

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)

## REVISIÓN

# COVID y rellenos faciales ¿realmente debemos preocuparnos?

Q1 V. López Pérez

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, AG BIOMEDIC CLINIC, Madrid, España

Recibido el 24 de febrero de 2022; aceptado el 22 de mayo de 2022

### PALABRAS CLAVE

COVID-19;  
SARS-CoV-2;  
Ácido hialurónico;  
Reacción  
inmunológica tardía;  
Inflamación;  
ACE2

**Resumen** La pandemia por COVID ha causado hoy en día millones de afectados, continuando su aumento a nivel mundial. Junto con la afectación los órganos diana clave (aparato respiratorio, anosmia, diarrea, fiebre, etc.), se han descrito reacciones inmunológicas tardías en los rellenos dérmicos por ácido hialurónico (AH), fundamentalmente a nivel facial. Estas alteraciones aparecen tanto en pacientes positivos para el virus, independientemente de la sintomatología sistémica, como en pacientes que han recibido vacunación frente al SARS-CoV-2. Aunque las reacciones suelen ser autolimitadas y autoresolutivas, es importante saber diagnosticarlas y en ocasiones establecer tratamiento con corticoides, hialuronidasa y/o antibióticos. Aunque no son graves, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) las ha clasificado como evento adverso serio. Los mecanismos que originan estas reacciones no están completamente dilucidados. Parece que son reacciones de hipersensibilidad retardada tipo IV, favorecidas por estímulos inmunológicos que se activan en presencia de la COVID o de otros virus como la gripe. Sin embargo, dado que los rellenos presentan cada vez mayor durabilidad y a que la pandemia continúa su curso, existiendo nuevas vacunas en desarrollo, es esencial la realización de estudios que describan la evolución a largo plazo tanto de los rellenos de AH, como de otros bioimplantes. Así mismo, es esencial alentar a los médicos de que reporten este tipo de reacciones, aunque no revistan gravedad con el objetivo de poder realizar un registro fidedigno de ellas.

© 2022 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### KEYWORDS

COVID-19;  
SARS-CoV-2;  
Hyaluronic acid;  
Delayed immune  
reaction;

### COVID-19 and Dermal Fillers: Should We Really Be Concerned?

**Abstract** SARS-CoV-2 has caused millions of infections and deaths worldwide and case numbers continue to rise. Besides the effect of the virus on key organs — leading to respiratory illness, anosmia, diarrhea, and fever and other complications — delayed inflammatory reactions to hyaluronic acid dermal fillers, mainly in the face, have also been reported to occur after confirmed SARS-CoV-2 infections and in vaccinated individuals. While delayed inflammatory reactions

Correo electrónico: [Ver\\_nica@icloud.com](mailto:Ver_nica@icloud.com)

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.05.019>

0001-7310/© 2022 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: V. López Pérez, COVID y rellenos faciales ¿realmente debemos preocuparnos? ACTAS Dermo-Sifiliográficas, <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.05.019>

34  
35  
36  
37 Q2  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
Angiotensin-  
Converting Enzyme 2;  
ACE2 enzyme

tend to be self-limiting, they should be diagnosed and treated with corticosteroids, hyaluronidase, and/or antibiotics when necessary. The inflammation is generally not severe, yet these complications are classified as serious adverse events by the US Food and Drug Administration. They appear to be delayed type IV hypersensitivity reactions triggered by the immune system in the presence of SARS-CoV-2 or other viruses, such as those causing influenza, although the underlying mechanisms have not been fully elucidated. Because the longevity of dermal fillers is increasing, while the pandemic continues to evolve and new vaccines are under development, the long-term effects on hyaluronic acid fillers and other bioimplant materials should be studied. Physicians must also be encouraged to report these reactions, however mild, to ensure accurate records.

© 2022 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
Introducción

Q3 El ácido hialurónico (AH) es un glucosaminoglicano que forma parte de la matriz extracelular. Es segregado por múltiples células como fibroblastos, sinoviocitos, células endoteliales, células del músculo liso, células adventicias y ovocitos<sup>1</sup>. Forma parte de las matrices tisulares y celulares, y estabiliza los componentes celulares de la dermis, regulando el balance osmótico, la proliferación celular, adhesión y migración<sup>2</sup>.

Su estructura molecular es idéntica en todos los organismos, y es considerado biológicamente inerte, haciendo mínimo el riesgo de inmunogenicidad debido a la ausencia de epítopos proteicos<sup>2,3</sup>.

Su biocompatibilidad y estabilidad en el lugar del implante junto con la relación coste-efectividad lo convierten prácticamente en el relleno dérmico (RD) ideal<sup>1,2</sup>. Además, debido a la expansión mecánica de los tejidos tras su inyección, activa los fibroblastos estimulando la neocolagenogénesis<sup>1</sup>. Pese a encontrarnos inmersos en una pandemia, el número de tratamientos estéticos no quirúrgicos continúa aumentando en nuestro país. De estos, más del 35,5% son infiltraciones de AH<sup>4</sup>.

El abandono del AH de origen bovino y la mejora en las técnicas de obtención a través de biosíntesis bacteriana desde cepas estreptocócicas (*Streptococcus equi* o *Streptococcus zooepidemicus*) ha disminuido de forma importante el desarrollo de reacciones adversas. Sin embargo, los aditivos necesarios para su estabilización y reticulación y la posibilidad de contaminación con proteínas o ARN bacteriano durante su producción hacen que el riesgo no se elimine completamente<sup>1,5,6</sup>.

El porcentaje de reacciones adversas varía entre 0,02-0,4%<sup>5,7</sup>, reportándose series de hasta 4,25%, asociadas fundamentalmente a AH de bajo peso molecular (BPM)<sup>2,3,7,8</sup>.

Se han publicado casos clínicos describiendo reacciones inflamatorias tardías (RIT) de rellenos de AH en pacientes con contacto con SARS-CoV-2 o tras desarrollar COVID<sup>11,12</sup>, así como alteraciones de los rellenos dérmicos secundarios a la vacunación<sup>13,14</sup>. Previamente a la pandemia ya se habían descrito RIT de los rellenos en relación con cuadros catarrales o tras la vacunación por gripe<sup>1,2,11,12</sup>.

89  
90  
91  
92  
93  
94  
Debemos tener en cuenta que las mejoras en la síntesis y producción del AH cada vez dotan a los rellenos de una mayor durabilidad, pudiéndose mantener en determinadas regiones faciales hasta cinco años, por lo que previsiblemente estas alteraciones provocadas por COVID tenderán a aumentar.

95  
96  
97  
98  
99  
100  
101  
102  
103  
104  
105  
106  
107  
108  
109  
Material y métodos

En este artículo se lleva a cabo una revisión de los mecanismos fisiopatológicos y de la sintomatología de las RIT de los rellenos dérmicos asociadas a la infección por COVID-19. Junto con ello, se realiza también un análisis de las alteraciones más frecuentes de los rellenos dérmicos que se han descrito secundarias a las campañas de vacunación, así como de su diagnóstico y tratamiento.

Para ello, se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura actual. Se llevaron a cabo búsquedas en PubMed con las siguientes palabras: «Fillers AND COVID», «Dermal Fillers AND COVID» y «Hyaluronic Acid AND COVID», obteniendo en total 77 resultados, de los cuales se analizaron 42 artículos. La búsqueda tuvo lugar hasta el 28 de agosto de 2021.

110  
111  
112  
113  
114  
115  
116  
117  
118  
119  
120  
121  
122  
123  
124  
125  
Resultados

Se aceptaron para la revisión todas las publicaciones que relataban casos clínicos o pequeñas series de casos describiendo alteraciones de rellenos dérmicos tras infección por COVID.

Munavalli et al.<sup>11</sup> fueron los primeros en describir estas alteraciones en varios pacientes, describiendo cómo realizaron el diagnóstico, tratamiento y el *outcome* que tuvieron. Asimismo, relata el uso de lisinopril como tratamiento innovador en estas reacciones.

Posteriormente, otros autores han descrito casos similares, y la propia Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha reconocido la existencia de estas reacciones de carácter inmunológico relacionadas con la COVID y la vacunación<sup>12</sup>, e incluso alteraciones de prótesis mamarias tras años de su implante<sup>15</sup>.

## Discusión

Las RIT secundarias a los rellenos dérmicos de AH se clasifican en función del tiempo que tardan en aparecer: *Tempranas*, de 14 días hasta un año tras el relleno, o *tardías*, cuando aparecen más de un año tras la realización del procedimiento<sup>15</sup>. Algunos autores las diferencian en *tempranas* (primera semana), *intermedias* (entre la semana y el mes) o *tardías* (a partir del mes). En la práctica clínica es difícil definir la etiología de las reacciones intermedias y tardías, pero su tratamiento suele ser similar e independiente de la etiología<sup>7</sup>.

Aunque no están claros los factores que pueden producir las, podrían estar favorecidas por activadores inmunológicos (como anticuerpos frente a AH, o restos de proteínas o ARN bacteriano que contaminen el AH tras su producción), bacterias que se arrastren al interior desde la piel en el momento de la inyección originando *biofilms*, productos de baja calidad e infecciones bacterianas (sinusitis, procedimientos dentales) o víricas (fundamentalmente las desarrolladas con cuadros gripales o vacunación de la gripe)<sup>2,7,11,15</sup>.

Las mejoras en la reticulación y estabilización del AH durante los últimos años han conseguido rellenos mucho más resistentes a la degradación enzimática, aumentando su longevidad. Actualmente podemos encontrar rellenos que perduran entre dos y cinco años en determinadas zonas faciales, por lo que previsiblemente estas reacciones aumentarán en los próximos años<sup>7,11</sup>.

Fisiopatológicamente, la invasión de las células por el SARS-CoV-2 se produce mediante la unión de su proteína de membrana larga (S) al dominio I de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2). Esta proteína, de 1.273 aminoácidos, protruye la cubierta viral y es la responsable del característico aspecto de «corona» del virus. A través de ella, el virus se ancla a la célula produciendo la fusión celular, la liberación del ARN al citoplasma celular y la infección de la nueva célula<sup>11,16,17</sup>. Algunos autores han demostrado que el SARS-CoV-2 solamente puede entrar a las células que expresan ACE2<sup>17</sup>. Hay que destacar que la ACE no sólo es la diana del nuevo coronavirus sino también de varios CoV y de virus influenza<sup>18</sup>.

La ACE2 presenta una amplia distribución por todos los tejidos, siendo particularmente abundante en el corazón, vasos (endotelio vascular y músculo liso), intestino, pulmón (epitelio traqueal y bronquial, neumocitos tipo II, macrófagos), riñón, testículos y cerebro<sup>16</sup>. La piel, fundamentalmente en fibroblastos y queratinocitos, también presenta una concentración relativamente alta, así como el tejido adiposo, donde se asientan la mayoría de los rellenos faciales<sup>11</sup>.

La ACE2 juega un papel esencial en la regulación de la tensión arterial y los mecanismos antiateroescleróticos<sup>18</sup>. Al unirse el SARS-CoV-2 a ACE2, modifica su actividad fisiológica, alterando el balance entre ACE/ACE2 y angiotensina II/angiotensina<sup>1-7</sup>, dando lugar a un aumento de angiotensina II y de su unión al receptor AT<sub>1</sub>, y favoreciendo los efectos deletéreos (vasoconstricción, fibrosis, inflamación, trombosis, daño pulmonar con edema y aumento de la permeabilidad)<sup>16,17</sup> (fig. 1).

Junto a esto, la COVID origina un aumento en la expresión de mediadores inflamatorios (fundamentalmente

IL-6, IL-2, IL-8, MCP-1, IP-10), un reclutamiento exagerado de células inflamatorias, junto con un déficit de en la respuesta de interferón y la producción de autoanticuerpos<sup>17</sup>.

Se cree que las reacciones de hipersensibilidad que dan lugar a las RIT son de tipo IV, iniciadas por linfocitos T y mediadas por CD4. Se pueden iniciar por infecciones víricas que activen a los macrófagos<sup>13</sup>, habiéndose descrito una prevalencia estacional coincidiendo con otoño e invierno o posteriores a infecciones gripales<sup>2</sup>.

Por otra parte, el grado de activación del sistema inmunológico va a depender del peso molecular del AH. Mientras el AH de alto peso molecular (APM) ejerce una acción fundamentalmente antiinflamatoria, el de BPM, o menor de 500 kDa actúa como proinflamatorio y puede actuar como una señal endógena, activando el propio sistema inmune<sup>2,3</sup>. Además, la menor concentración y viscosidad aumenta la inmunogenicidad debido a que el incremento de la tasa de metabolismo y degradación aumenta la zona de exposición de AH de BPM y de fragmentos de AH con efecto proinflamatorio<sup>3</sup>. De esta manera, los RD originan HA de BPM debido a la degradación del producto y debido a los agentes de unión<sup>2</sup>.

El AH actúa como el ligando principal de CD44, una glicoproteína expresada en las células de los mamíferos que interviene en procesos de señalización celular. Este ligando se encuentra incrementado en infecciones virales. Su unión al AH produce la activación y el reclutamiento de los linfocitos<sup>2</sup>.

Algunos autores han sugerido también que las respuestas inflamatorias sistémicas, como las producidas por cuadros gripales, pueden favorecer la degradación de los rellenos dérmicos debido a la producción de radicales libres, dando lugar a fragmentos de AH de BPM que actúan como ligandos de CD44. Además, el aumento de AH de BPM origina un reclutamiento linfocitario al lugar del relleno donde más alta es la concentración de AH.

Por tanto, aunque el proceso de sensibilización no está aclarado completamente<sup>3</sup>, parece que la propia presencia de los rellenos constituye un factor de riesgo para el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad en presencia de una infección sistémica y esta parece ser la causa del edema de los rellenos de AH tras la infección por SARS-CoV-2<sup>2</sup>.

Actualmente las modificaciones en las moléculas de AH para conseguir más durabilidad de los rellenos, suponen mayor presencia de impurezas, que asocian mayor aumento de las reacciones de hipersensibilidad<sup>13</sup>. Esto se ha documentado también en el AH empleado en otras técnicas médicas<sup>19</sup>.

La incapacidad de que se produzca una fagocitosis total de los fragmentos de AH, junto con la formación de *biofilm* y la activación de las células T que ocurren frecuentemente tras los bioimplantes, puede originar formación de granulomas y fibrosis. La alta expresión de ACE2 en la piel tiene un papel esencial para mantener una inmunidad adecuada. La alteración en la ACE libre producida por el virus, aumenta la cantidad de ATII y el desarrollo de la respuesta proinflamatoria también a nivel dérmico<sup>19</sup>.

Como se ha comentado previamente, los niveles de ACE2 son elevados en los fibroblastos y los queratinocitos, siendo

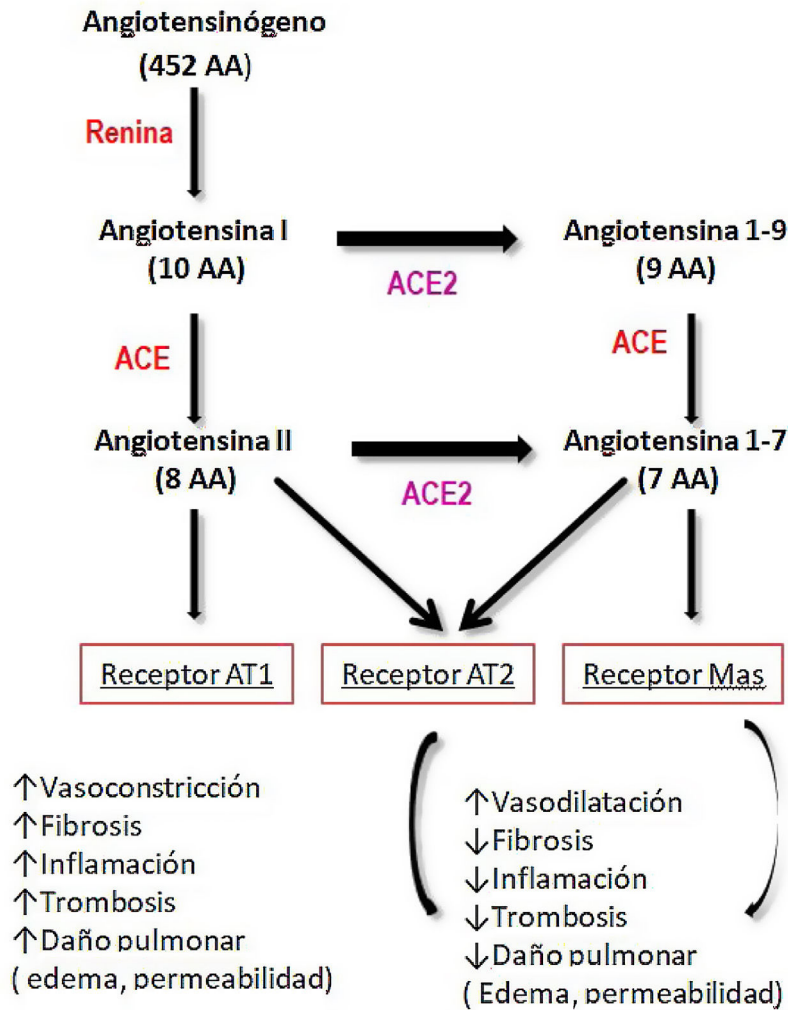


Figura 1 Vías de metabolización de angiotensina<sup>16</sup>.  
Modificado de: Verdecchia, et al. Eur J Intern Med. 2020.

especialmente abundantes en el endotelio de la dermis media y profunda y en la microvascularización subcutánea. Es sabido que los rellenos de AH estimulan la angiogénesis, por lo que es posible que los niveles de ACE2 estén aumentados alrededor de las zonas donde se han realizado rellenos de forma puntual o crónica, aumentándose las posibilidades de presentar reacciones tardías tras la infección aguda por SARS-CoV-2 o tras la vacunación<sup>11</sup>.

La COVID también produce la activación del complemento especialmente en el tejido graso subcutáneo, causando alteraciones en la microvasculatura, denudación del endotelio celular, reduplicación de la membrana basal y microtrombosis<sup>20</sup>.

Las características individuales también influyen en el desarrollo de RIT. La combinación de los haplotipos HLA-B\*08 y DR1\*03 han demostrado un cuádruple aumento de la probabilidad de aparición de eventos adversos tardíos tras los rellenos dérmicos<sup>5,19,21</sup>.

Las RIT se suelen manifestar como edema, alteraciones en la coloración de la piel (fundamentalmente eritema), induración del tejido o nódulos que pueden ser dolorosos<sup>7,15,22</sup>.

Según el estudio realizado por la Sociedad Internacional de Dermatología y Cirugía Estética, el 15% de los pacientes presentaron tumefacción de los rellenos<sup>13</sup>. Munavalli et al. fueron los primeros autores en describir alteraciones de los rellenos faciales en los pacientes en contacto con COVID o vacunados en enero de 2021. Las pacientes presentaron sensación de quemazón e hinchazón en las zonas con rellenos de AH, así como edema facial, eritema y aumento de la sensibilidad. Algunas describieron una mejoría transitoria durante un par de días, pero con el desarrollo posterior de un mayor enrojecimiento y nódulos indurados que, en ocasiones, evolucionaron a edema intermitente. Las pacientes progresaron favorablemente, aunque requirieron tratamiento médico con corticoides, antibiótico, hialuronidasa y en uno de los casos se empleó lisinopril<sup>11</sup>.

Tras el inicio de las campañas de inmunización se comenzaron a comunicar reacciones inflamatorias asociadas a la vacunación con Pfizer BioNTech (BNT162b2) y Moderna (mRNA-1273)<sup>14,23</sup>. Respecto a los casos recogidos durante los ensayos clínicos, se describieron 414 reacciones en los individuos vacunados desde diciembre 2020 a febrero 2021<sup>14</sup>. La sintomatología apareció entre las 12 y las 24 horas

290 postvacunación. Estas reacciones fundamentalmente consis- 351  
291 tieron en erupciones vesiculares, urticariformes, maculares 352  
292 y papulares, o hinchazón de los rellenos dérmicos faciales 353  
293 (nueve casos), pernios o sabañones (ocho casos), varicela 354  
294 zoster (10 casos), herpes simple (cuatro casos) y cuatro 355  
295 erupciones inespecíficas en lactantes de madres vacunadas. 356  
296 Las reacciones fueron generalmente menores<sup>14</sup>. 357

297 Los autores atribuyeron las reacciones a hipersensibili- 358  
298 dad retardada, mediada por linfocitos T, y se asociaron a la 359  
299 presencia de excipientes como neomicina, timersol o polie- 360  
300 tilenglicol, por lo que no se consideraron contraindicaciones 361  
301 para continuar la vacunación con dosis posteriores<sup>14</sup> y a la 362  
302 estimulación de la hipersensibilidad por un desencadenante 363  
303 inmunológico, ya descrito previamente tras enfermedades 364  
304 víricas y vacunación gripal<sup>14,23</sup>. Respecto a este estudio, 365  
305 los autores recogen entre sus limitaciones un seguimiento 366  
306 incompleto y un sesgo de información debido a la tendencia 367  
307 a comunicar fundamentalmente reacciones graves<sup>14</sup>. 368

308 La FDA reconoció el edema de rellenos faciales como 369  
309 un efecto colateral de aparición en aquellos pacientes que 370  
310 habían recibido previamente rellenos dérmicos. Fue recono- 371  
311 cido como un efecto grave pese a que los tres casos descritos 372  
312 durante la fase III del ensayo de Moderna, y se resolvieron 373  
313 tras tratamiento con corticoides y antihistamínicos<sup>12,23</sup>. La 374  
314 FDA estableció que la alteración en los rellenos puede ser 375  
315 causada por la respuesta inflamatoria debida a la interac- 376  
316 ción entre la respuesta inmune provocada tras la vacunación 377  
317 y el RD<sup>12</sup>. En este registro no se identificaron complica- 378  
318 ciones posteriores ni secuelas y los pacientes respondieron 379  
319 de forma adecuada a corticoides tópicos, antihistamínicos 380  
320 y analgésicos. Se precisaron antibióticos de forma puntual 381  
321 si se consideró que el paciente estaba desarrollando una 382  
322 celulitis. 383

323 Aunque el tratamiento fue siempre individualizado, la 384  
324 mayoría de los casos se trataron inicialmente con metil- 385  
325 prednisolona a 1 mg/kg entre ocho y 14 días, antibiótico 386  
326 (doxicilina fundamentalmente, aunque se describen trata- 387  
327 mientos con trimetoprim-sulfametoxazol), en pautas de 388  
328 entre una y dos semanas y hialuronidasa, precisando dosis 389  
329 repetidas en ocasiones debido al aumento del edema tras 390  
330 la primera inyección. Además, en los casos con una peor 391  
331 respuesta, se añadió 5-fluoracilo, corticoides en pautas lar- 392  
332 gas y antihistamínicos<sup>11,12</sup>, aunque estos tienen un valor 393  
333 limitado<sup>8</sup>. Los corticoides orales constituyen la terapia ini- 394  
334 cial para las RIT secundarias a la vacunación<sup>19</sup>. 395

335 Es importante reseñar que previo al tratamiento con hia- 396  
336 luronidasa se recomienda la realización de una prueba de 397  
337 sensibilización con 0,1 mL<sup>8</sup>. 398

338 Las recidivas en las inflamaciones fueron frecuentes y se 399  
339 indica que los pacientes deben ser avisados de ello<sup>8</sup>. Algunos 400  
340 pacientes pueden presentar RIT en los rellenos por COVID- 401  
341 19 incluso aunque no presenten la sintomatología sistémica 402  
342 propia de este<sup>22</sup>. 403

343 Munavalli et al. describen también el empleo exitoso 404  
344 de lisinopril oral a bajas dosis (5 mg), con desaparición 405  
345 del edema entre 24 y 48 horas<sup>11,24,25</sup>. El lisinopril se ha 406  
346 descrito como beneficioso para reducir las RIT producidas 407  
347 por la vacunación, y se ha propuesto como una medicación 408  
348 para administrar previa a la inmunización en pacientes con 409  
349 antecedentes de RIT tras rellenos con AH o que hayan pre- 410  
350 sentado alteraciones de los rellenos con la primera dosis de 411

la vacuna<sup>19</sup>. Su beneficio se explica porque al bloquear la 351  
512 producción de ACE I, se disminuye la producción de ATII y 352  
513 se reduce el sustrato para ACE2, compensando así la acción 353  
514 que ejerce la COVID. Además, lisinopril, al tener un inicio de 354  
515 acción rápido, disminuye la secreción de aldosterona por la 355  
516 corteza adrenal, lo que aumenta la excreción de sodio y, 356  
517 por lo tanto, la pérdida de agua. Como consecuencia, existe 357  
518 una rápida resolución del edema facial asociado a las RIT<sup>25</sup>. 358  
519 Sin embargo, actualmente no existen estudios que prueben 359  
520 su beneficio<sup>19,25</sup>. 360

521 Lowe et al. describieron algunos casos de formación de 361  
522 granulomas en pacientes que recibieron interferón (citocinas) 362  
523 en este contexto, el granuloma puede ser originado 363  
524 por la tormenta de citocinas originada por SARS-CoV-2<sup>22</sup>. 364  
525 Previo a la pandemia se reportaron tasas de complicaciones 365  
526 inmunológicas en los rellenos entre 0,8 y 0,9%<sup>22</sup>. 366

527 Las RIT asociadas al SARS-CoV-2 generalmente son auto- 367  
528 resolutorias en días o semanas<sup>8,22</sup>. En nódulos menores de 0,5 368  
529 cm sin dolor, la recomendación es vigilancia. En los de mayor 369  
530 tamaño, sin mejoría o dolorosos con edema y eritema, sí 370  
531 se recomienda tratamiento. Suelen ser de naturaleza infla- 371  
532 matoria, pero hay que descartar un proceso infeccioso que 372  
533 pueda ser provocado por *biofilms* y microorganismos atí- 373  
534 picos. Si el nódulo fluctúa hay que realizar cultivos para 374  
535 bacterias aeróbicas y anaeróbicas, micobacterias y hongos<sup>8</sup>. 375

536 Ghasemi et al. describen en su documento varios casos 376  
537 similares: un paciente tuvo síntomas tras realizarse el 377  
538 relleno dos días después de la vacunación con Moderna<sup>12</sup>. En 378  
539 los casos de pacientes que tuvieron PCR positiva para COVID, 379  
540 la sintomatología fue más tardía, dos semanas posteriores. 380  
541 La resolución de los nódulos se produjo en seis semanas<sup>11</sup>. 381

542 Michon reporta también en una publicación de junio del 382  
543 2021 dos casos de RIT tras vacunación con Pfizer. La pri- 383  
544 mera paciente presentó enrojecimiento e hinchazón en la 384  
545 zona de la ojera donde había recibido un relleno con AH 385  
546 seis meses antes sin incidencias. Desarrolló también sínto- 386  
547 mas gripales como cansancio, cefalea, mialgias y anorexia 387  
548 que se solucionaron los días posteriores. El evento se resol- 388  
549 vió espontáneamente el quinto día<sup>8</sup>. La segunda paciente 389  
550 recibió la primera dosis de Pfizer nueve meses tras la reali- 390  
551 zación de un *total face*. Unos días después de la vacunación, 391  
552 presentó enrojecimiento e hinchazón facial intermitente 392  
553 que duraba aproximadamente un día, de localización prin- 393  
554 cipal en las mejillas e infraorbitaria. Tres semanas después 394  
555 presentó un empeoramiento en la zona de la ojera con hin- 395  
556 chazón, pero sin eritemas ni nódulos. Se realizó tratamiento 396  
557 con hialuronidasa, presentando la paciente resolución com- 397  
558 pleta del cuadro<sup>8</sup>. 398

559 Aunque no es el objeto de esta revisión, cabe desta- 399  
560 car que también se han descrito alteraciones en implantes 400  
561 mamarios tras la vacunación con Pfizer, Astra Zeneca y 401  
562 Janssen<sup>26</sup>. La mayoría de los casos presentaron una evolu- 402  
563 ción óptima con tratamiento analgésico y antiinflamatorio, 403  
564 aunque uno de ellos desarrolló una infección que precisó 404  
565 lavado quirúrgico y retirada de la prótesis<sup>26</sup>. Restifo reportó 405  
566 un caso de contractura capsular de una prótesis mamaria en 406  
567 una paciente 20 días después de la segunda dosis de Pfizer<sup>27</sup>. 407

568 Parece que la duración de las RIT secundarias a COVID 408  
569 están relacionadas con la cantidad de relleno inicial, con la 409  
570 técnica (bolos /no bolos), y con la duración del relleno<sup>25</sup>. 410  
571 Además, varias citocinas inflamatorias originadas por la 411

COVID-19 son potentes inductoras del metabolismo del AH<sup>28</sup>. En el síndrome de distrés respiratorio está bien establecida la existencia de una alteración en la síntesis y en los depósitos de AH<sup>28</sup>. La despolimerización de AH presente en las células epiteliales de la vía aérea inicia la cascada inflamatoria que lleva a la producción de citocinas<sup>29</sup>. Además, las citocinas proinflamatorias estimulan la exudación del AH en la propia vía aérea<sup>29</sup>. Por lo tanto, está claramente reportado que el SARS-CoV-2 interactúa con el AH, modificándolo.

Aunque el marzo del 2020 se publicaron guías para los rellenos dérmicos, la situación de pandemia las ha modificado en cierta medida. El empleo de asepsia estricta y la profilaxis ante situaciones de riesgo infeccioso son la clave para la seguridad del paciente durante estos tratamientos. Mientras continuemos en pandemia, sin duda lo ideal sería la realización de test serológicos que determinen la inmunidad<sup>21</sup>.

Goodman et al. propusieron un modelo de manejo en la consulta de Medicina estética en situación de pandemia que consta de 7 puntos: a) Cuestionario de salud para el paciente, con preguntas de *screening* y de contactos de riesgo. b) Uso de telemedicina siempre que sea posible. c) Identificar los pacientes de riesgo para desarrollar COVID grave (fumadores, diabéticos, obesos, añosos o con otras comorbilidades), intentando posponer el tratamiento estético hasta que haya disminuido el riesgo. d) Evitar los tratamientos combinados, ya que requieren mayor tiempo e implican mayor riesgo, así como considerar realizarlos de forma escalonada. e) Mantener las medidas de distanciamiento social y desinfección periódica de la sala de espera. f) Toma de temperatura sin contacto. g) Incidir en la importancia del lavado de manos los días posteriores al tratamiento, ya que los pacientes frecuentemente se tocan las zonas faciales infiltradas. h) Uso adecuado de equipos de protección personal. i) Si el riesgo de transmisión es alto, habrá que valorar diferir el tratamiento hasta que el riesgo disminuya<sup>21</sup>.

Además de estos principios, los autores insisten en que siempre es necesario tener hialuronidasa preparada en caso de que el paciente presentara signos de oclusión vascular. La piel debería ser desinfectada con alcohol o povidona iodada preferiblemente. La presión de inyección debe ser la mínima necesaria, e inyectar lentamente, masajeando posteriormente para asegurar la distribución homogénea del relleno<sup>21</sup>.

Se recomienda esperar al menos tres semanas desde la vacunación con COVID-19 para realizar rellenos, a fin de evitar el pico de respuesta inmune que es a los 21 días<sup>8</sup>.

En conclusión, la verdadera etiología de las reacciones inmunológicas tardías que aparecen con relación a los rellenos de AH y a la infección por SARS-CoV-2 o a los anticuerpos generados tras la vacunación, permanece sin dilucidar. Las reacciones inmunológicas tardías secundarias a la vacunación son autolimitadas y menores, por lo que la posibilidad de complicaciones de los rellenos faciales en ningún caso debe desalentar a la vacunación. Se recomienda esperar al menos tres semanas desde la vacunación con COVID-19 para realizar rellenos y así evitar el pico de respuesta inmune producida a los 21 días. Se recomienda evitar rellenos en pacientes con combinación de HLA B\*08 y DRB1\*03 conocida. En la entrevista con diversos médicos estéticos se ha recogido su inquietud por el aumento de RIT, que previamente

a la COVID no se producían. Su sensación subjetiva es que estas se deben a la vacunación o a la propia enfermedad. Como estas reacciones no precisan tratamiento o se solucionan con corticoides a bajas dosis, la mayoría de los casos no se reportan, por lo que no existen registros fiables. Resaltamos la importancia de la selección adecuada del paciente y su seguimiento posterior, y de que los procedimientos estéticos sean realizados por médicos con formación adecuada capaces de diagnosticar y tratar las posibles complicaciones. El paciente debe ser consciente de los riesgos al realizarlos por profesionales no cualificados.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias no citadas

9,10.

## Bibliografía

- Owczarczyk-Saczonek A, Zdanowska N, Wygonowska E, Placek W. The Immunogenicity of Hyaluronic Fillers and Its Consequences. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:921-34.
- Rowland-Warmann MJ. Hypersensitivity reaction to Hyaluronic Acid Dermal filler following novel Coronavirus infection – a case report. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20:1557-62.
- Sadeghpour M, Quatrano NA, Bonati LM, Arndt KA, Dover JS, Kaminer MS. Delayed-Onset Nodules to Differentially Cross-linked Hyaluronic Acids: Comparative Incidence and Risk Assessment. *Dermatol Surg*. 2019;45:1085-94.
- <https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2020/12/Global-Survey-2019.pdf>
- Decates TS, Velthuis PJ, Schelke LW, Lardy N, Palou E, Schwartz S, et al. Increased risk of late-onset, immune-mediated, adverse reactions related to dermal fillers in patients bearing HLA-B\*08 and DRB1\*03 haplotypes. *Dermatol Ther*. 2021;34:1-6.
- Friedman PM, Mafong EA, Kauvar ANB, Geronemus RG. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg*. 2002;28:491-4.
- Artzi O, Cohen JL, Dover JS, Suwanchinda A, Pavicic T, Landau M, et al. Delayed inflammatory reactions to hyaluronic acid fillers: A literature review and proposed treatment algorithm. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2020;13:371-8.
- Michon A. Hyaluronic acid soft tissue filler delayed inflammatory reaction following COVID-19 vaccination – A case report. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20:2684-90.
- [consultado 18 Ago 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>.
- Lechien JR, Estomba CMC, Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild - to - moderate forms of the coronavirus disease (COVID - 19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277:2251-61, <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
- Munavalli GG, Guthridge R, Knutsen-Larson S, Brodsky A, Matthew E, Landau M. COVID-19/SARS-CoV-2 virus spike protein-related delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid dermal fillers: a challenging clinical conundrum in diagnosis and treatment. *Arch Dermatol Res*. 2021;314:1-15.
- Ghasemi S, Dashti M. Fight against covid-19 with mrna vaccines and interaction with dermal fillers. *Clin Exp Vaccine Res*. 2021;10:151-3.

- 532 13. Gotkin R, Gout U, Sattler S, Piansay-Soriano ME, Wanitphak-  
533 deedecha R, Ghannam S, et al. Global Recommendations on  
534 COVID-19 Vaccines and Soft Tissue Filler Reactions: A Survey-  
535 Based Investigation in Cooperation With the International  
536 Society for Dermatologic and Aesthetic Surgery (ISDS). *J Drugs*  
537 *Dermatol.* 2021;20:374-8.
- 538 14. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa  
539 D, Tyagi A, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna  
540 and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414  
541 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2020;85:46-55.
- 542 15. Weitgasser L, Mahrhofer M, Schoeller T. Potential immune  
543 response to breast implants after immunization with  
544 COVID-19 vaccines. *Breast [Internet].* 2021;59:76-8,  
545 <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2021.06.002>.
- 546 16. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal  
547 link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J*  
548 *Intern Med.* 2020;76:14-20.
- 549 17. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of  
550 angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care.*  
551 2020;24:1-10.
- 552 18. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L,  
553 et al. Brain Behavior, and Immunity Nervous system invol-  
554 vement after infection with COVID-19 and other coronavi-  
555 ruses. *Brain Behav Immun.* 2020:1-5, [http://dx.doi.org/10](http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031)  
556 [.1016/j.bbi.2020.03.031](http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031).
- 557 19. Heydenrych I, de Bouille K, Kapoor KM, Bertossi D. The 10-Point  
558 Plan 2021: Updated concepts for improved procedural safety  
559 during Facial Filler Treatments. *Clinical. Clin Cosmet Investig*  
560 *Dermatol.* 2021;14:779-814.
- 561 20. Magro CM, Mulvey JJ, Laurence J, Seshan S, Crowson AN, Dan-  
562 nenberg AJ, et al. Docked severe acute respiratory syndrome  
563 coronavirus 2 proteins within the cutaneous and subcutaneous  
564 microvasculature and their role in the pathogenesis of severe  
565 coronavirus disease 2019. *Hum Pathol.* 2020;106:106-16.
- 566 21. Goodman GJ, Liew S, Callan P, Hart S, Somia N, Sullivan J,  
567 et al. Re Facial aesthetic injections in clinical practice: Pre-  
568 treatment and post-treatment consensus recommendations to  
569 minimise adverse outcome Region-specific changes in line with  
the Covid-19 pandemic. *Australas J Dermatol.* 2020;61:362-6.
22. Naouri M, Dahan S, Le Pillouer Prost A, Coutant-Foulc P, Raim-  
570 bault C, Cucurella F, et al. Good tolerance of hyaluronic acid  
571 injections during the period of the COVID-19 pandemic: obser-  
572 ving a cohort of 1093 patients in a prospective, observational  
573 real-life study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:e432-3.  
574
23. Avram M, Bertucci V, Cox SE, Mariwalla K. American Society  
575 for Dermatologic Surgery Guidance Regarding SARS-CoV-2 mRNA  
576 Vaccine Side Effects in Dermal Filler Patients Based on informa-  
577 tion available as of 28 December 2020 Authors: Derek Jones,  
578 MD. *Soft Tissue Fillers Guideline Task Force Chair.* 2020:1-3.  
579
24. Sloan B. July 2021: Lisinopril for delayed inflammatory  
580 responses to hyaluronic acid fillers after COVID-19 vaccina-  
581 tions. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85:34, [http://dx.doi.org/](http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2021.04.073)  
582 [10.1016/j.jaad.2021.04.073](http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2021.04.073).
25. Munavalli GG, Knutsen-Larson S, Lupo MP, Geronemus  
584 RG. Oral angiotensin-converting enzyme inhibitors for  
585 treatment of delayed inflammatory reaction to dermal  
586 hyaluronic acid fillers following COVID-19 vaccination-a  
587 model for inhibition of angiotensin II-induced cutaneous  
588 inflammation. *JAAD Case Reports [Internet].* 2021;10:63-8,  
589 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdc.2021.02.018>.
26. Shalmon D, Cohen JL, Landau M, Verner I, Sprecher E, Artzi O.  
591 Management patterns of delayed inflammatory reactions to hya-  
592 luronic acid dermal fillers: An online survey in Israel. *Clinical.*  
593 *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020;13:345-9.
27. Restifo RJ. A Case Report of Capsular Contracture Immediately  
595 Following COVID-19 Vaccination. *Aesthet Surg J Open Forum.*  
596 2021;3:1-5.
28. Andonegui-elguera S, Taniguchi-ponciano K, Gonzalez-bonilla  
598 CR, Torres J, Mayani H, Herrera A, et al. Molecular Alterations  
599 Prompted by SARS-CoV-2 Infection: Induction of Hyaluronan.  
600 Glycosaminoglycan and Mucopolysaccharide Metabolism. *Arch*  
601 *Med Res.* 2020;51:645-53.  
602
29. Zhang X, Wu L, Kong X, Zheng B, Zhang Z, He Z. Regulation of  
603 the expression of proinflammatory cytokines induced by SARS-  
604 CoV-2. *World J Clin Cases.* 2021;9:1513-24.  
605