Implant 30®* igualaron esos tiempos de resolución.

Sharma et al., en un estudio donde siguieron durante al menos 9 meses a 17 pacientes tratados con Juvéderm Ultra y Uma Jeunesse, encontraron que la longevidad se evaluó por la pérdida de efecto estético. Ambos productos lograron una corrección estética del 90%¹. La longevidad de esta corrección puede compararse con la obtenida con el producto utilizado para este trabajo.

En el tratamiento de los SNL bilaterales, realizado por Solish et al., todos los participantes mostraron una mejora de al menos 1 grado en la gravedad de los SNL bilateralmente, según las puntuaciones de la WSRS en el día 42 en comparación con el valor inicial. Diez personas (33,3%) tuvieron al menos una mejora de 2 grados. El investigador tratante evaluó que todos los participantes mostraron una mejoría estética clínicamente significativa el día 42, y calificó al 30,0% de los sujetos como “altamente mejorados” y al 63,3% como “muy mejorados”²⁶. *Estrianon Hyaluronic Implant 30®* generó una mejora de 2 grados en promedio a los 8 meses: 11% con “mejora excepcional”, 24% “muy mejorado” y 53% “mejorado”.

En otros estudios se comparó el rendimiento y longevidad de los rellenos de AHR con otros rellenos dérmicos. Naríns et al. cotejaron los resultados del tratamiento con un relleno a base de AHR con los rellenos a base de colágeno, y concluyeron que los rellenos de AHR mantienen resultados más duraderos y aceptables que el colágeno²⁰.

CONCLUSIONES

- *Estrianon Hyaluronic Implant 30®* fue significativamente más eficaz que los descriptos en el apartado discusión dado que demostró mejoras a los 12 meses después de la inyección.

- El producto fue seguro y bien tolerado, y los pacientes informaron reacciones leves en el lugar de la inyección que no se prolongaron más allá de los 14 días. El perfil de seguridad es semejante a los AHR de los estudios consultados, ya que los efectos adversos remiten en tiempos iguales. No se presentaron eventos adversos.

- Proporciona una mejoría clínica duradera durante más de 8 meses y hasta un año, con hasta tres reaplicaciones. Esta duración extendida, con la seguridad del AHR, posicionan al producto como una opción óptima en estética facial.

Los resultados seguirán dependiendo en gran medida del criterio del profesional médico interviniente, del conocimiento anatómico, de la técnica de inyección y del estado del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sharma P, Sharma S. Comparative study of a new dermal filler Uma Jeunesse® and Juvéderm®. *J Cosmet Dermatol* 2011 Jun;10(2):118-25. doi: 10.1111/j.1473-2165.2011.00556.x.
2. Chung C, Lee JH. A single-center, randomized, double-blind clinical trial to compare the efficacy and safety of a new monophasic hyaluronic acid filler and biphasic filler in correcting nasolabial fold. *Aesth Plast Surg* 2021;45:2902-2908. doi: 10.1007/s00266-021-02252-0
3. Goldberg DJ. Breakthroughs in US dermal fillers for facial soft-tissue augmentation. *J Cosmet Laser Ther* 2009 Dec;11(4):240-7. doi: 10.3109/14764170903341731.
4. Gold M. The science and art of hyaluronic acid dermal filler use in esthetic applications. *J Cosmet Dermatol* 2009 Dec;8(4):301-7. doi: 10.1111/j.1473-2165.2009.00464.x.
5. Beer K. Dermal fillers and combinations of fillers for facial rejuvenation. *Dermatol Clin* 2009 Oct;27(4):427-32. doi: 10.1016/j.det.2009.08.011.
6. Grunebaum LD, Bogdan Allemann I, Dayan S, Mandy S, Baumann L. The risk of alar necrosis associated with dermal filler injection. *Dermatol Surg* 2009 Oct;35(Suppl 2):1635-40. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01342.x.
7. Hirsch R, Stier M. Complications and their management in cosmetic dermatology. *Dermatol Clin* 2009 Oct;27(4):507-20. doi: 10.1016/j.det.2009.08.013.
8. 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 Aug;144(2):189e-196e. doi: 10.1097/PRS.0000000000005848.

9. Young SR, Bolton PA, Downie J. Use of high-frequency ultrasound in the assessment of injectable dermal fillers. *Skin Res Technol* 2008 Aug;14(3):320-3. doi: 10.1111/j.1600-0846.2008.00297.x.
10. Marinho A, Nunes C, Reis S. Hyaluronic acid: a key ingredient in the therapy of inflammation. *Biomolecules* 2021 Oct 15;11(10):1518. doi: 10.3390/biom11101518.
11. Day DJ, Littler CM, Swift RW, Gottlieb S. The Wrinkle Severity Rating Scale: a validation study. *Am J Clin Dermatol* 2004;5(1):49-52. doi: 10.2165/00128071-200405010-00007.
12. Savoia A, Accardo C, Vannini F, Di Pasquale B, Baldi A. Outcomes in thread lift for facial rejuvenation: a study performed with happy lift™ tevitalizing. *Dermatology Ther (Heidelb)* 2014;4(1):103-14. doi: 10.1007/s13555-014-0041-6.
13. Sharma AN, Patel BC. Laser Fitzpatrick skin type recommendations (updated 2023 Mar 6). In: *StatPearls (Internet)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557626/>.
14. Mark G. Rubin, treatment of nasolabial folds with fillers. *Aesthetic Surgery Journal* 2004;24(5):489-493. doi: 10.1016/j.asj.2004.06.004.
15. Shaw RB Jr, Katzel EB, Koltz PF, Yaremchuk MJ, Giroto JA, Kahn DM, Langstein HN. Aging of the facial skeleton: aesthetic implications and rejuvenation strategies. *Plast Reconstr Surg* 2011 Jan;127(1):374-383. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181f95b2d.
16. Brandt FS, Cazzaniga A. Hyaluronic acid fillers: Restylane and Perlane. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2007 Feb;15(1):63-76. doi: 10.1016/j.fsc.2006.11.002.
17. Allergan. Instrucciones de uso. Disponible en https://www.rxabbvie.com/pdf/juvederm-ultra_dfu.pdf.
18. Allergan. Instrucciones de uso. Disponible en: https://www.rxabbvie.com/pdf/juvederm-ultra-plus-xc_dfu.pdf.
19. Galderma. Instrucciones de uso. Disponible en: https://www.galderma.com/us/sites/default/files/2018-11/Restylane_IFU.pdf.
20. Narins RS, Brandt F, Leyden J, Lorenc ZP, Rubin M, Smith S. A randomized, double-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Restylane versus Zyplast for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg* 2003 Jun;29(6):588-95. doi: 10.1046/j.1524-4725.2003.29150.x.
21. Li D, Xie Y, Li Q, Sun J, Jiang P, Jia Y, Murphy DK, Li Q. Safety and effectiveness of Juvéderm Ultra Plus injectable gel in correcting severe nasolabial folds in Chinese subjects. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2017 Jan 16;5(1):e1133. doi: 10.1097/GOX.0000000000001133.
22. Goodman GJ, Bekhor P, Rich M, Rosen RH, Halstead MB, Rogers JD. A comparison of the efficacy, safety, and longevity of two different hyaluronic acid dermal fillers in the treatment of severe nasolabial folds: a multicenter, prospective, randomized, controlled, single-blind, within-subject study. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2011;4:197-205. doi: 10.2147/CCID.S26055.
23. Baumann LS, Shamban AT, Lupo MP, Monheit GD, Thomas JA, Murphy DK, Walker PS; Juvéderm vs. Zyplast nasolabial fold study group. Comparison of smooth-gel hyaluronic acid dermal fillers with cross-linked bovine collagen: a multicenter, double-masked, randomized, within-subject study. *Dermatol Surg* 2007 Dec;33(Suppl 2):S128-35. doi: 10.1111/j.1524-4725.2007.33352.x.
24. Lupo MP, Smith SR, Thomas JA, Murphy DK, Beddingfield FC III. Effectiveness of Juvéderm Ultra Plus dermal filler in the treatment of severe nasolabial folds. *Plast Reconstr Surg* 2008 Jan;121(1):289-297. doi: 10.1097/01.prs.0000294968.76862.83.
25. Pinsky MA, Thomas JA, Murphy DK, Walker PS; Juvéderm vs. Zyplast Nasolabial Fold Study Group. Juvéderm injectable gel: a multicenter, double-blind, randomized study of safety and effectiveness. *Aesthet Surg J* 2008 Jan-Feb;28(1):17-23. doi: 10.1016/j.asj.2007.09.005.
26. Solish N, Bertucci V, Percec I, Wagner T, Nogueira A, Mashburn J. Dynamics of hyaluronic acid fillers formulated to maintain natural facial expression. *J Cosmet Dermatol* 2019 Jun;18(3):738-746. doi: 10.1111/jocd.12961.