



PIEL

FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

www.elsevier.es/piel



Original

Eficacia y seguridad del ácido hialurónico (Hyalrepair[®], Hyaluform[®]) en la eliminación de los signos de envejecimiento facial

Zainela Laborde López^a, Israel Alfonso Trujillo^{b,*}, Juan Carlos Rondón Rosell^a, Melvis Anaya Blanco^a, Pedro Ángel Tapia Diéguez^a, Olga García Benzal^a y Alicia María Tamayo Carbón^b

^aEscuela Internacional de Medicina Estética y Cirugía (EIMEC), Barcelona, España

^bServicio de Dermatología, Hospital Clínico Quirúrgico: Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de septiembre de 2020

Aceptado el 3 de octubre de 2020

On-line el xxx

Palabras clave:

Rejuvenecimiento facial

Envejecimiento cutáneo facial

Rellenos con ácido hialurónico

Hyalrepair[®]

Hyaluform[®]

RESUMEN

Antecedentes: La continua lucha del ser humano por mantener el rostro más fresco y juvenil, sin llegar a la cirugía reconstructiva, hace necesario el ensayo de tratamientos estéticos no invasivos.

Objetivo: El objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad del ácido hialurónico (AH) (Hyalrepair[®], Hyaluform[®]) en la eliminación de los signos de envejecimiento facial.

Pacientes y método: En el período comprendido entre el 23 de julio de 2018 y el 4 de julio de 2019, fue realizado un estudio observacional, analítico y longitudinal, en 40 sujetos, por los miembros de la Escuela Internacional de Medicina y Cirugía (EIMEC) en la Clínica Internacional: «La Pradera», La Habana, Cuba.

Resultados: El grado de mejoría estética global fue significativamente modificado (mucho mejor en el 90% y bastante mejor en el 5%) ($p < 0,0001$). La profundidad del surco nasogeniano disminuyó de manera significativa al finalizar el tratamiento ($p < 0,0001$). Hubo relación directamente proporcional entre el aumento de la edad, el grado de envejecimiento cutáneo, la profundidad del surco nasogeniano, la pérdida de volumen facial, y la necesidad de utilizar mayor densidad y volumen de AH en los sujetos. El grado de satisfacción referido aumentó de forma significativa (muy satisfecho en el 98% y satisfecho en el 2%) ($p < 0,0001$). Los eventos adversos encontrados fueron: dolor (40/40), edema (30/40) y equimosis (10/40); todos fueron de intensidad leve a moderada.

Conclusiones: Hyalrepair[®], Hyaluform[®] son altamente efectivos y seguros en la eliminación de los signos de envejecimiento facial, con elevado grado de satisfacción de los sujetos.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isralfonso@infomed.sld.cu (I. Alfonso Trujillo).

<https://doi.org/10.1016/j.piel.2020.10.017>

0213-9251/© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Efficacy and safety of hyaluronic acid (Hyalrepair[®], Hyaluform[®]) in eliminating the signs of facial skin aging

ABSTRACT

Keywords:

Facial rejuvenation
Facial skin aging
Hyaluronic acid fillers
Hyalrepair[®]
Hyaluform[®]

Background: The continuous struggle of the human being to keep the face fresher and more youthful, without reaching reconstructive surgery, makes it necessary to test non-invasive esthetic treatments.

Objective: The objective was to evaluate the efficacy and safety of hyaluronic acid (HA) (Hyalrepair[®], Hyaluform[®]) in eliminating the signs of facial aging.

Patients and method: In the period between July 23, 2018 and July 4, 2019, a longitudinal, analytical, observational study was carried out in 40 subjects at the «La Pradera» International Clinic, Havana, Cuba, by members of the international school of esthetic medicine and surgery (EIMEC).

Results: The degree of global esthetic improvement was significantly modified (much better in 90% and quite better in 5%) ($p < 0.0001$). The depth of the nasolabial fold decreased significantly at the end of treatment ($p < 0.0001$). There was a directly proportional relationship between the increase in age, the degree of skin aging, the depth of the nasolabial fold, the loss of facial volume, and the need to use a higher density and volume of HA in the subjects. The degree of satisfaction referred to increased significantly (very satisfied in 98% and satisfied in 2%) ($p < 0.0001$). The adverse events found were: pain (40/40), edema (30/40) and ecchymosis (10/40); all were mild to moderate intensity.

Conclusions: Hyalrepair[®] and Hyaluform[®] are highly effective and safe in the elimination of facial aging signs, with a high degree of satisfaction of the subjects.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La medicina estética ha alcanzado un elevado nivel científico. Con procedimientos mínimamente invasivos ofrece mejoría de la apariencia física y bienestar psicológico a los seres humanos, de forma casi inmediata¹⁻³.

Múltiples son los productos con fines estéticos que se ensayan diariamente. La nueva línea de productos de ácido hialurónico (Hyalrepair[®], Hyaluform[®]) de la empresa distribuidora rusa GLORECA, utilizados en la biorreparación y los rellenos faciales, obtenidos a través de patentes biotecnológicas innovadoras por el prestigioso laboratorio ruso Thoscane, fueron sometidos al presente estudio con el objetivo de demostrar la eficacia y seguridad de los mismos en la eliminación de los signos de envejecimiento facial de sujetos cubanos.

Objetivos

El objetivo primario fue: evaluar la eficacia y la seguridad del AH en la eliminación de los signos de envejecimiento facial y los objetivos secundarios fueron: 1) evaluar la respuesta clínica y la duración del efecto terapéutico, 2) evaluar la relación entre el tipo y volumen de relleno utilizado con las características clínicas de los sujetos, 3) describir y evaluar los eventos adversos que se presenten y 4) evaluar el grado de satisfacción de los sujetos.

Pacientes y método

Se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal, por la Escuela Internacional de Medicina Estética y Cirugía (EIMEC) en 40 sujetos reales, los cuales fueron asignados al uso seguro del AH (Hyalrepair[®], Hyaluform[®]) para la corrección de los efectos del envejecimiento de moderados a severos, en el período comprendido entre el 23 de julio de 2018 y el 4 de julio de 2019, en la Clínica Internacional: «La Pradera», La Habana, Cuba.

Los sujetos fueron evaluados a los 6 meses y 12 meses después del tratamiento y en los casos que fue necesario se volvió a utilizar el AH.

Criterios de inclusión

Sujetos mayores de 35 años edad, de cualquier sexo y color de piel, con consentimiento informado firmado; con signos de envejecimiento cutáneo facial; con arrugas y depresiones cutáneas, con cicatrices y atrofas; con necesidad de moldeado del contorno facial, de remodelación labial o de corrección de defectos cutáneos.

Criterios de exclusión

Sujetos con enfermedades cardiovasculares, hepáticas, renales, endocrinas o inmunológicas; descompensadas, con expresión cutánea; serología positiva para VIH, hepatitis B, C y

E; infección cutánea o sistémica; tratamiento de radioterapia o de isotretinoína oral u otros retinoides (6 meses previos después de la última toma); cirugía dermatológica facial reciente; historial de queloides o cicatrices hipertróficas; herpes simple facial; lesiones agudas de piel y heridas abiertas o semiabiertas en la zona a tratar; acné en curso; zonas con micropigmentación (tatuajes); trastorno psiquiátrico severo u otra limitación que impida al sujeto dar su consentimiento informado o dificulte su evaluación; inmunodeprimidos y sujetos que reciben tratamientos con interferón, AINE, complejos vitamínicos que contengan vitamina E y fármacos que puedan ocasionar sangrado entre 10 y 14 días antes del tratamiento; embarazo o lactancia.

Criterios de interrupción del tratamiento o la evaluación

Abandono voluntario del individuo; aparición de eventos adversos graves o muy graves, con relación de causalidad demostrada con respecto a las terapias en estudio; progresión, dado por el incremento del número o el tamaño de las lesiones; aparición de los criterios de exclusión anteriormente relacionados.

Productos y esquemas terapéuticos utilizados

Hyaluform[®] como nueva generación de rellenos dérmicos en sus diferentes presentaciones (Hyaluform[®] al 1,8% filler soft, Hyaluform[®] al 1,8% normal, Hyaluform[®] al 2,5% deep, Hyaluform[®] al 2,5% subderm), es un relleno dérmico destinado a la inyección de la dermis para el tratamiento de depresiones cutáneas producidas por el envejecimiento. Hyalrepair[®], es considerado un biorreparador (Hyalrepair[®] 02, 04, 08, 10 bioreparant), es un producto inyectable basado en el AH modificado en fase sólida en combinación con vitaminas, péptidos y aminoácidos.

Variables de evaluación

La respuesta al tratamiento se evaluó teniendo en cuenta el examen clínico y las fotografías realizadas al sujeto por el investigador, utilizando la escala global de mejoría estética (GAIS) (tabla 1)⁴. Se evaluó también teniendo en cuenta la escala evaluativa del rango de severidad del surco nasogeniano (SNG) (WSRS) (tabla 2)⁵.

Variables de seguridad

Un evento adverso es cualquier experiencia no deseable, nociva o enfermedad que ocurre a un sujeto durante su participación en una investigación, se considere o no relacionado con el fármaco en investigación e indicado por signos, síntomas y/o cambios de laboratorios que ocurren en asociación con el uso de un medicamento o placebo. Para la clasificación de los eventos adversos se utilizó la siguiente escala de intensidad⁶: a) Leve: si el evento adverso cedía sin tratamiento; b) Moderada: si se requería de tratamiento, pero el evento adverso cedía con este; c) Grave: si requería hospitalización o no cedía al tratamiento; d) Muy grave: si ponía en peligro la vida del paciente, si causaba secuela o invalidez.

Tabla 1 – Escala global de mejoría estética (GAIS)

Evaluación	Grado de mejoría
1 Mucho mejor (MB)	Paciente con mejoría excepcional o respuesta total (resultado correctivo excelente, desaparición total de las lesiones)
2 Bastante mejor (B)	Paciente muy mejorado o respuesta parcial marcada (marcada mejoría en la apariencia, pero no completamente óptima, disminución de las lesiones en $\geq 50\%$ y $< 100\%$)
3 Algo mejor (R)	Paciente mejorado o respuesta parcial ligera (apariciencia discretamente mejor que la condición inicial, pero necesita más tratamientos, disminución de las lesiones en $< 50\%$)
4 Sin cambios	No-respuesta: igual número y tamaño de las lesiones que al inicio del tratamiento
5 Peor	Progresión: aumento del número o tamaño de las lesiones

Grado de satisfacción de los sujetos al tratamiento

El grado de satisfacción de los sujetos al tratamiento fue evaluado teniendo en cuenta lo referido por el sujeto en la siguiente encuesta, donde se utilizó la escala de satisfacción propia de los pacientes (PSSS)⁷: (+2) muy satisfecho: la mejoría fue total con mínimas molestias; (+1) satisfecho: la mejoría fue notoria, pero no total; (0) medianamente satisfecho: la mejoría fue escasa; (-1) insatisfecho: no logré mejoría alguna, pero el tratamiento no me causó molestias; (-2) muy insatisfecho: no logré mejoría alguna y el tratamiento me causó múltiples molestias (inflamación, hematomas y dolor).

Métodos estadísticos utilizados

Las historias clínicas de los sujetos incluidos en el estudio se almacenaron por EIMEC. Con la información acopiada se confeccionó una base de datos en formato Excel de Microsoft Office versión XP, la que fue exportada al sistema SPSS versión 21.0 para su análisis. Para resumir la información de la

Tabla 2 – Escala evaluativa del rango de intensidad del surco nasogeniano (WSRS)

Evaluación	Intensidad del surco
5 Extremo	Surcos extremadamente grandes y profundos. Apariencia facial en detrimento. El estiramiento de la piel muestra un pliegue en forma de V de 2-4 mm de profundidad. Es improbable lograr una corrección satisfactoria con implante inyectable
4 Severo	Surcos grandes y profundos. Manifestación facial prominente. Cuando se estira la piel el pliegue es visible con menos de 2 mm de profundidad. Se espera significativa mejoría con implante inyectable
3 Moderado	Surcos moderadamente profundos. Manifestación facial clara y visible. El pliegue desaparece cuando se estira la piel. Excelente corrección es esperada con implante inyectable
2 Ligero	Surco visible pero superficial, como una ligera huella. Manifestación facial menor. Con implante inyectable se espera una ligera mejoría en la apariencia
1 Ausente	Surco no visible, línea de piel continua

muestra en estudio se utilizaron estadígrafos descriptivos como la media aritmética y la desviación estándar para todas las variables cuantitativas. Para todas las variables cualitativas (grado de mejoría estética, grado de profundidad del SNG y grado de satisfacción) se calcularon los números absolutos y porcentajes, los cuales fueron comparados antes y después usando la prueba Chi-cuadrado de Pearson. En todas las pruebas de hipótesis realizadas se utilizó un nivel de significación $\alpha = 0,05$.

Resultados

Fueron incluidos en el estudio 40 sujetos, todos del sexo femenino (100%). Solo 6 (15%) refirieron antecedentes patológicos personales de enfermedad, 3 (7,5%) hipertensión arterial esencial y 3 (7,5%) diabetes mellitus tipo II, tratados con enalapril y metformina, respectivamente. El 85% refirió uso de cosméticos, ninguno refirió usar protectores solares, ni hacer algún tipo de dieta especial y solo el 30% refirió realizar ejercicio físico de forma esporádica. El 85% de los sujetos son fumadores e ingieren alcohol de forma ocasional y el 100% ingieren grandes cantidades de café. El promedio de edad fue de 51 años, con un mínimo de 41 años y un máximo de 63 años. Predominó el grupo etario entre 50 y más años, 24 sujetos (60%). Predominó el fototipo entre II y III (clasificación de Fitzpatrick)⁸ con fotoenvejecimiento del grado II al IV (escala de Glogau)⁹ y arrugas entre grado 2 y 5 (clasificación de Lemperle)¹⁰. En el grupo etario entre 40 y 49 años todos los sujetos (24) mostraron un SNG con una profundidad grado 3, mientras que en el grupo etario entre 50 y más años la profundidad del SNG fue grado 4 en todos los sujetos (16).

En el grupo etario entre 40 y 49 años se rellenaron arrugas finas, zona perioral, periocular, labios, pómulos, SNG, ángulos mandibulares y flacidez; fueron utilizados para relleno 3 ml como promedio de AH por sujeto. En el grupo etario entre 50 y más años se rellenaron arrugas y surcos profundos, corrección de volumen, labios, pómulos, rictus, regiones temporales, SNG, arrugas labiomentonianas, código de barras, mentón y ángulos mandibulares; fueron utilizados para relleno 8 ml como promedio de AH por sujeto (tabla 3).

El grado de mejoría, según la escala global de mejoría estética, mostró significativa modificación en el momento de la evaluación ($p < 0,0001$), 38 sujetos (95%) alcanzaron la máxima categoría 1 (mucho mejor) y 2 de los sujetos (5%) alcanzaron la categoría 2 (bastante mejor). La respuesta terapéutica fue inmediata en el 100% de los sujetos (figs. 1 y 2).

La profundidad del SNG, según la WSRs se modificó significativamente en ambos grupos etarios (40-49 años y ≥ 50 años) al culminar el tratamiento ($p < 0,0001$). En el grupo etario entre 40 y 49 años los 10 sujetos con grado 3, pasaron a grado 1 y los 14 sujetos con grado 4, pasaron a grado 2. En el grupo etario entre 50 y más años los 6 sujetos con grado 3 pasaron a grado 1 y de los 10 sujetos con grado 4 pasaron 6 a grado 2 y los 4 restantes a grado 3 (tabla 4).

Los eventos adversos referidos por los sujetos y/o encontrados por los investigadores fueron dolor (100%), edema (70%) y equimosis (25%), en algunos sitios de las

Tabla 3 – Tipo y volumen promedio de relleno de ácido hialurónico (Hyalrepair®, Hyaluform®) utilizado según las características clínicas de los sujetos

Características clínicas	Nombre comercial del AH utilizado	Sujetos tratados según forma de presentación	Volumen promedio
40-49 años N = 16	Hyalrepair® 02	2	3 ml
	Bioreparant		
	Hyaluform® 04	4	
	Bioreparant		
	Hyaluform® 08	4	
	Bioreparant		
Fitzpatrick: II-III Glogau: II-III Lemperle: 2-3 WSRS: 3	Hyaluform® 10	2	8 ml
	Bioreparant		
	Hyaluform®	4	
	1,8% Filler soft		
	Hyalrepair® 02	2	
	Bioreparant		
≥ 50 años N = 24	Hyalrepair® 04	2	8 ml
	Bioreparant		
	Hyalrepair® 08	2	
	Bioreparant		
	Hyalrepair® 10	2	
	Bioreparant		
Fitzpatrick: II-III Glogau: III-IV Lemperle: 4-5 WSRS: 4	Hyaluform® para relleno Normal	6	6
	Hyaluform® para relleno Deep	6	
	Hyaluform® para relleno SubDerm	6	

inyecciones. Todos los eventos adversos fueron de intensidad leve a moderada. El dolor fue de intensidad leve en el 80% y moderada en el 20% de los sujetos. El grado de satisfacción, según la escala utilizada, el último día del estudio (momento de realización de la encuesta) mostró significativa modificación ($p < 0,0001$), 39/40 de los sujetos tratados refirieron estar muy satisfechos (+2) y el sujeto restante refirió estar satisfecho (+1).

Discusión

El envejecimiento cutáneo se manifiesta a través de la pérdida de volumen y firmeza, debido a la degradación de los componentes de la matriz extracelular (colágeno y AH) que provoca la aparición de arrugas y flacidez. Para contrarrestar estos negativos efectos han ganado popularidad diferentes agentes de relleno con AH inyectables debido a que son procedimientos no quirúrgicos, no invasivos, con resultados cosméticos inmediatos. El mercado de rellenos con AH está en auge y las variedades disponibles están aumentando, proporcionando a los médicos estéticos muchas opciones.

Hall et al. realizaron un estudio observacional retrospectivo en 101 sujetos con el objetivo de informar los



Figura 1 – Imágenes clínicas de 2 sujetos que muestran las condiciones de la piel. A) Antes. B) Después del tratamiento con ácido hialurónico (Hyalrepair®, Hyaluform®).

resultados de seguridad y satisfacción de estos al tratamiento con Juvéderm Voluma XC® para la corrección de huecos infraorbitarios. Los sujetos fueron 89% mujeres, con una edad promedio de 54 años (rango 21-85 años), 98% tenían fototipo de piel grado 1 a 4 de Fitzpatrick y 88% tenían una puntuación de huecos infraorbitarios de 2 a 4. El volumen de tratamiento inicial promedio fue de 1 ml y 18 pacientes requirieron tratamiento adicional 3 meses después. El tiempo medio hasta el tratamiento adicional fue de 35,7 días. Los efectos adversos fueron hematomas (10%), irregularidades del contorno (2%), hinchazón (3%) y efecto Tyndall (1%), se requirió hialuronidasa en 3 pacientes. Hubo alto perfil de satisfacción de los sujetos (71,1%) y 65,6% con decisión satisfactoria de recibir nuevamente el tratamiento¹¹.

Kwon et al. realizaron un estudio multicéntrico aleatorizado, a simple ciego en 72 sujetos con SNG moderados a intensos, asignados al azar para recibir inyecciones con AH monofásico o AH bifásico en el lado izquierdo o derecho de la cara. A la semana 26 postratamiento la WSRS media fue $2,26 \pm 0,56$ para el lado AH monofásico y $2,24 \pm 0,54$ para el lado AH bifásico. Las reacciones adversas fueron leves y transitorias en ambos AH. Aunque el relleno de AH monofásico tenía menor elasticidad y mayor viscosidad que el relleno de AH bifásico, mostró similar eficacia¹².

Baumann et al. (2018) realizaron un estudio en 162 sujetos para comparar la eficacia y seguridad de un gel HA con lidocaína formulado por tecnología XpresHAn (HARDL) con un gel HA sin

lidocaína producido por tecnología Hylacross (HAJUP) en el tratamiento de SNG moderados a intensos. Después de la última inyección del relleno mejoraron un grado la WSRS ambos grupos, sin diferencias estadísticas ($p = 0,032$); la mejoría se mantuvo a las 48 semanas en ambos grupos y las reacciones adversas tuvieron similar distribución¹³.

Black et al. (2018) realizaron un estudio en 31 sujetos con el objetivo de evaluar la efectividad y durabilidad de un relleno dérmico de AH de matriz polidensificada cohesiva (CPM-HA) mezclado con lidocaína y epinefrina para el tratamiento de las líneas faciales finas grabadas (frente, labios, pliegues melolabiales, SNG y mejillas). La respuesta al tratamiento fue medida por la escala de estética de Merz, la escala de arrugas faciales de Lemperle y la autoevaluación del sujeto. Después del tratamiento todas las áreas tratadas mostraron una mejoría significativa en todas las escalas utilizadas ($p < 0,001$), la mejoría se mantuvo 50% o más a través de las 26 semanas de estudio. Los eventos adversos causados por la puntura, fueron leves y de resolución espontánea¹⁴.

Li et al. (2019) realizaron un estudio multicéntrico, aleatorizado, cegado en 100 sujetos para evaluar la eficacia y seguridad de RestylaneLyft® en comparación con Restylane® para la corrección de los SNG entre moderados y graves. Seis meses después de la inyección del relleno 65% y 64% mejoraron un grado la WSRS, respectivamente, y 80% modificaron positivamente la GAIS en ambos grupos, con buena tolerancia¹⁵.



Figura 2 – Imágenes de un sujeto que muestra los cambios en los pómulos, los surcos nasogenianos y los labios. A) Antes. B) Después del tratamiento con ácido hialurónico (Hyalrepair®, Hyaluform®).

Tabla 4 – Modificación de la profundidad del surco nasogeniano con los rellenos de ácido hialurónico (Hyalrepair®, Hyaluform®) en los sujetos según grupos etarios

WSRS	40-49 años		≥ 50 años	
	Antes del tratamiento N (%)	Después del tratamiento N (%)	Antes del tratamiento N (%)	Después del tratamiento N (%)
0	0	0	0	0
1	0	10 (42)	0	6 (37,5)
2	0	14 (58)	0	6 (37,5)
3	10 (42)	0	6 (37,5)	4 (25)
4	14 (58)	0	10 (62,5)	0
5	0	0	0	0
Total	24 (100)	24 (100)	16 (100)	16 (100)

En el presente estudio fue evaluado como significativamente mejorado el grado de mejoría estética global alcanzado por los sujetos. La profundidad del SNG disminuyó de manera significativa al finalizar el tratamiento. El efecto terapéutico se mantuvo durante más de un año. Hubo relación directamente proporcional entre el aumento de la edad, el grado de envejecimiento cutáneo, la profundidad del SNG, la pérdida de volumen facial, y la necesidad de utilizar mayor densidad y volumen de los productos de relleno en los sujetos. Los eventos adversos encontrados fueron dolor, equimosis y edema, todos fueron de intensidad leve a moderada y sin consecuencias

permanentes sobre el sujeto. El grado de satisfacción referido por los sujetos estuvo aumentado de forma significativa. Por todo lo anterior podemos concluir que el Hyalrepair® y el Hyaluform® son altamente efectivos y seguros en la eliminación de los signos de envejecimiento cutáneo facial.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sparavigna A, Tenconi B, De Onti I. Antiaging, photoprotective, and brightening activity in biorevitalization: a new solution for aging skin. *Clin Cosmetic Investl Dermatol*. 2015;8:57–65.
2. Li-Ying C, Xiao-Ming S, Meng-Yao T, Rong J, Wen-Guo C, Yu-Guang Z. An update review on recent skin fillers. *Plast Aesthet Res*. 2016;3:92–99.
3. Campiche R, Jackson E, Laurent G, et al. Skin filling and firming activity of a hyaluronic acid inducing synthetic tripeptide. *Int J Pept Res Ther*. 2020;26:181–189.
4. Savoia A, Accardo C, Vannini F, Pascale B, Baldi A. Outcomes in thread lift for facial rejuvenation: a study performed with happy lift revitalizing. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2014;4:103–114.
5. Day DJ, Littler CM, Swift RW, Gottlieb S. The wrinkle severity rating scale: a validation study. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(1): 49–52.
6. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ*. 2010;340:c869.
7. Larson L, Rovers J, Mackeigan L. Patient satisfaction with pharmaceutical care: update of a validated instrument. *J Am Pharm Assoc*. 2002;42(1):44–50.
8. Fitzpatrick RE, Goldman MP, Satur NM, Tope WD. Pulsed carbon dioxide laser resurfacing of photo-aged facial skin. *Arch Dermatol*. 1996;132(4):395–402.
9. Glogau RG. Aesthetic and anatomic analysis of the aging skin. *Semin Cutan Med Surg*. 1996;15(3):134–138.
10. Lemperle G, Holmes RE, Cohen SR, Lemperle SM. A classification of facial wrinkles. *Plast Reconstr Surg*. 2001;108:1735–1750.
11. Hall MB, Roy S, Buckingham ED. Novel use of a volumizing hyaluronic acid filler for treatment of infraorbital hollows. *JAMA Facial Plast Surg*. 2018;20(5):367–372.
12. Kwon HJ, Ko EJ, Choi SY, et al. The efficacy and safety of a monophasic hyaluronic acid filler in the correction of nasolabial folds: a randomized, multicenter, single blinded, split-face study. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(4):584–589.
13. Baumann L, Weiss RA, Grekin S, et al. Comparison of hyaluronic acid gel with (HARDL) and without lidocaine (HAJUP) in the treatment of moderate-to-severe nasolabial folds: a randomized, evaluator-blinded study. *Dermatol Surg*. 2018;44(6):833–840.
14. Black JM, Gross TM, Murcia CL, Jones DH. Cohesive polydensified matrix hyaluronic acid for the treatment of etched-in fine facial lines: a 6-month, open-label clinical trial. *Dermatol Surg*. 2018;44(7):1002–1011.
15. Li D, Sun J, Wu S. A multi-center comparative efficacy and safety study of two different hyaluronic acid fillers for treatment of nasolabial folds in a Chinese population. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(3):755–761.