

Hialuronidasa: aplicaciones dermatológicas

Hyaluronidase in dermatology

*Heriberto Vázquez Flores, **Daniel Asz Sigall

* Profesor Posgrado Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey. Buró Dermatológico; San Pedro, Garza García, NL.

** Dermatólogo adscrito al Centro Médico ABC. Clínica Dermalomas, México DF.

RESUMEN

La hialuronidasa es una enzima que hidroliza el ácido hialurónico (AH), promoviendo la difusión de los fluidos inyectados en los tejidos y facilitando su absorción. En dermatología se utiliza para corregir los excesos o complicaciones de los geles inyectables de AH. Además, incrementa la acción de la anestesia local, previene el riesgo de necrosis en escleroterapia, y tiene acción fibrinolítica. Su uso es efectivo, aunque debe utilizarse con precaución.

PALABRAS CLAVE: hialuronidasa, ácido hialurónico.

ABSTRACT

Hyaluronidase is an enzyme that hydrolyzes hyaluronic acid, promoting the diffusion of injected fluids in the tissues, and facilitating their absorption. In dermatology it is used to correct defects or complications of injectable hyaluronic acid gels, it increases the action of local anesthesia, prevents the risk of necrosis in sclerotherapy and has fibrinolytic action. Low doses are effective but must be used cautiously.

KEYWORDS: hyaluronidase, hyaluronic acid.

Introducción.

La hialuronidasa es una enzima proteica que modifica la permeabilidad del tejido conectivo mediante la hidrólisis del ácido hialurónico, un polisacárido de la sustancia intercelular del tejido conectivo y otros tejidos especializados, como el cordón umbilical o el humor vítreo. La hialuronidasa hidroliza el ácido hialurónico, separando la unión entre el C1 de la molécula de la glucosamina y el C4 del ácido glucurónico. Esto disminuye, temporalmente, la viscosidad del cemento intracelular y promueve la difusión de los fluidos inyectados, de los trasudados o exudados, facilitando por este mecanismo su absorción.^{1,2,3,4,5} Puede encontrarse de forma natural en distintos sitios: 1) en el acrosoma del espermatozoide, para la degradación de la corona radiada durante la fecundación; 2) en algunas bacterias patógenas (cápsulas de los estreptococos hemolíticos tipo A y C, estreptococo beta hemolítico, *pneumococcus*, *staphylococcus*, *clostridia proteus*, flavobacteria,

y *Corynebacterium acnes*), determinando su factor de virulencia al hidrolizar la matriz extracelular; 3) en ciertos tumores cutáneos malignos que la secretan, favoreciendo su extensión e infiltración a tejidos adyacentes; 4) en el veneno de la mayoría de las serpientes, abejas, avispas y escorpiones.⁸ En el caso de *Corynebacterium acnes*, se sugiere que las lipasas y la hialuronidasa derivadas de esta bacteria son responsables de la hidrólisis de los triglicéridos del sebo, con la subsecuente liberación de ácidos grasos libres, lo cual favorece la permeabilidad del epitelio folicular, facilitando su difusión e irritando áreas perifoliculares de la dermis.⁷

Actualmente, se conocen varias presentaciones de hialuronidasa en el mercado. Una de ellas es una enzima producida por biotecnología a partir de células de ovario de hamster chino, en las que se ha introducido el fragmento de DNA humano que codifica un fragmento soluble de hialuronidasa humana. La glucoproteína recombinante

CORRESPONDENCIA

Heriberto Vázquez Flores ■ burodermatologico@prodigy.net.mx
Av. Gómez Morín 1101, Centro de Negocios Sierra Madre, Colonia Carrizalejo, San Pedro Garza García,
Nuevo León, CP 66254.

contiene 447 residuos aminoácidos y un peso de 61.000 daltons. En algunos países se utiliza otro tipo de hialuronidasa purificada, procedente de testículos bovinos (150 U/ml). Recientemente, la FDA aprobó (PrimaPharm Inc., San Diego, Calif. Hydase 150 units/mL) su uso para facilitar la dispersión y absorción de otros fármacos, incluidas sustancias radiopacas, y para la hipodermoclisis.^{3,4,5,9}

Aplicaciones en dermatología

Rellenos de ácido hialurónico: actualmente, el ácido hialurónico (AH) no animal estabilizado (NASHA) es el relleno más usado en la medicina estética. El AH incrementa la síntesis de colágeno a través de los fibroblastos, y favorece la retención hídrica en la piel. Su efecto es temporal y se considera seguro si se aplica con la técnica correcta. Un exceso de NASHA en el sitio a corregir puede provocar asimetrías y deformidades. Existen algunos reportes de reacciones granulomatosas a cuerpo extraño y hasta de necrosis cutánea. La hialuronidasa es de gran utilidad en la corrección del exceso de estos geles, evitando así la espera de meses para su reabsorción. Al séptimo día de la inyección de hialuronidasa (30U) 80% del NASHA se elimina. A dosis menores (10 y 20U), elimina el gel cuatro semanas después. En aplicaciones de NASHA superficial, la hialuronidasa elimina la coloración azul por el efecto Tyndall, las reacciones granulomatosas a cuerpo extraño, y el riesgo de necrosis. Es necesario que todo dermatólogo que inyecte ácido hialurónico tenga hialuronidasa en el consultorio.^{10,11,12,13}

Anestesia local: se ha descrito el uso conjunto de hialuronidasa con anestesia local en procedimientos dermatológicos con una acción inmediata. El área de anestesia alcanzada con infiltración de lidocaína 1% puede aumentar significativamente con la adición de hialuronidasa a concentración de 15 U/cc. Esto aumenta el pH de la anestesia en un nivel más fisiológico (6.33 vs 6.20). La asociación anestesia-hialuronidasa minimiza la pérdida del contorno superficial de la piel sin disminuir su acción anestésica, y facilita la disección de planos profundos. Sin embargo, la asociación entre ambas sustancias incrementa el dolor de la inyección local. Los efectos de la hialuronidasa en la curación local de heridas no se ha estudiado.^{14,15}

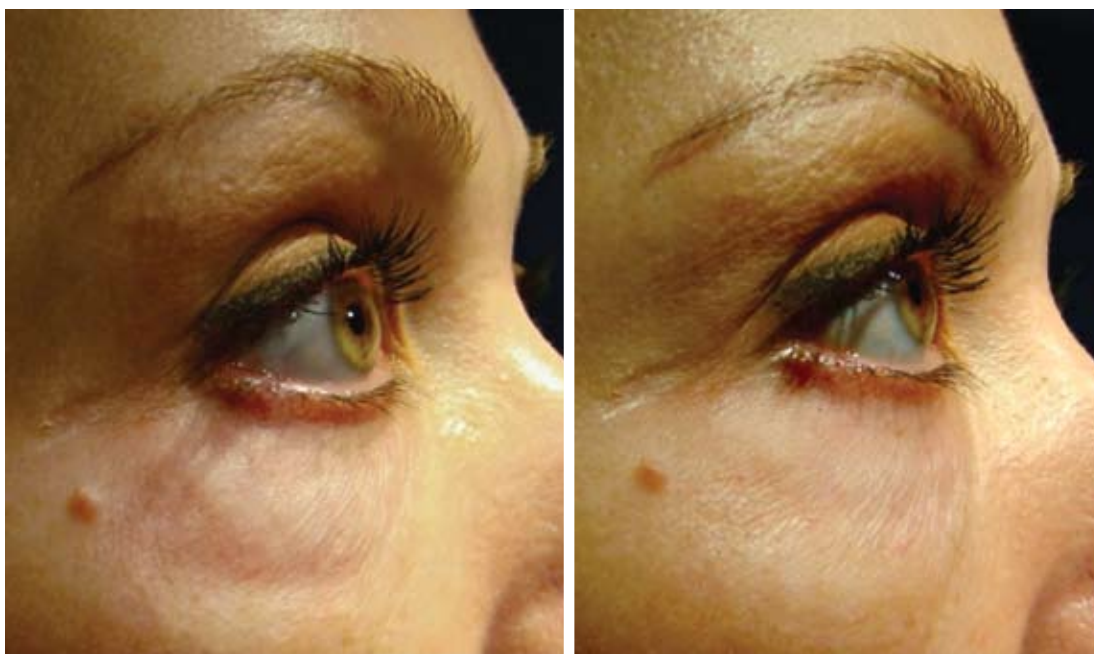
Escleroterapia: uno de los métodos más efectivos para la escleroterapia de pequeñas varículas es el uso de cloruro de sodio inyectable a diferentes concentraciones. Una de las principales complicaciones al aplicar este producto es que su extravasación puede provocar necrosis cutánea. Actualmente, existen estudios que demuestran que la mezcla de cloruro de sodio con hialuronidasa disminuye notablemente este riesgo de necrosis.¹⁶

Fibrinolítico: el tejido conectivo contiene una gran cantidad de ácido hialurónico; la hialuronidasa por sí sola, o combinada con otras sustancias como colagenasas y corticoesteroides, incrementa la potencia de su efecto fibrinolítico. Se ha utilizado para: bandas fibrosas en rodilla, la destrucción selectiva de tejido cicatricial, fibrosis submucosa, y parafimosis del prepucio, entre otros. En el tratamiento de la “celulitis” (paniculopatía edemato-fibroesclerótica), aumenta la absorción de sustancias lipofílicas como la fosfatidilcolina y la carnitina.^{17,18,19,20,21}

Precauciones

La hialuronidasa es antigénica, su administración repetida de dosis elevadas resulta en la producción de anticuerpos inactivantes. No son bien conocidos los mecanismos implicados en la desaparición de la hialuronidasa inyectada. Por ser un producto de origen natural, presente en muchos de los tejidos del cuerpo, no se han llevado a cabo estudios de toxicidad para determinar su potencial mutagénico o carcinogénico. Tampoco se han llevado a cabo estudios para evaluar sus efectos sobre la fertilidad. Sin embargo, se ha comunicado degeneración testicular con producción de anticuerpos contra esta enzima después de administraciones repetidas. Los estudios, en humanos, de los efectos de la administración intravaginal de hialuronidasa han mostrado que este fármaco produce esterilidad como consecuencia de una oligospermia. No se debe administrar a pacientes que sean alérgicos a esta sustancia, ni durante el embarazo o la lactancia. Se recomienda llevar a cabo una prueba preliminar de hipersensibilidad a la hialuronidasa, inyectando, por vía intradérmica, 3 U (0.02 ml) de una solución de hialuronidasa de 150 U/ml. La reacción positiva consiste en un habón con pseudópodos que aparece a los 5 minutos y que se mantiene durante 20-30 minutos con hipersensibilidad local. La vasodilatación local o el eritema no se consideran una reacción positiva. La hialuronidasa no se debe administrar por vía intravenosa, ya que es rápidamente desactivada. No se debe administrar en las proximidades de un área infectada, sobre la córnea, ni tampoco para reducir la inflamación subsiguiente a la picadura de un insecto. Se han observado reacciones alérgicas, representadas por urticaria y angioedema, en menos de 0.1% de los pacientes tratados. Son mayormente citadas en aplicaciones oftalmológicas. La variabilidad del comienzo de los síntomas y la respuesta a las pruebas cutáneas sugieren que las respuestas de hipersensibilidad tipo I y IV pudieran contribuir.^{3,4,22,23,24}

Conclusión: cada vez se conocen más las utilidades de la hialuronidasa en dermatología; sus múltiples aplicaciones la convierten en una herramienta que todo dermatólogo



Fotografía 1. Corrección del exceso de NASHA periocular con hialuronidasa. Resultados a los 20 minutos.

logo quirúrgico, o que aplique NASHA, debe tener en su consulta privada. Las dosis bajas empleadas en las correcciones cosméticas de NASHA son efectivas y brindan confianza al paciente.

REFERENCIAS

- Mantovani C, Bryant AE, Nicholson G. "Efficacy of varying concentrations of hyaluronidase in peribulbar anaesthesia". *Br J Anaesth* 2001; 86(6): 876-878.
- Bruera E, Neumann CM, Pituskin E, et al. "A randomized controlled trial of local injections of hyaluronidase versus placebo in cancer patients receiving subcutaneous hydration". *Ann Oncol* 1999; 10(10): 1255-1258.
- Rzany B, Becker-Wegerich P, Bachmann F, et al. "Hyaluronidase in the correction of hyaluronic acid-based fillers: a review and recommendation for use". *J Cosmet Dermatol* 2009; 8(4): 317-323.
- Smith KC. "Reversible vs nonreversible fillers in facial aesthetics: concerns and considerations". *Dermatol Online J* 2008; 14(8): 3.
- Laugier JP, Shuster S, Rosdy M, et al. "Topical hyaluronidase decreases hyaluronic acid and CD44 in human skin and in reconstituted human epidermis: evidence that hyaluronidase can permeate the stratum corneum". *Br J Dermatol* 2000; 142(2): 226-233.
- Kim E, Yamashita M, Kimura M, et al. "Sperm penetration through cumulus mass and zona pellucid". *Int J Dev Biol* 2008; 52(5-6): 677-682.
- Puhvel SM, Reisner RM. "The production of hyaluronidase (hyaluronate lyase) by *Corynebacterium acnes*". *J Invest Dermatol* 1972; 58(2): 66-70.
- Lokeshwar VB, Selzer MG. "Hyaluronidase: both a tumor promoter and suppressor". *Semin Cancer Biol* 2008; 18(4): 281-287.
- Dempsey GA, Barrett PJ, Kirby IJ. Hyaluronidase and peribulbar block. *Br J Anaesth* 1997; 78(6): 671-4.
- Soparkar CN, Patrinely JR, Skibell BC, et al. "Hyaluronidase and Restylane". *Arch Facial Plast Surg* 2007; 9(4): 299-300.
- Brody HG. "Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hyaluronic acid misplacement". *Dermatol Surg* 2005; 31(8 Pt 1): 893-897.
- Vartanian AJ, Frankel AS, Rubin MG. "Injected hyaluronidase reduces restylane-mediated cutaneous augmentation". *Arch Facial Plast Surg* 2005; 7(4): 231-237.
- Hirsch RJ, Brody HJ, Carruthers JD. "Hyaluronidase in the office: a necessity for every dermasurgeon that injects hyaluronic acid". *J Cosmet Laser Ther* 2007; 9(3): 182-185.
- Clark LE, Mellette JR Jr. "The use of hyaluronidase as an adjunct to surgical procedures". *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 20(12): 842-844.
- Nevarre D, Tzarnas Ch. "The Effects of Hyaluronidase on the Efficacy and on the Pain of Administration of 1% Lidocaine". *Plast Reconstr Surg* 1998; 101(2): 365-369.
- Zimmet SE. "Hyaluronidase in the Prevention of Sclerotherapy-induced Extravasation Necrosis A Dose-Response Study". *Dermatol Surg* 1996; 22(1): 73-76.
- Ferraro GM, Arrastia MC, Ziella ME. "Tratamiento combinado de cicatrices de larga evolución: resultado estético y reparador en un adolescente". *Rev Argent Dermatol* 2007; 88(4): 206-212.
- Friedman K, Pollack SV, Manning T, et al. "Degradation of porcine dermal connective tissue by collagenase and hyaluronidase". *Br J Dermatol* 1986; 115(4): 403-408.
- Kakar PK, Puri RK, Venkatachalam VP. "Oral submucous fibrosis -treatment with hyalase". *J Laryngol Otol* 1985; 99(1): 57-59.
- De Vries CR, Miller AK, Packer MG. "Reduction of paraphimosis with hyaluronidase". *Urology* 1996; 48(3): 464-465.
- Matarasso A, Pfeifer TM. "Mesotherapy and injection lipolysis". *Clin Plast Surg* 2009; 36(2): 181-192.
- Borchard K, Puy R, Nixon R. "Hyaluronidase allergy: a rare cause of periorbital inflammation". *Australas J Dermatol* 2010; 51(1): 49-51.
- Andre P, Fléchet ML. "Angioedema after ovine hyaluronidase injection for treating hyaluronic acid overcorrection". *J Cosmet Dermatol* 2008; 7(2): 136-138.
- Hirsch RJ, Lupo M, Cohen JL, et al. "Delayed presentation of impending necrosis following soft tissue augmentation with hyaluronic acid and successful management with hyaluronidase". *J Drugs Dermatol* 2007; 6(3): 325-328.