

“ÁCIDO HIALURÓNICO: ¿RELLENARÁ EL SIGLO XXI?”

INTRODUCCIÓN:

De sobra es conocido que, con la edad, van ocurriendo cambios evidentes en la piel, tales como: adelgazamiento, atrofia, arrugas finas, despigmentación y pérdida de la elasticidad normal.

A nivel histológico, van apareciendo cambios a nivel de:

a) EPIDERMIS:

- Atrofia o adelgazamiento de la misma, por disminución en la proliferación epidérmica, con disminución de la proliferación de queratinocitos, fibroblastos y melanocitos.
- Aplanamiento de la unión dermoepidérmica, lo cual se traduce en una menor resistencia a las tensiones y mayor susceptibilidad al trauma.
- Disminución de cerca de un 50% de melanocitos en la piel envejecida, disminuyendo por tanto, la protección sobre la acción deletérea de las radiaciones ultravioletas y sobre la acción de los radicales libres.
- Disminución y alteraciones morfológicas de las células de Langerhans (macrófagos intraepidérmicos presentadores de antígenos a los linfocitos T), disminuyendo la vigilancia inmunológica de la piel y contribuyendo a una mayor susceptibilidad a las infecciones y a ciertos tipos de neoplasias.

b) DERMIS:

- Disminución de su grosor, por cambios en el conjunto de las fibras colágenas, elásticas y de la sustancia fundamental, todas ellas producidas por los fibroblastos.
- Disminución marcada de los proteoglicanos y glicosaminoglicanos (compuestos sintetizados por los fibroblastos, que histológicamente conforman la sustancia fundamental de la dermis y cuyo déficit marcado, es el responsable de la pérdida de turgencia de la piel, dando una piel de aspecto seco y rugoso, y de la pérdida de amortiguación contra presiones externas, ya que su mayor función es la retención hídrica, llegando a retener hasta 1000 veces su peso en agua).
- Disminución de la microcirculación (más marcado en vénulas postcapilares).

Por todo ello, todos estos cambios son más evidentes con la menopausia y menos acusados, si se utiliza una terapia sustitutiva hormonal. La piel es el órgano blanco mayor de los estrógenos. El estradiol es captado por receptores nucleares a nivel de la epidermis, de los melanocitos, de los folículos pilosebáceos, de los fibroblastos y de las células endoteliales. Su acción es muy manifiesta a nivel de la dermis donde produce un aumento en el contenido de mucopolisacáridos, una disminución de la degradación del colágeno y un aumento en la polimerización de sus cadenas peptídicas lo cual conduce a un mayor contenido, siendo también conocida su acción proliferativa sobre la vascularización dérmica.

COMPONENTES DEL TEJIDO CONJUNTIVO: “ EL ÁCIDO HIALURÓNICO”

Los tejidos conjuntivos, derivados del mesénquima, constituyen una familia de tejidos que se caracterizan porque sus células están inmersas en un abundante material intercelular, llamado matriz extracelular. En ellos, existen: células, fibras y sustancia fundamental. En la dermis superficial, predomina el tejido conjuntivo laxo y en la dermis profunda los tejidos conjuntivos fibrosos densos (formados por láminas con una gran resistencia a la tracción) no orientados (los fascículos de fibras colágenas se hallan dirigidos en todos los sentidos sin organización precisa).

Existen 2 variedades de células conjuntivas:

- células estables, las que se originan en el mismo tejido y que sintetizan los diversos componentes de la matriz extracelular que las rodea.
- población de células migratorias, originadas en otros territorios del organismo y que llegan a habitar transitoriamente en el tejido conjuntivo.

La matriz extracelular es una red organizada, formada por el ensamblaje de una variedad de polisacáridos y de proteínas secretadas por las células estables, que determina las propiedades físicas de cada una de las variedades de tejido conjuntivo.

Las células propias del tejido conjuntivo, también llamadas estables o de sostén, su principal rol, es producir la matriz intercelular propia de cada tipo de tejido conjuntivo. Ellas se forman a partir de células mesenquimatosas localizadas en los sitios del organismo en que van a formar al tejido conjuntivo. Estas células se caracterizan por encontrarse en proceso de activa diferenciación para sintetizar la matriz extracelular que caracteriza al tipo de tejido conjuntivo que corresponda. En el caso de los fibroblastos, producen los tejidos conjuntivos fibrosos cuya matriz extracelular está constituida por fibras colágenas y fibras elásticas, asociadas a glicosaminoglicanos, proteoglicanos y glicoproteínas.

En la matriz extracelular, el análisis microscópico de la estructura del material intercelular, muestra elementos fibrilares bien estructurados llamados fibras conjuntivas, que pueden ser colágenas, reticulares o elásticas; éstas últimas, se estiran fácilmente y recuperan su longitud original cuando la fuerza deformante ha desaparecido.

El principal componente de las fibras elásticas es la elastina, material proteico muy insoluble. Se caracteriza por un alto contenido en aminoácidos apolares como prolina y valina y tiene un alto contenido en aminoácidos no cargados como la glicina. Contiene además dos aminoácidos exclusivos: desmosina e isodesmosina.

La elastina se forma por las interacciones entre moléculas solubles de tropoelastina, proteína de unos 70.000 de PM que contiene el aminoácido lisina y carece del aminoácido desmosina. La interacción entre las lisinas de 4 moléculas de tropoelastina (catalizada por la enzima lisiloxidasa, en presencia de cobre) pueden dar origen a la desmosina y unir en puntos específicos a estas hebras polipeptídicas, ricas en aminoácidos hidrofóbicos.

Se ha propuesto que en estado de reposo, la hebra polipeptídica rica en aminoácidos apolares, se encuentra plegada sobre sí misma y que al tensionar la fibra elástica se induce el estiramiento de esta zona en cada una de las hebras polipeptídicas, que son obligadas a ponerse paralelas entre sí, enfrentándose al medio acuoso extracelular, permaneciendo unidas sólo a nivel de las desmosinas. Al desaparecer la fuerza deformante, cada una de estas zonas de las hebras polipeptídicas recuperan su conformación plegada en forma espontánea y la fibra elástica recupera su longitud inicial.

Las microfibrillas tienen como principal componente una glicoproteína llamada fibrilina, rica en aminoácidos hidrofílicos y que contiene residuos de cistina los cuales pueden formar puentes disulfuro, estabilizando la estructura de las microfibrillas. En las fibras elásticas juegan un rol estructural, formando una especie de vaina alrededor de la elastina, permitiendo así la formación de estructuras fibrilares elásticas. En ausencia de microfibrillas la elastina se deposita formando láminas elásticas, como ocurre por ejemplo en la pared de las arterias.

Las fibrillas colágenas, forman estructuras que se caracterizan por su gran resistencia a las fuerzas de tracción, y el modo en que ellas se asocian entre sí, varía de un tejido conjuntivo a otro. Ellas son el principal componente de: las fibras colágenas de los tejidos conjuntivos fibrosos, las fibras reticulares, las laminillas colágenas del hueso.

Cada fibrilla colágena está formada por la asociación de moléculas de colágeno, las cuales se asocian formando polímeros. Las moléculas del colágeno, son largas y rectas (300 x 1,5 nm), formadas por la asociación en una estructura helicoidal de 3 cadenas polipeptídicas, las cadenas alpha. Cada cadena alpha, contiene unos 100 aminoácidos ordenados como una hélice hacia la izquierda, con 3 aminoácidos por vuelta, correspondiendo siempre glicina al tercer residuo, de manera que cada cadena alpha está compuesta por una serie de secuencias de la tripleta -Gly-X-Y-, en la cual X ó Y corresponden con gran frecuencia a prolina o hidroxiprolina respectivamente. Existen más de 25 tipos distintos de cadenas alpha codificadas por genes diferentes, cuya asociación forma unos 15 tipos distintos de moléculas de colágeno. Las moléculas de colágeno de tipo I, II y III, son capaces de interactuar entre sí, asociándose lateralmente en forma estable por uniones covalentes entre residuos de lisina.

La sustancia fundamental, corresponde a la matriz traslúcida que rodea a células y fibras conjuntivas y que no presenta una organización estructural visible al microscopio de luz. Este componente constituye un gel semisólido, bioquímicamente complejo y altamente hidratado. Las principales macromoléculas que forman la sustancia fundamental corresponden a polisacáridos de la clase de los glicosaminoglicanos, que pueden existir como tales o pueden unirse covalentemente a proteínas, formando macromoléculas más complejas llamadas proteoglicanos.

Los glicosaminoglicanos son largas cadenas de polisacáridos no ramificadas formadas por la repetición sucesiva de la unidad de disacáridos formadas por: ácido urónico y hexosamina acetilada, la cual puede estar sulfatada. El ácido hialurónico (hialuronato o hialuronano) es un glicosaminoglicano no sulfatado formado por una secuencia de 25.000 unidades sucesivas de ácido D-glucourónico- N-acetilglucosamina. Por su riqueza en grupos ácidos está cargado negativamente y tiende a atraer cationes como el Na⁺ que, al ser osmóticamente activos, atraen agua disponiéndose cada molécula de hialuronato como un ovillo laxamente plegado y altamente hidratado, que ocupa un volumen importante del espacio intercelular.

Los glicosaminoglicanos sulfatados no existen en general en forma libre sino asociados a proteínas. Los principales de ellos son:

- Condroitín sulfato y dermatán sulfato, que se caracterizan por estar formados por una secuencia de 70 a 200 unidades sucesivas de N-acetil-galactosamina sulfatada y ácido D-glucourónico o L-idurónico.
- Heparán sulfato, formado por una secuencia de 20 a 100 unidades sucesivas de N-acetil-glucosamina sulfatada y ácido glucourónico o L-idurónico.
- keratán sulfato formado por la secuencia un número variable de unidades de D-galactosa y N-acetyl glucosamina sulfatada.

El análisis de la composición molecular del espacio intercelular demuestra que las tres principales clases de macromoléculas extracelulares son:

1. cadenas de polisacáridos de la clase de los glicosaminoglicanos, que pueden unirse covalentemente a proteínas, formando macromoléculas más complejas llamadas proteoglicanos. Estas moléculas forman el gel altamente hidratado que constituye la sustancia fundamental en la cuál están embebidas las células y fibras conjuntivas. La fase acuosa del gel de polisacáridos permite una rápida difusión de nutrientes, metabolitos y hormonas entre la sangre y las células tisulares
2. proteínas fibrosas que se organizan para formar estructuras bien definidas de la matriz extracelular como son las fibrillas colágenas, la lámina densa de las láminas basales y las fibras elásticas.
3. glicoproteínas de adhesión como fibronectina que asocian entre sí a células, fibras y proteoglicanos del tejido conjuntivo y como la laminina, que asocia la lámina basal a las células que están rodeadas por ella.

Los proteoglicanos son macromoléculas formadas por una proteína central, a lo largo de la cual se asocian, por su extremo terminal, numerosas moléculas de glicosaminoglicanos sulfatados, existiendo una enorme variedad de proteoglicanos, dependiendo del tipo y largo de la proteína central y del tipo, número y longitud de los glicosaminoglicanos asociados a ella. El proteoglicano decorina, que recubre la superficie de las fibrillas colágenas, contiene 1 molécula ya sea de condroitin o de dermatansulfato, mientras que el proteoglicano aggrecan que es uno de los principales componentes de la matriz extracelular del cartílago presenta alrededor de 100 moléculas de condritinsulfato y 30 moléculas de keratansulfato unidas a una proteína central de más de 3000 aminoácidos. Existe además la posibilidad de que la sustancia fundamental se organice en agregados moleculares aún mayores, ya que los proteoglicanos pueden asociarse por uno de los extremos de la molécula de proteína central a lo largo del ácido hialurónico, por medio de proteínas globulares de unión, formándose así la posibilidad de estabilizar la estructura de la sustancia fundamental, la cuál podrá adoptar la consistencia de un gel relativamente fluido como es el caso de los tejidos conjuntivos laxos, o de un gel prácticamente sólido como en el caso del cartílago hialino. La mayoría de las funciones estructurales de los proteoglicanos se relacionan con sus características moleculares: interactúan con cationes y agua, tendiendo a inmovilizarlos, resistiendo muy bien las fuerzas de compresión. El líquido que los rodea constituye el líquido tisular y a través de él fluyen los metabolitos y difunden los gases respiratorios.

La dermis está formada por un tejido conjuntivo denso desordenado, cuyas fibras colágenas forman una red tridimensional, lo que le otorga resistencia en todas las direcciones. Asociada a esta red colágena existen fibras elásticas. Entre las fibras colágenas y elásticas se ubican las células, principalmente fibroblastos.

Los fibroblastos (o fibrositos) son células fusiformes o estrelladas que poseen largas prolongaciones citoplasmáticas. Poseen todos los orgánulos propios de una célula, aunque con un citoplasma poco evidente, observándose al microscopio óptico con claridad, tan sólo su núcleo ovoide alargado con uno o dos nucleolos. Son los sintetizadores de los elementos glicoproteicos de la sustancia fundamental y de las fibras del tejido conjuntivo.

Como se ha mencionado anteriormente, las fibras del tejido conjuntivo son:

- a) Fibras colágenas: formadas en el espacio extracelular por la unión término-terminal y látero-lateral de las moléculas de tropocolágena sintetizadas y excretadas en su forma globular por los fibroblastos siguiendo los clásicos mecanismos de secreción proteica, en base a la integración de los aminoácidos glicina, hidroxiprolina y prolina. Las fibras de colágena se asocian con frecuencia en fascículos con una orientación diversa en el espacio, siendo el sustrato principal del papel de sostén mecánico que corre a cargo del tejido conjuntivo.

- b) Fibras de reticulina: secretadas por las células reticulares, conforman una red de escasa y finas fibras aparentemente anastomosadas, en el seno de la sustancia fundamental.
- c) Fibras elásticas: caracterizadas por su elasticidad y constituidas por aminoácidos secretados por los fibroblastos. Adoptan al microscopio, el aspecto de una red de finas fibras alargadas y anastomosadas con un trayecto aproximadamente rectilíneo.

La sustancia fundamental del tejido conjuntivo se halla constituida por agua y sales minerales, de glicosaminoglicanos (mucopolisacáridos) y de glicoproteínas de estructura (íntimamente asociadas a las fibras colágenas). Estas dos variedades de glicoproteínas son junto con las fibras colágenas y elásticas secretadas por los fibroblastos. La sustancia fundamental desempeña un papel muy importante en la nutrición de las células a través de los intercambios que se efectúan entre ellas y los capilares sanguíneos, que son muy abundantes en el tejido conjuntivo.

Los otros tipos de células del tejido conjuntivo son: adipocitos, macrófagos o histiocitos (contribuye al papel de defensa del tejido conjuntivo laxo junto con los plasmocitos y linfocitos), mastocitos (sintetizan y excretan a la sustancia fundamental la heparina, el ácido hialurónico y la histamina), plasmocitos, linfocitos y polinucleares eosinófilos.

NASHA:

Es el acrónimo del ácido hialurónico estabilizado de origen no animal patentado y producido por Q-MED AB (Uppsala, Suecia).

El ácido hialurónico (AH) fue aislado por primera vez en el humor vítreo de bovinos en 1934 por Karl Meyer y su ayudante John Palmer y encontrado posteriormente en todos los tejidos de los vertebrados. Por consiguiente, es un componente universal del espacio extracelular, en donde sus múltiples propiedades le permiten constituir una matriz que brinda soporte al funcionamiento normal de las células y los tejidos. Estos investigadores encontraron una sustancia que contenía dos restos de azúcar, uno de los cuales era el ácido urónico. El nombre de ácido hialurónico (o también llamado hialuronato sódico o hialuronano) proviene de hialoide (humor vítreo) + ácido urónico.

El AH es un polisacárido lineal, uniforme y no ramificado, con la misma estructura química simple en todas las especies y todos los tejidos. También es biosintetizado por algunas bacterias. Su estructura química es invariable, independiente del origen. Este hecho le convierte en un polisacárido ideal para su uso como biomaterial en medicina, siendo único, con la misma estructura química en todas las especies y tejidos, diferenciándose sólo en la longitud de la cadena molecular, o lo que es más importante, en su pureza. Las impurezas, entrañan el riesgo de producir reacciones adversas graves en el organismo humano, de ahí la importancia de conseguir la máxima pureza en la preparación de AH.

En condiciones fisiológicas, el polisacárido no está presente como ácido, sino como sal: hialuronato. El catión más abundante en los tejidos es el sodio, por lo que tanto en los tejidos como en los productos, el AH está presente generalmente como hialuronato sódico. En 1986 se le denomina también hialuronano o Natrii hyaluronas (denominación latina, según farmacopea).

Su estructura química es muy sencilla: una unidad disacárida que contiene ácido glucurónico y N-acetilglucosamina, uniéndose ambos para formar una molécula polisacárida lineal y uniforme. Estas unidades de azúcares son hidrofílicas (con afección por el agua). El agua es atraída por el AH, por lo cual éste es muy hidrosoluble. La única diferencia entre las preparaciones de AH es la longitud y el tamaño de cada una de las moléculas.

Las largas y finas cadenas de AH se enrollan y curvan conformando ovillos aleatorios extendidos, que dan lugar a cadenas entrelazadas y enredadas en forma de red molecular flexible, capaz de retener grandes cantidades de agua, al tiempo que permite el flujo de metabolitos desde y hacia las células.

El AH es un componente esencial de la matriz extracelular de todos los tejidos, estando presente a una concentración media del 0,0

2% (un cuerpo humano de 60 Kg de peso, contiene aproximadamente 12 g de AH). Aunque las mayores concentraciones de AH se encuentran en los tejidos conectivos, la mayor parte de él, el 56% (7g) se encuentra en la piel.

La biosíntesis de AH se produce por medio de un complejo enzimático situado en el seno de la membrana celular y su eliminación y degradación se lleva a cabo mediante la unión a un receptor, seguida de la degradación intracelular por enzimas lisosomiales. Este proceso es muy rápido y eficiente.

El tiempo de permanencia del AH en los tejidos, depende del peso molecular, consiguiendo el NASHA prolongar su duración en los tejidos, en base a un mínimo grado de modificación de la molécula.

Las funciones del AH son:

- Creación de volumen.
- Efectos sobre la integridad, la movilidad y la proliferación celular.
- Lubricación, morfogénesis y protección tisular.
- Embriogénesis.
- Cicatrización de heridas.

La mayor fuente de obtención de AH lo constituyen las crestas de gallo, pero no sólo en los tejidos animales existen células capaces de producir AH, como es el caso de algunas bacterias que copian las enzimas específicas que lo sintetizan. Con los modernos métodos biotecnológicos, estas bacterias pueden utilizarse para producir AH, cultivándose en un medio que contiene agua y nutrientes. Siempre y cuando se mantenga la integridad de las bacterias durante la fabricación, el AH producido contendrá cantidades insignificantes de otras biomoléculas.

El desarrollo del NASHA se basó en tres consideraciones básicas:

- AH puro.
- Modificación mediante una estabilización lo más ligera posible para obtener la forma física deseada y el tiempo de permanencia suficiente para las diversas aplicaciones clínicas.
- Un óptimo rendimiento clínico y con seguridad, prácticamente carente de efectos adversos.

El AH utilizado para la fabricación de NASHA, se biosintetiza a partir de una fuente no animal y su peso molecular es de aproximadamente 1 millón. Sus impurezas se minimizan conservando la integridad de las células productoras de AH, para lo cual se aísla el producto, quedando minimizada la presencia de componentes potencialmente nocivos, como virus, proteínas y endotoxinas en general, y los de origen animal en particular. La fabricación por Q-MED, incluye la estabilización del AH para formar el NASHA. El material estabilizado resulta en un gel que puede adoptar cualquier forma, produciéndose esferas de distintos tamaños para adaptarlas a distintos tipos de tejidos. Los productos se esterilizan con vapor para lograr la máxima seguridad. La estabilización es fundamental para mejorar las condiciones de conservación y ampliar el tiempo de validez y permanencia, éste último, desde unos pocos días hasta muchos meses tras la inyección.

La biocompatibilidad del NASHA o capacidad del mismo para desempeñar su función con una respuesta adecuada del receptor en una aplicación concreta, está relacionada con la cantidad y el tipo de impurezas que contenga, demostrándose que:

- Es altamente biocompatible.
- No es cito- ni genotóxico.
- No produce ningún efecto secundario agudo, subagudo o crónico.
- No ocasiona ninguna reacción de hipersensibilidad.

El tiempo de permanencia del AH puede prolongarse ligeramente aumentando el tamaño molecular o su concentración. La eliminación se lleva a cabo fundamentalmente por paso a la circulación linfática, despolimerización parcial y vertido en el torrente sanguíneo. Posteriormente se elimina eficazmente el AH de la sangre, mediante captación y degradación a CO₂ y H₂O. Cuando se implanta el NASHA en un tejido, el requisito para la eliminación del AH estabilizado es la degradación in situ de la matriz tridimensional del gel de AH. Como consecuencia de la ligera estabilización del NASHA, se ha aumentado el tiempo de permanencia en la piel, por ejemplo, desde unos pocos días hasta casi un año. El tiempo de

permanencia, depende del tamaño de las partículas de gel, del que dependen a su vez la migración tisular, la concentración de AH estabilizado y la aparición de reacciones inflamatorias en la zona. Cuanto menor sea la esfera, más fácilmente escapará de la zona de implantación. Por el contrario, esferas demasiado grandes, lesionarán el tejido y provocarán reacciones inflamatorias que acelerarán la degradación. Por consiguiente, es fundamental adaptar cuidadosamente el tamaño de las esferas al tejido.

El gel de NASHA quedará sometido a degradación isovolémica, es decir, conservará aproximadamente el mismo tamaño y forma que cuando se inyectó, pese al continuo proceso de degradación y dilución.

El gel de NASHA, se ha fabricado en diversas formas dependiendo del volumen de los tejidos que deseen rellenarse. Así, para los tejidos faciales, existen 3 tipos de geles:

- Restylane Fine Lines (con aprobación CE del año 2000): para relleno de zonas de arrugas muy finas y delicadas (generalmente, en torno a la boca y ojos).
- Restylane (con aprobación CE del año 1996): para inyección en dermis media, para relleno de arrugas de grado moderado, alisar cicatrices y pliegues, o aumentar el volumen de los labios.
- Perlane (con aprobación CE del año 2000): indicado para relleno de arrugas más profundas y aumentar el volumen de los labios y las zonas deprimidas de la piel.

En resumen, se puede decir que el NASHA es una red molecular de AH estabilizado de origen no animal con un grado mínimo de modificación química, para obtener productos con las propiedades y el tiempo de permanencia deseados.

Por tanto, las ventajas que nos ofrece el NASHA son:

- AH de origen no animal.
- Estabilización cuidadosa, lo cual aumenta su efecto expansor en los tejidos, así como su permanencia, haciéndolo altamente biocompatible y causando mínimas alteraciones tisulares.
- Mantenimiento del estado saludable de la piel durante su permanencia, dado que los agentes nutritivos como la glucosa, el oxígeno, los factores de crecimiento y las hormonas, pueden circular libremente entre las partículas de gel.
- Degradación isovolémica, que también contribuye a la producción de resultados duraderos. El contenido de AH en el gel es de 20 mg / ml.
- Es de origen no animal, obteniéndose por fermentación bacteriana, lo cual hace que no exista riesgo de transmisión de enfermedades entre especies, o de reacciones alérgicas en pacientes sensibilizados a alimentos comunes como la carne de vacuno o de pollo, o el huevo.
- No son necesarias pruebas cutáneas, ya que el AH es idéntico en todos los seres vivos y carece por tanto, de actividad inmunológica.
- Alto grado de seguridad: se han notificado reacciones adversas de tipo hipersensibilidad en 1 de cada 2000 pacientes aproximadamente.
- Todos los productos son sometidos a esterilización terminal, a diferencia de los fabricados en condiciones asépticas.

RECOMENDACIONES SEGÚN MI EXPERIENCIA:

A modo de resumen y por todo lo anteriormente expuesto, en mi experiencia, aconsejo como implante de relleno el ácido hialurónico, porque:

- Es un producto natural del organismo (no exógeno, como la silicona, por ejemplo).
- Apenas carente de efectos adversos, sobre todo sin apenas posibilidad de provocar reacciones alérgicas, como ocurre con los productos de origen animal (tal es el caso del colágeno).
- Por la razón antes comentada, el organismo no lo reconoce como extraño y no reacciona frente a él provocando fibrosis (como es el caso de la silicona o de algunos biopolímeros).
- Al no ser un producto permanente, siempre cabe la posibilidad de reversibilidad en caso de hipercorrecciones.
- Tiene la capacidad antes comentada de estimular al fibroblasto para sintetizar colágeno y elastina del propio organismo.

Dentro de los distintas elaboraciones de ácido hialurónico, recomiendo el fabricado y patentado por Q-MED, por las siguientes razones:

- Posee Departamento de farmacovigilancia.
- Cuatro presentaciones, todas ellas estabilizadas.
- Todas las presentaciones con la misma concentración: 20 mg/ml, lo que permite mezclar productos en una misma zona para aumentar el efecto y dar más volumen.
- Diferentes tamaño de partículas en cada presentación, pero en cada presentación todas iguales.
- Por la mayor adaptación al tejido, lo cual tiene importancia clínica por: producir menor agresión a la piel y no dañarla, mayor efecto, posibilidad de utilización en diferentes zonas y utilización de técnica doble capa.
- Mínima modificación de la molécula que produce una alta biocompatibilidad, con gran facilidad de aplicación, sin gran resistencia del émbolo al paso del gel por la aguja (dimensionada adecuadamente para los distintos tipos de presentaciones).
- Mayor duración de efecto.
- Degradación isovolémica, al irse degradándose el ac. Hyaluronico, la molécula absorbe agua, manteniendo el volumen durante mayor tiempo, lo que se traduce en mayor duración de efecto.
- En Nasha, el 90 % de gel es activo (frente al 10 – 20 % en los reticulados), lo que le da mayor duración y hace que se necesite menor cantidad de producto para un mismo volumen.
- El Nasha contiene sólo 6 mcg/ml de impurezas frente a 20-30 mcg de los reticulados, lo cual disminuye los efectos secundarios.
- Presentan documentación clínica contrastada y publicada en estudios clínicos, ofreciendo seguridad y eficacia.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Shuster S, Black. The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density. *Br. J. Dermatol.* 1975; 93: 639-643.
2. Castelo - Braco C. Durán M. Skin collagen changes related to an hormone replacement therapy, *Maturitas* 1992.
3. Castelo - Branco C. Durán M y col. Tratamiento hormonal sustitutivo y cambios en el colágeno dérmico. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 34: 8 1991.
4. Laurent T.C. y Fraser, J.R.E. Hyaluronan. *FASEB j.*6(1992): 2397-404.
5. Fraser, J.R.E. y Laurent, T.C.. Hyaluronan. En: *Extracellular Matriz*, Volumen 2, editado por Comper, W.D, 141-199. Horwood Academic Publishers.1996.
6. Laurent, T.C.(Ed.). *The Chemistry, Biology and Medical Applications of Hyaluronan and its DERIVATIVES*. En: *Wenner-Green Int.Ser.*, Volume 72, 1998. Portland press, Londres, reino Unido.
7. Hascall, V.C. y Yanagishita, M. (Eds.). *science of Hyaluronan Today*.
8. Olenius, M. et al. The First Clinical Study Using a New Biodegradable Implant for the Treatment of Lips, Wrinkles and Folds. *Aesth. Plast. Surg.*, 22 (1998): 97-101.
9. Duranti, F. et al. Injectable Hyaluronic Acid Gel for Soft tissue Augmentation: A Clinical and Histological study. *Dermatol. Surg.* 24 (1998): 1317-1325.
10. Salti, G., et al: Different Forms of Hyaluronic acid Gel in the Treatment of Facial Wrinkles. Abstract presented at the 12th International congress on Esthetic Medicine, Río de Janeiro, Brazil, 1999.
11. Pollack, S.V.: Some New Injectable Dermal Filler Materials: Hylaform, Restylane, and Artecoll, *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 1999. vol. 3, Supplement 4, 27-35.
12. Troilus, C.: Soft-tissue Fillers: What Options Are Available today?, *Esthetic surgery Journal*, 1999, vol. 19, number 6, 505-507.

Dr. Moisés Amselem

(Director Médico de la Clínica Francesa de los Dres. Dray – Madrid)

Madrid, Enero de 2003.