

Rejuvenecimiento facial por rellenos: opciones de tratamiento.

Institución: Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”

Servicio: Cirugía Plástica y Quemados

Autores:

1. Alicia María Tamayo Carbón: médico especialista de II grado en Cirugía Plástica y Caumatología, profesor asistente, Investigador Auxiliar. Jefe de Servicio Cirugía Plástica y Quemados, Hospital clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. Correo electrónico: aliciatc@infomed.sld.cu, ORCID 0000-0002-5006-266X.
2. Carlos Alberto Gaitán García, médico residente de segundo año de Cirugía Plástica y Caumatología Hospital clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. Correo electrónico: carlosa22@hotmail.com.
3. Juan Carlos Padilla Aguilar, médico residente de segundo año de Cirugía Plástica y Caumatología. Correo electrónico: charly_xochi@hotmail.com
4. Cuauhtémoc Alejandro Alatorre Aguirre, médico residente de tercer año en Cirugía Plástica y Caumatología. Correo electrónico: cuau_aaa@hotmail.com

Autor para correspondencia: Dr Carlos Alberto Gaitán García: Calle 26 # 203 e/.19 y 17. Municipio Plaza de la Revolución. La Habana. Cuba. Correo electrónico: carlosa22@hotmail.com, teléfono móvil: 56799859.

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

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El envejecimiento facial es inexorable, pero es posible retrasarlo sin cirugía. Como tratamientos mínimamente invasivos de rejuvenecimiento se destacan la lipotransferencia facial y el relleno con ácido hialurónico. A propósito se realiza una revisión con el objetivo de mostrar las aplicaciones de dichos procedimientos en el rejuvenecimiento facial.

OBJETIVO: Mostrar las aplicaciones de la lipotransferencia y el relleno con ácido hialurónico en el rejuvenecimiento facial.

MÉTODOS: Revisión de literatura del 2008 al 2019, de 58 artículos para identificar ventajas y desventajas de la lipotransferencia y el relleno con ácido hialurónico como opciones para el rejuvenecimiento facial por técnica mínimamente invasiva.

RESULTADOS: La literatura resalta ventajas de la lipotransferencia facial autóloga respecto a histocompatibilidad, seguridad y durabilidad. Defiende el relleno con ácido hialurónico como opción de rejuvenecimiento de menor costo a corto plazo.

CONCLUSIONES: La lipotransferencia tiene ventajas que derivan del uso de un producto autólogo pero ambos métodos de relleno facial tienen similar tasa de aceptación.

PALABRAS CLAVE: “rejuvenecimiento facial”, “lipotransferencia facial”, “ácido hialurónico”

ABSTRACT

INTRODUCTION: Facial aging is inexorable but it is possible to reduce its progress by facial remodeling without surgery. Autologous fat facial transfer and hyaluronic acid stand out. Further study is required and that is the objective of this review.

OBJECTIVE: to determine advantages of adipose tissue in facial rejuvenation by minimally invasive fat transfer technique versus hyaluronic acid in patients with facial aging signs.

METHODS: A literature review was conducted to identify the best option for facial rejuvenation by fillers in an online medical search engine from 2008-November 2019. Literature was accessed in Spanish and English.

RESULTS: Autologous fat facial transfer had advantages over biocompatibility, absence of hypersensitivity reactions, granuloma, safety and durability. Hyaluronic acid had advantages in short-term costs.

CONCLUSIONS: fat facial transfer has advantages over hyaluronic acid in durability and fewer complications. Both procedures have a similar acceptance rate.

KEY WORDS: “Facial aging”, “fat facial transfer”, “hyaluronic acid”.

REJUVENECIMIENTO FACIAL POR RELLENOS: MEJORES OPCIONES.

INTRODUCCIÓN

Por años, la cara se ha considerado la parte más visible y prominente del cuerpo humano, y el deseo de modificarla por motivos estéticos es tan antiguo como el trabajo del padre de la cirugía plástica Gaspar Tagliacozzi (siglo XVI).¹ Durante las últimas décadas, se ha incrementado la demanda de los procedimientos mínimamente invasivos con propósitos cosméticos y de mantenimiento de la apariencia joven de la cara en la población de edad mayor a los 30 años.

El paso del tiempo y el consiguiente envejecimiento facial es inexorable, pero es posible aminorar su avance mediante la remodelación facial sin cirugía. Los productos de relleno utilizados con este fin han sido clasificados según su tiempo de duración en temporales y permanentes. El ácido hialurónico, el colágeno, el ácido poliláctico y el plasma autógeno son temporales mientras que la silicona, el polimetilmetacrilato, la hidroxiapatita y el tejido adiposo autólogo son permanentes. De ellos los más utilizados por sus buenos resultados y por no comportarse como sustancias adyuvantes con un alto grado de antigenicidad y bajo grado de biocompatibilidad son el ácido hialurónico, que aunque es un polisacárido presente en el organismo, tiene un origen exógeno y la grasa autóloga que es obtenida mediante liposucción de zonas corporales del propio sujeto a injertar.^{2,3}

Las técnicas más usadas son las inyecciones con ácido hialurónico y el lipoinjerto.

El ácido hialurónico es un material de relleno reabsorbible, de origen sintético. La piel cuenta de forma natural con un 70% de ácido hialurónico a nivel del tejido conjuntivo por lo que la integración con él, una vez inyectado, es perfecta. Fundamentalmente se utiliza como sustancia voluminizadora, siendo su acción a nivel facial excelente una vez realizado el tratamiento, lo que lo convierte en un proceder ideal ante las arrugas. Se puede inyectar con agujas o cánulas y por método de depósito intradérmico, punto a punto, retrotraído y en malla.⁴

La Lipotransferencia, es una intervención que consiste en extraer grasa del propio cuerpo (autéloga), procesarla e inyectarla en las zonas donde se necesita rellenar,

rejuvenecer y mejorar el volumen facial ^{5,6}. Los métodos de procesamiento del injerto pueden ser decantación, centrifugación y nanofat para practicar macroinjerto, microinjerto o nanoinjerto respectivamente.

En los últimos años existe una tendencia de los pacientes a la búsqueda de rejuvenecer sin cicatrices, lo que ha provocado aumento en las técnicas mínimamente invasivas. El decremento del 17% de procedimientos quirúrgicos estéticos desde el 2000 combinado con el incremento del 6.5% del uso de ácido hialurónico globalmente desde el 2015 ^{1,7}, ilustra la creciente tendencia a los rellenos faciales. De acuerdo con la Sociedad América de Cirugía Plástica (ASAPS), los procedimientos de lipotransferencia durante el 2015 son de 48,059 en cara, solamente en Estados Unidos de América, siendo el procedimiento número 9 en popularidad ⁷.

El relleno ideal es aquel que contrarresta los aspectos del envejecimiento facial (flacidez, atrofia de piel), su comportamiento es predecible, ajustable a la anatomía facial y sobre todo biocompatible ⁸. Ninguno de los diferentes rellenos faciales para tejidos blandos aprobados por la FDA (Drug and Food Administration), tanto temporales como permanentes, se adhiere perfectamente a estas cualidades, además de presentar complicaciones que van de menor (equimosis) a severas (embolismos, ceguera) ^{9,10}. Aún está por definirse cuál es la mejor sustancia de relleno en cuanto a biocompatibilidad, durabilidad, complicaciones, costos y satisfacción paciente/cirujano.

DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó una revisión de la literatura para identificar opciones para el rejuvenecimiento facial por rellenos en 58 artículos. Se siguió el protocolo PRISMA (preferred reporting items for Systematic Reviews and Meta-analysis) y una búsqueda en línea en buscadores, usando palabras clave “rejuvenecimiento facial”, “lipotransferencia facial”, “ácido hialurónico”.

DESARROLLO

La lipotransferencia autóloga es una técnica que se usa para corregir contornos de tejidos blandos desde deformidades (Síndrome de Parry-Romberg) y déficit de volumen en casi cualquier parte del cuerpo (microsomía facial, lipodistrofia asociada a VIH) hasta fines estéticos, que favorecen el rejuvenecimiento facial. Su aplicación en cara es un procedimiento mínimamente invasivo y en la actualidad va en aumento, con el propósito de restablecer el volumen facial mejorando la apariencia inclusive en

cicatrices y quemaduras y sin complicaciones como las que han dejado los rellenos con sustancias modelantes alógenas ¹¹.

Cuando se habla de un procedimiento mínimamente invasivo seguro, desde un panorama general, se incluye la medición de resultados, la satisfacción del paciente y el cirujano, la medición de volumen que y obligadamente las complicaciones relacionadas tanto en el procedimiento y posterior a este, a corto y largo plazo ¹².

HISTOCOMPATIBILIDAD DE LA GRASA

El tejido adiposo es considerado una fuente inerte de energía almacenada en diferentes partes del cuerpo, con diferentes características y diversos tamaños conforme a la edad. Los adipocitos ganan tamaño durante la acumulación de lípidos, pero avances recientes en biología han demostrado que también hay un incremento en el número de adipocitos. Los adipocitos derivados de las células madre pluripotenciales, son ahora llamadas células madre derivadas de tejido adiposo.

El prendimiento del tejido adiposo en el lecho receptor se efectúa gracias a que es altamente vascularizado y es conocido que cada adipocito está cerca de un capilar sanguíneo, permitiendo el intercambio eficiente de productos metabólicos. Las células madre derivadas de los adipocitos liberan múltiples factores angiogénicos incluyendo al factor de crecimiento vascular endotelial, quien desencadena la formación de vasos sanguíneos. El potencial sinérgico y la excelente histocompatibilidad entre la adipogénesis y angiogénesis de la grasa es el motivo por el cual ha ido en aumento el uso de tejido adiposo en la actualidad ¹³⁻¹⁸.

De todos los materiales de relleno, los adipocitos reúnen todos los criterios que se buscan en un material ideal: es seguro, no es inmunogénico, carcinogénico, teratogénico o infeccioso; eficaz, ya que produce una apariencia natural y estabilidad a largo plazo; es de fácil disponibilidad en la mayoría de los pacientes; es práctico pues es fácil de aplicar y retirar si fuera necesario; además, tiene una alta aceptación por parte de los pacientes ¹⁹.

DURABILIDAD DE LA GRASA

Supervivencia de los adipocitos: Actualmente, dos teorías divergentes explican el resultado observado tras el trasplante de grasa autóloga. La primera es la teoría de la renovación celular por parte del huésped que expone que el tejido adiposo trasplantado es reemplazado por fibrosis cuando las células histiocíticas fagocitan este tejido. La segunda teoría es la de los adipocitos supervivientes; ella formula que tras el trasplante

se produce inicialmente un fenómeno isquémico, seguido de un proceso de neovascularización centrípeta ¹⁹.

El volumen final va a depender de tres factores: la respuesta inflamatoria local, la fibrosis inducida y el crecimiento y diferenciación de los adipoblastos a preadipocitos. ¹⁹. A pesar de todo lo publicado hasta ahora, todavía existe incertidumbre y controversia sobre la viabilidad del tejido adiposo y la influencia de las diferentes técnicas de transferencia. En cuanto a la lipoinyección, la supervivencia del injerto graso depende de la imbibición plasmática a partir de los bordes. Según el sitio receptor, se han encontrado tasas de supervivencia diferentes: mayores en el tejido subcutáneo (30%) y en zonas de relativa inmovilidad como la frente, la zona infraorbitaria y el dorso de las manos. Esto contrasta con una supervivencia de solo un 6% en la implantación intramuscular.¹⁹ Conforme con todo lo expuesto, las tasas de reabsorción del injerto oscilan entre un 20 y un 90%. Basándose en esto, algunos autores son partidarios de “sobrecorregir”, con el fin de evitar intervenciones adicionales. Fulton y Parastouk abogan por ello, con sobrecorrecciones del 20-30%, mostrando altas tasas de retención de la grasa; mientras que Fontdevila et al. no lo recomiendan, ya que se ha demostrado que este tejido sigue aumentando hasta los 12 meses del seguimiento. Por ello, una buena opción en pacientes que requieran grandes volúmenes para cubrir el defecto es repetir la sesión cada 2-6 meses, concediendo tiempo suficiente para la neovascularización del injerto. Por otra parte, según Coleman, el volumen final se estabiliza a los 3-4 meses, aunque pueden existir disminuciones sutiles durante el primer año. Posteriormente, el volumen permanece constante hasta 8-12 años después. Sin embargo, en casos raros se pueden producir aumentos más allá de lo esperado. El tejido adiposo injertado mantiene sus características iniciales, por lo que puede producirse una hipertrofia secundaria a un aumento del peso. ¹⁹.

COMPLICACIONES

Diversos autores mencionan como complicaciones de la lipotransferencia en etapas tempranas las reacciones locales del sitio de inyección, complicaciones hemorrágicas (limitadas a equimosis leves que rápidamente se reabsorben); embolización y oclusión arterial. En etapas tardías se reporta la reabsorción de grasa (puede ocurrir inclusive con la sobre-corrección), irregularidades (la irregularidad puede persistir después de 1 mes) ¹². Aunque muchas de ellas son reacciones esperadas del organismo ante una agresión.

En el primer meta análisis elaborado por Todor K. Krastev et al, muestra 45 estudios donde se evaluaron la seguridad de la lipotransferencia a corto y largo plazo, documentándose 65 complicaciones en un total de 1755 procedimientos (3,7%), de las cuales la mayoría fueron asimetrías o irregularidades posteriores, solamente 2 infecciones (0.1%), 2 casos de necrosis grasa (0.1%) y 10 hematomas (0.6%) ^{11,12}.

Jan Willem Groen realizó un metaanálisis basado en 12 estudios donde se determinó la tasa de complicaciones de la lipotransferencia en un 6% después de un seguimiento medio a 15.8 meses en 1,205 pacientes. Resultó que el hematoma/equimosis fue la complicación más reportada (5%), seguido de necrosis grasa/quistes oleosos 2%, distribución irregular (2%) e infecciones reportadas (1%) ^{1,12}.

Las complicaciones del ácido hialurónico son numerosas. Cambio de coloración de la piel, dentro de los cuales están presentes: a) hematoma (minutos a horas posterior a la aplicación), b) Neovascularización (telangiectasias se presentan días a semanas posterior), c) Hiperpigmentación (días a semanas), d) Efecto piel brillante (se presenta en días); edema; nódulos (no inflamatorios e inflamatorios); infecciones (celulitis, abscesos, herpes simple); compromiso vascular (isquemia periférica con necrosis de tejido e isquemia de retina) ²⁰.

El cambio de coloración de la piel puede ocurrir en el sitio del tratamiento, que usualmente se autolimita y generalmente se resuelve en semanas posteriores. La equimosis es el más común y puede ocurrir hasta en 68% de los pacientes, debido a laceración inadvertida de pequeños vasos sanguíneos. La neovascularización ocurre debido a pequeños traumas en el tejido, estimulación directa de la angiogénesis o en el caso de las telangiectasias, dilatación de pequeñas venas dérmicas debido al incremento de presión posterior a inyección del relleno. La hiperpigmentación se ha reportado posterior a la aplicación de ácido hialurónico en piel con clasificación Fitzpatrick tipo IV-VI. Piel brillante puede ocurrir si el relleno es inyectado muy superficialmente en áreas donde la piel es muy delgada como en el surco nasoyugal; este fenómeno se conoce como el efecto Tyndall ²²⁻²⁴.

Los nódulos no inflamatorios pueden ser visibles y palpables en áreas donde la piel que cubre el relleno es muy delgada (párpados, labios, surco nasoyugal) y ocurren cuando se acumula demasiado relleno por una técnica deficiente que causa una sobrecorrección y colocación muy superficial del relleno. Los nódulos inflamatorios son debido a un proceso defectuoso y fallido de acúmulo de neutrófilos y células mononucleares y la

activación de fibroblastos con el subsecuente depósito de colágeno que tiene como consecuencia un proceso fibrótico (reacción de cuerpo extraño).

Las infecciones pueden ocurrir con cualquier procedimiento que penetre la piel. El microorganismo más frecuente es el Estreptococo o el Estafilococo ssp. Las manifestaciones clínicas incluyen dolor local, inflamación, eritema, induración.

Posterior a la aplicación del ácido hialurónico puede verse una variedad de edema inmediato, mediado por histamina, por reacciones de hipersensibilidad tipo I (mediados por IgE), y un edema tardío, por reacciones de hipersensibilidad tipo IV (mediados por linfocitos T)²⁵⁻²⁷.

Los eventos relacionados a compromiso vascular se incrementan cuando la técnica en bolos es usada así como la utilización de agujas pequeñas en lugar de cánulas²⁰.

COSTOS

La actual discrepancia acerca de los costos de procedimientos mínimamente invasivos para el rejuvenecimiento facial va en aumento. Por un lado se ha mantenido que la lipotransferencia es un procedimiento con un mayor costo económico, comparado con el ácido hialurónico, debido a que se requiere un especialista en cirugía plástica con capacitación suficiente; un quirófano para cirugía ambulatoria; máquina centrífuga; tubos para la decantación y centrifugación; set de lipotransferencia con cánulas de diversos diámetros que van desde 1 mm hasta 2.5 mm; transfers para realización de Nanofat en caso de ser requerida; solución de Klein modificada para la cosecha de la grasa; insumos hospitalarios como son jeringas de diversos tamaños, ropa estéril para el procedimiento tanto para el paciente como para el especialista. Si se suma todo se obtiene un aproximado total de 800 a 900 dólares. Por otro lado, el ácido hialurónico que se puede aplicar en consultorio, no requiere de un salón de operaciones, no requiere de un especialista en cirugía plástica si no de un médico capacitado para realización de dicho procedimiento y el total aproximado es de 250 dólares por vial.

Claramente la variabilidad en costos entre ambos procedimientos puede ser modificada debido a que dependerá del número de viales de ácido hialurónico que se requiere para el área a tratar, con esto se puede documentar que la cantidad de relleno es directamente proporcional al costo que presenta el mismo, en otras palabras, a mayor cantidad de ácido hialurónico mayor será el costo. La aplicación del relleno deberá ser cada 6 a 12 meses con un aumento progresivo del costo y del riesgo de complicaciones. En la lipotransferencia por el contrario, se observa un porcentaje de sobrevida de la grasa

posterior a la integración del trasplante que permanece sin la necesidad de repetir dicho procedimiento. La mejor vascularidad del sitio receptor incrementa la sobrevida.²⁸

SATISFACCION PACIENTE/CIRUJANO

Un total de 9 estudios acerca de lipotransferencia reportan la satisfacción del paciente y cirujano en una escala visual análoga. Se utilizó solamente postoperatoriamente. La tasa de satisfacción fue del 81% en pacientes y un 89% de satisfacción en los cirujanos^{21,22}.

Resultados del tratamiento a las 12 semanas de aplicado el ácido hialurónico mostró que 100% de los voluntarios tuvieron una mejora en las arrugas y lo valoró como un tratamiento tolerable; el 93,3% afirman que el tratamiento cumplió sus expectativas y 90% de ellos afirmó que repetiría el tratamiento ²⁸.

DISCUSIÓN

Los cambios en la cara relacionados con la edad son notados de primera instancia en la tercera década de la vida. El proceso de envejecimiento entre diferentes individuos es variable e influenciado por factores tanto intrínsecos (genéticos) como extrínsecos (exposición al sol, hábito fumar, pérdida excesiva de peso, estrés, enfermedades sistémicas e incluso hábitos al sonreír) ²⁹.

El envejecimiento biológico de la piel, incluye la disminución del ácido hialurónico, de la grasa subcutánea, así como de colágeno y fibras elásticas.

Debido a que el envejecimiento facial es un proceso continuo y dinámico en el que intervienen distintos planos tisulares, y en el que ocurre tanto un mecanismo de déficit volumétrico como ptosis de los tejidos, no existe una sola técnica que nos permita corregir correctamente los signos del fenotipo de un rostro envejecido. Por este motivo, los procedimientos más modernos del rejuvenecimiento facial convinan las técnicas gravitacionales con las volumétricas entre las cuales el lipofilling y el relleno con ácido hialurónico son de las más extendidas.

El concepto de voluminización facial es reciente, sin embargo las técnicas y métodos descritos para lograr su objetivo ha sido tema de estudio por muchos años. En la actualidad el corregir un surco nasogeniano profundo, líneas de marioneta, dar volumen a labios y región temporal puede ser posible por distintos métodos mínimamente invasivos y seguros.

Esta revisión provee de un panorama importante acerca de la seguridad en la lipotransferencia facial autóloga, dejando claramente las ventajas acerca de la

histocompatibilidad, ausencia de reacciones de hipersensibilidad y riesgos de formación de granuloma. Este método además de aportar volumen provee al injerto de células madre derivadas del tejido adiposo que ejercen un efecto metabólico con mejoría de la calidad de la piel (hidratación, luminosidad, textura) lo cual introduce la terapia regenerativa en el campo de la cirugía estética.

Por otro lado se debe forzosamente realizar comparación con el relleno que más se utiliza, el Ácido Hialurónico que, si bien es un relleno sintético, ha demostrado bioseguridad y biocompatibilidad al momento de usarlo, sin embargo, con probabilidad de complicaciones graves como embolización u oclusión arterial. El ácido hialurónico juega un importante papel en la fisiología del tejido dérmico normal pero también interviene en los procesos inflamatorios, la resistencia a ciertos medicamentos, procesos de angiogénesis, homeostasis, movilidad celular y cambios de la viscosidad de la matriz extracelular. Su estructura sufre importantes modificaciones para evitar su degradación aumentando su duración y capacidad de hidratación y voluminización. Sus propiedades varían en función del tamaño de las partículas, grado y procesos de reticulación, módulos de elasticidad y viscosidad. Es necesario conocer las propiedades físico químicas del producto para lograr una mejor utilización del mismo en función de la zona en la que se va emplear, el tipo de piel, las características del receptor, y el resultado buscado, valorando seguridad y eficacia.

La lipotransferencia se ha usado por más de 20 años con un riesgo y una morbilidad muy baja en manos de cirujanos expertos, con una técnica y ejecución adecuadas.²⁹⁻³⁰

Respecto al tema económico, se puede observar que en la lipotransferencia el costo se eleva al 150% respecto al ácido hialurónico, sin embargo en la actualidad se ha venido realizando dicho procedimiento de manera ambulatoria y en consultorio con reducción de 50% del valor. Con esto se puede establecer que la lipotransferencia es más segura y duradera que el ácido hialurónico, incluso puede llegar a ser similar el precio de ambos procedimientos si se evalúa a largo plazo. Esto significa que, debido a la total absorción del ácido hialurónico para mantener un aspecto juvenil o el aspecto deseado, el paciente requerirá mayor número de aplicaciones, cada una de las cuales suma el costo y aumenta el riesgo de complicaciones.

CONCLUSIÓN

La lipotransferencia es un procedimiento mínimamente invasivo que tiene ventajas en cuanto a histocompatibilidad, durabilidad y menor número de complicaciones. En

cuanto al costo a corto plazo, el ácido hialurónico tiene un menor precio que la lipotransferencia, sin embargo, a largo plazo los precios de un procedimiento que se tiene que aplicar cada 6 o 12 meses como el ácido hialurónico, se elevan con respecto a la lipotransferencia. Ambos procedimientos tienen similar tasa de aceptación. En el momento actual, no es posible hacer una caracterización completa de los productos por la falta de información de las características y propiedades que aportan los diferentes fabricantes. El resultado final, la seguridad y la eficacia no se deben solo a las características del producto sino también a la habilidad y el conocimiento del médico basado sobre todo en su formación profesional y en la respuesta del paciente.

BIBLIOGRAFIA

Groen, J.W., et al, “Autologous Fat Transfer for Facial Rejuvenation: A Systematic Review on Technique, Efficacy, and Satisfaction”, *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2017; 5:606.

Bertossi N., et al., “Lipofilling of the lips”, *Facial Plast Surgery*: 2003, 5:5, 392-398.

Matsumoto D., et al., “Cell-assisted lipotransfer: supportive use of human adipose-derived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection”, *Tissue Eng* 2016; 12: 3375-82.

Erazo P.J, Regazzini D.V., "Acido Hialurônico Injetável : Preenchimento Facial com Acido Hialurônico-Técnica dos Pilares " em *Cosmiatria A Ciência da Beleza* , Revinter 2014 Perssonelle J, capítulo 10, Pp: 137-143

Burnouf M., et al., “Evaluation of Coleman lipostucture for treatment of facial lipoatrophy in patients with human immunodeficiency virus and parameters associated with the efficiency of this technique”, *Arch Dermatology*, 2015; 141:1220-4.

Domergue S., et al., “Fat micro infiltration auto grafting for facial restructuring in HIV patients”, *J Cranio-maxillofac Surg* 2016; 34:484-8.

Ma X, et al, “Safety and Efficacy of Facial Fat Grafting Under Local Anesthesia”, *Aesth Last Surg*, 2018; 42:151 - 148.

Newman J. “Review of soft tissue augmentation in the face”, *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2009;2:141–150.

Ahn C.S., Rao B.K., “The life cycles and biological end pathways of dermal fillers”, *J Cosmet Dermatol*, 2014;13:212–223.

Lee SK, Kim SM, Cho SH, et al., “Adverse reactions to injectable soft tissue fillers: memorable cases and their clinico-pathological overview”, *J Cosmet Laser Ther.* 2015;17:102–108.

Krastev T.K., et al, “Efficacy and Safety of Autologous Fat Transfer in Facial Reconstructive Surgery”, *JAMA Facial Plast Surg*, 2018.

Lam, S.M., “Fat Grafting for Facial Contouring”, *Facial plast Surg* 2019; 35(03): 278-285.

Doornaert, M., et al, “Autologous fat grafting:Latest insights”, *Annals of Med and Surg.*,2019, 37: 47-53

Xie Y, Zheng D, Li Q, et al, “The effect of centrifugation on viability of fat grafts: an evaluation with the glucose transport test”, *J Plast Reconstr Aesthe Surg*, 2010, 63(482).

Ferguson R, Cui Y, et al., “The viability of fat grafts harvested with the Lipivage system: a comparative study”. *Ann Plast Surg* 2008, 60(594).

Suga H, Eto H, et al., “Adipose tissue remodeling under ischemia: death of adipocytes and activation of stem/progenitor cells”, *Plast Reconstr Surg*, 2010, 126 (1911).

Medina M, Nguyen J, Kirkham J, et al., “Polymer therapy: a novel treatment to improve fat graft viability”, *Plast Reconstr Surg*, 2011, 127 (2270).

Kolle S, Fischer-Nielsen A, Mathiasen A, et al., “Enrichment of autologous fat grafts with ex-vivo expanded adipose tissue-derived stem cells for graft survival: a randomized placebo-controlled trial”, *Lancet*, 2013, 382(1113).

Montero M., Escario E., Gómez J., “Injerto de tejido adiposo autólogo. Aplicaciones en dermatología”, *Piel*, 2015; 30(3): 159-168.

Snozzi P., Van Loghem, J.A., “Complication Management following Rejuvenation Procedures with Hyaluronic Acid Fillers- an Algorithm-based Approach”, *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2018; 6:2061.

Keyhan SO, Hemmat S, Badri AA, et al. “Use of platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in combination with fat graft: which is more effective during facial liposuction?” *J Oral Maxillofac Surg*, 2013;71:610–621.

Xie Y, Zheng DN, Li QF, et al. “An integrated fat grafting technique for cosmetic facial contouring”, *J Plast Reconstr Aesthet Surg.*, 2010;63:270–276

Tsai FC, Liao CK. “Clinical outcomes of patients with prominent nasolabial folds corrected by the technique: dermofascial detachment and fat grafting” *J Plast Reconstr Aesthet Surg.*, 2011;64:307–312

Rusciani Scorza A, Rusciani Scorza L, Troccola A, et al. "Autologous fat transfer for face rejuvenation with tumescent technique fat harvesting and saline washing: a report of 215 cases", *Dermatology* 2012;224:244–250

Asilian A, Siadat AH, Iraj R. Comparison of fat maintenance in the face with centrifuge versus filtered and washed fat. *J Res Med Sci.* 2014;19:556–561.

Ibrahiem SMS, Farouk A, Salem IL. "Facial rejuvenation: serial fat graft transfer", *Alexandria J Med.* 2016; 52:371–376.

Meruane M., "Lipoinyección conceptos básicos y aplicación clínica", *Rev med clin condes.*, 2016; 27(1), 93-106.

Felice F, "Acido Hialurónico Reticulado Monofásico: alto nivel de purificación", *Prime journal*, 2017, 7(2), 34-38.

Coleman S., Marzola R., QPu L., et al, "Fat injection: from filling to regeneration", Ed. Thieme, 2da ed, 2018, 157-167.

Simonacci F., et al., "Procedure, applications, and outcomes of autologous fat grafting", *Annals of Med and Surg*, 2017, (20), 49-60.