

Nota original:

BDDE LIBRE asociado a procesos inflamatorios tardíos

Dra Manuela Dittmann Sanchez

Ante un recopilado de papers y trabajos científicos estudiados desde que el ácido hialurónico empezó a utilizarse con fines estético y técnicas mínimamente invasivas hemos detectado procesos inflamatorios tardíos.

Los rellenos de AH (ácido hialurónico) están compuestos de AH de alto peso molecular, reticulados químicamente utilizando el BDDE (butanodiol diglicidil éter) además de CPM (matriz polidensificada cohesiva), de origen no animal lo cual pasan por un proceso de lavado y filtrado molecular, esterilización, además de la temperatura y la concentración de AH que son fundamentales en el resultado de fabricación de un producto de alta calidad.

Como se describió anteriormente, los rellenos de ácido hialurónico están compuestos de ácidos hialurónicos unidos mediante un reticulante, y el grado de modificación describe el porcentaje de unidades monoméricas de disacárido de ácido hialurónico unidas a una molécula de reticulado. Sin embargo, el BDDE no entrecruza adecuadamente dos disacáridos de ácido hialurónico y existen como entrecruzadores completamente reaccionados, entrecruzadores colgantes, entrecruzadores desactivados y entrecruzadores residuales. El tipo desactivado es el BDDE que tiene HA que no ha reaccionado pero está en forma hidrolizada y el tipo residual es la forma nativa. La Administración de Alimentos y Medicamentos recomienda un nivel residual de BDDE sin reaccionar de <2 ppm por seguridad. Por lo tanto, el BDDE sin reaccionar, similar al BDDE residual, generalmente no existe en grandes cantidades en el producto final de ácido hialurónico. Sin embargo, persisten problemas con los tipos colgante y desactivado. El reticulador desactivado, 1,4-butanodiol di-(propan-2,3-diolil)éter (BDPE), es conocido por sus principales impurezas. Además, hay una proporción mucho mayor del tipo colgante que del tipo completamente reaccionado en los rellenos de ácido hialurónico. Para describir estas modificaciones del relleno de ácido hialurónico, estudios previos han propuesto términos que pueden caracterizar los hidrogeles de ácido hialurónico entrecruzados con BDDE. 17 18

Hablando con un poco de propiedad técnica el grado de modificación (MOD) es la relación estequiométrica de la suma de residuos de BDPE mono (tipo colgante ó libre) y doblemente enlazado (tipo completamente reaccionado) y unidades de de ácido hialurónico disacárido. El porcentaje de MOD aumenta con el aumento de las modificaciones de entrecruzamiento observadas en comparación con el grupo acetilo.

La relación de entrecruzamiento indica la fracción de residuos de entrecruzamiento doblemente enlazados en comparación con todos los entrecruzadores enlazados y representa una medida de la eficacia del entrecruzador.

El grado de reticulación (CRD) es la relación estequiométrica de residuos de BDPE con doble enlace y unidades de disacárido de ácido hialurónico.

No hay evidencia de que el BDDE colgante y el BDDE desactivado (BDPE) estén relacionados con reacciones inflamatorias retardadas; sin embargo, la pureza de un producto de relleno de ácido hialurónico ideal debe ser lo más alta posible por seguridad.

En este caso hoy vengo a destacar características claves en el proceso de adaptación de una molécula con un reticulado calificado y un proceso de filtrado ultra puro con la menor cantidad de BDDE libre descriptos en el mercado.

Las inyecciones de ácido hialurónico, además de mínimamente invasivas y los riesgos asociados al procedimiento como: complicaciones vasculares, eritema, también podemos citar la aparición de complicaciones tardías como zonas con edema e induración. Estos fenómenos aún no están claramente descriptos con un factor causante, por eso en los estudios veremos descripciones con características similares, pero clasificaciones diferentes entre sí, tales como: "reacción inflamatoria tardía", "reacción de hipersensibilidad tardía", "reacción de aparición tardía" siendo así clasificadas también de distintas formas, desde un edema tardío hasta la aparición de una lesión del tipo nodular ó granulomatosa.

Ante los cuadros de complicaciones podemos citar alteraciones que no necesariamente tengan relación con el producto en sí, pero también con el manejo de cada profesional, haciendo lugar a la importancia de la asepsia y el abordaje correcto durante el procedimiento indicado. El uso del gluconato de clorhexidina y el isopropanol son las soluciones antisépticas más recomendables en la práctica.

Las inyecciones en bolo también se tratan de una problemática pues los volúmenes exagerados pueden generar un proceso inflamatorio tardío por un proceso de "irritación mecánica" generado por la distensión de los tejidos. Además de la alta probabilidad de dificultar el proceso de cohesión del relleno con el tejido biológico, alterando la integración tisular y aumento de las probabilidades de biopelículas y formación posterior de granulomas. Los rellenos deben ser biocompatibles, no tóxicos, reversibles y seguros, refiriéndome a reversión, significa que deben ser degradados ante la aplicación de hialuronidasa.

Cuando aplicamos un producto con una base de AH reticulado tenemos entendido que el cuerpo realizará una reacción al cuerpo extraño relacionado al AH y partículas asociadas al reticulado del mismo como el BDDE que suelen variar en 5 a 20µm (micrones) eso puede

alterar el proceso de fagocitosis de la partícula según su tamaño, la tasa informada de respuesta inflamatoria tardía es de un 0,7%, con una tendencia descendiente por el aumento de la pureza de los productos.

Siendo así tenemos entendido que la importancia y el proceso de purificación del ácido hialurónico pueden alterar los procesos inflamatorios tardíos, de este modo puedo destacar la línea IBSA como un producto de alta cohesividad con el tejido biológico humano, menos grado de inflamación tardía por la poca activación de cuerpo extraño por presentar BDDE libre <2 partes por millón de moléculas de AH lo cual por la FDA fue considerado el límite mínimo ya encontrado en un producto.