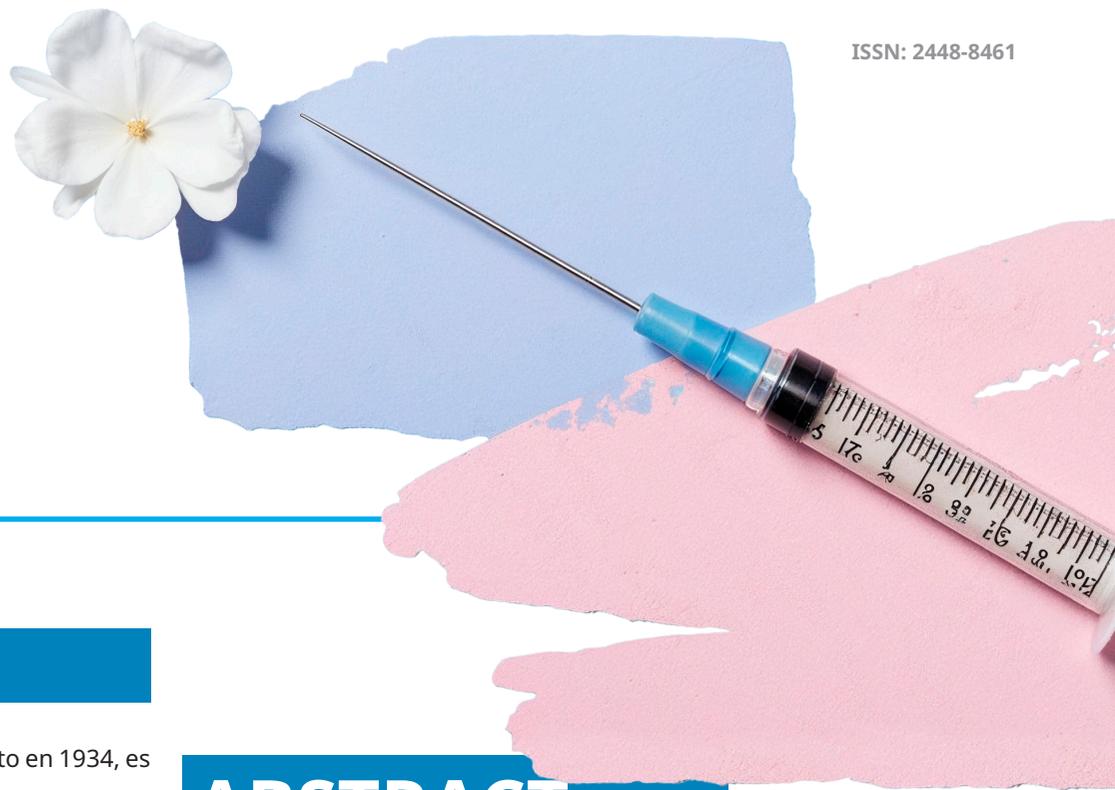


# Características, producción y reacciones adversas del uso cosmético del ácido hialurónico

Ivo Heyerdahl Viau<sup>1\*</sup>, Francisco López Naranjo<sup>1</sup>, Daniel Sebastián Sánchez Rodríguez<sup>1</sup>, Carmen Artemisa Rosales Picazo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Ciudad de México

Correo electrónico de contacto: ivoheyerdahl@gmail.com



## RESUMEN

El ácido hialurónico (AH), descubierto en 1934, es un polisacárido con propiedades hidratantes y de retención de agua que se emplea ampliamente en cosmética para tratamientos antienviejimiento. Sin embargo, recientes observaciones de reacciones adversas resaltan la necesidad de una revisión de su seguridad. El objetivo de este artículo es revisar la producción, aplicaciones y riesgos del AH en el ámbito cosmético. La producción de AH incluye fermentación bacteriana, adaptando el peso molecular según el uso. La reticulación prolonga su duración en aplicaciones dérmicas, aunque puede generar riesgos debido a los agentes reticulantes. Además, se ha reportado que las inyecciones de AH pueden ocasionar algunas complicaciones post-infecciosas o tras la vacunación con SARS-CoV-2. Estas complicaciones incluyen necrosis y reacciones de hipersensibilidad. El AH es efectivo en cosmética, pero su uso requiere monitoreo cuidadoso para evitar reacciones adversas. Las reacciones de hipersensibilidad, aunque raras, subrayan la importancia de considerar antecedentes médicos y de realizar un control de calidad exhaustivo en su producción y aplicación.

**Palabras clave:** Ácido hialurónico, agentes reticulantes, reacciones adversas, hipersensibilidad, cosmética.

## ABSTRACT

Hyaluronic acid (HA), discovered in 1934, is a polysaccharide with moisturizing and water retention properties that is widely used in cosmetics for anti-aging treatments. However, recent observations of adverse reactions highlight the need for a review of its safety. The objective of this article is to review the production, applications and risks of HA in the cosmetic field. The production of HA includes bacterial fermentation, adapting the molecular weight according to the use. Cross-linking prolongs its duration in dermal applications, although it may pose risks due to cross-linking agents. In addition, it has been reported that HA injections can cause some post-infectious complications or after vaccination with SARS-CoV-2. These complications include necrosis and hypersensitivity reactions. HA is effective in cosmetics, but its use requires careful monitoring to avoid adverse effects. Hypersensitivity reactions, although rare, underline the importance of considering medical history and performing thorough quality control in their production and application.

**Key words:** Hyaluronic acid, cross-linking agents, adverse reactions, hypersensitivity, cosmetics.

## Introducción

Hoy en día, los procedimientos estéticos o modificaciones corporales son de gran popularidad entre la población general. Dentro de ellos, se encuentran procedimientos quirúrgicos con fines estéticos o modificaciones decorativas irreversibles como los tatuajes. Sin embargo, muchos de ellos no son aceptados completamente por la sociedad o son altamente costosos; en México pueden ir desde \$15,000(MXN) hasta \$80,000 cuando se trata de cirugías individuales, o hasta \$125,000 cuando se trata de procedimientos en paquete (Cruz, 2023).

Por esa razón, muchas personas optan por emplear sustancias naturales de fácil aplicación sin necesidad de recurrir a procedimientos invasivos e irreversibles. Una de estas sustancias es el ácido hialurónico, que, al ser aplicado tópicamente, confiere visco elasticidad a la piel, por lo que se emplea ampliamente en la dermatología estética. Además, debido a que está presente en todos los tejidos del cuerpo humano, tiene diversas aplicaciones más allá de lo cosmético, incluyendo usos médicos, pues se ha observado que pue-

de emplearse para mejorar otras afecciones que van desde el ojo seco hasta cáncer de pulmón (Macías Ortega et al., 2015).

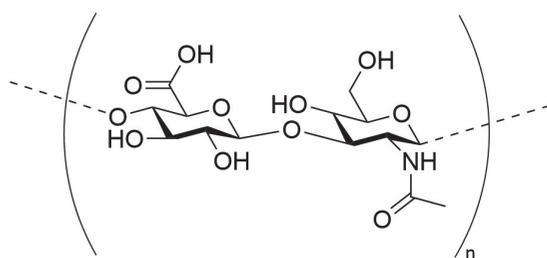
Debido a que es una sustancia que se biosintetiza naturalmente en el cuerpo humano, se asume que su uso cosmético no conlleva ningún riesgo, pues es evidente que hay una biocompatibilidad natural. Sin embargo, su seguridad y efectividad dependen de la concentración de ácido hialurónico en la formulación la técnica y pertinencia de su aplicación, el tipo de ácido hialurónico (de bajo o alto peso molecular), la salud del paciente (Fallarca et al., 2018), entre otros factores que deben ser tomados en cuenta por los pacientes o personas interesadas en emplearlo, así como los profesionales que lo emplean para diversos tratamientos médicos y cosméticos.

En el presente artículo de revisión narrativa se brinda un panorama general de los usos médicos y cosméticos del ácido hialurónico, sus beneficios y también algunos de los riesgos que conlleva su uso.

## 2

## Estructura química del ácido hialurónico

El ácido hialurónico es un polímero natural de tipo glicosaminoglicano de alto peso molecular. Estructuralmente consta de unidades alternas de N-acetil-D-glucosamina y ácido glucurónico. Presenta muchos grupos -COOH y -OH y es un compuesto iónico, por lo que es un compuesto que retiene agua y es altamente soluble en ella (Sionkowska et al., 2020) (Figura 1).



**Figura 1.** Estructura química del ácido hialurónico.

El ácido hialurónico puede estar fragmentado en diferentes tamaños dependiendo de su localización en el organismo, desde algunos dalton (Da) hasta millones de Da (González Abal & Soto González, 2018). Al solubilizarse, confiere viscosidad a las soluciones, por lo que proporciona propiedades visco-elásticas a nivel tópico y articular; se encuentra abundantemente en la piel y en el líquido sinovial (Sionkowska et al., 2020). Por ello, cuando hay afecciones articulares como la artritis, se puede recurrir a la aplicación de inyecciones intraarticulares de soluciones de hialuronato (González Abal & Soto González, 2018).

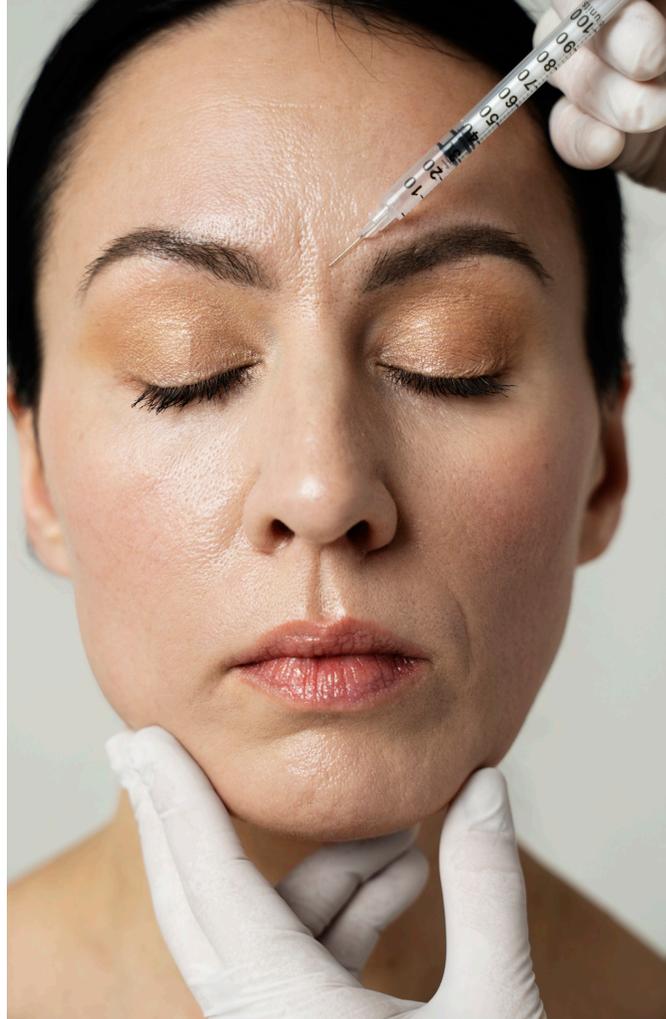
El ácido hialurónico de alto peso molecular ( $\geq 106$  Da) se caracteriza por ser altamente viscoelástico, por lo que, aunque no penetra la piel, tiene la capacidad de actuar como una barrera protectora. También funge como lubricante para el líquido sinovial de las articulaciones, protegiendo el cartílago; es por ello que este es el tipo de ácido hialurónico se emplea médicamente en inyecciones para fisioterapia (Fallacara et al., 2018). Por otro lado, el ácido hialurónico de bajo peso molecular ( $\leq 20$  kDa) tiene un mayor poder de penetración en la piel y otros tejidos, por lo que puede llevar a cabo una hidratación más profunda (Waggett et al., 2024).



## 3

## Distribución y biosíntesis del ácido hialurónico

El ácido hialurónico es una sustancia de origen biológico ampliamente distribuida en la naturaleza, pues se encuentra en humanos y muchos otros animales, así como en bacterias y levaduras, pero no se encuentra en insectos, plantas ni hongos. En un ser humano de 70 Kg, el contenido total de ácido hialurónico es de aproximadamente 15 g, el cual es sintetizado por tres isoenzimas transmembranales llamadas hialuronano sintasas (HAS) y tiene un recambio rápido (5 g/día). Aproximadamente el 50% del ácido hialurónico total se encuentra en la piel, tanto en dermis como epidermis (Fallacara et al., 2018), donde se biosintetiza en las vacuolas de queratinocitos y fibroblastos (Tapia & Gómez de la Fuente, 1998). También se encuentra en cantidades importantes en el cordón umbilical (4 mg/mL) así como en líquido articular sinovial y cuerpo vítreo ocular (Fallacara et al., 2018).



## 4

## Producción del ácido hialurónico

A día de hoy, la producción y comercio de ácido hialurónico representa un negocio billonario alrededor del mundo para las industrias farmacéuticas, alimentarias y cosméticas debido a las múltiples aplicaciones que tiene, razón por la cual es de gran interés optimizar su producción (Fallacara et al., 2018). Hoy en día, una de las mejores maneras de obtener ácido hialurónico a nivel industrial es mediante un proceso de fermentación con las bacterias Gram-positivas del género *Streptococcus* debido a que es fácil de cultivar y con ella se obtienen una gran producción de este compuesto, sin embargo, debido a que su crecimiento es lento, su uso es más costoso a comparación con otros microorganismos. Además, otros microorganismos pueden producir ácido hialurónico de diferentes pesos moleculares, lo cual es muy importante debido

a que eso determina muchas de las características fisicoquímicas del compuesto, y, por ende, su uso. Por ejemplo, *Bacillus subtilis* es un microorganismo un poco más difícil de cultivar que los *Streptococcus*, pero es menos costoso y produce ácido hialurónico de menor peso molecular, ideal para productos cosméticos como cremas humectantes. Otras opciones incluyen *Escherichia coli*, que es una bacteria muy estudiada y fácil de crecer y modificar pero que ofrece menores rendimientos de ácido hialurónico, o *Pichia pastoris*, una levadura fácil de cultivar y cuyos bioprocesos son fáciles de escalar y de bajo costo, y, dado que produce ácido hialurónico de bajo peso molecular, es ideal para la industria farmacéutica (Serra et al., 2023). En la Tabla 1 se muestran los rendimientos de producción de ácido hialurónico de acuerdo con el microorganismo empleado.

**Tabla 1:** Rendimientos de producción de ácido hialurónico a partir de diferentes microorganismos.

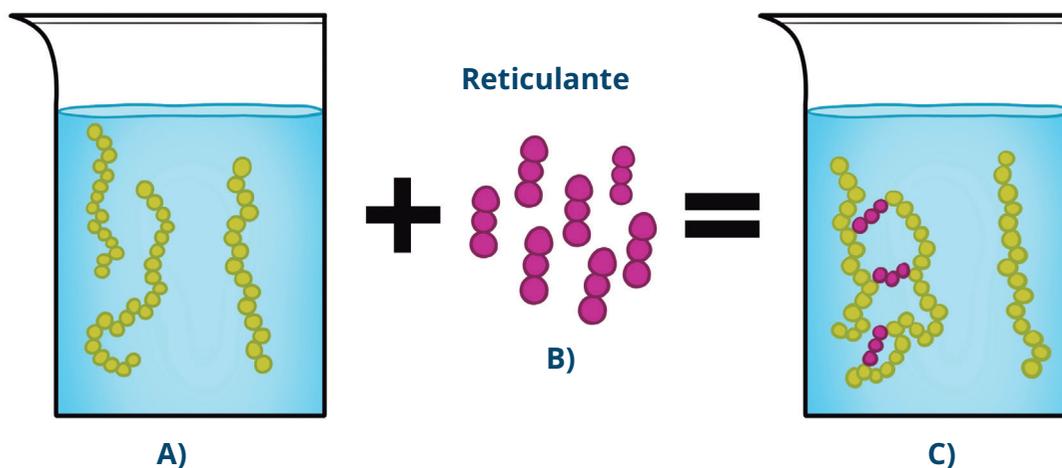
Microorganismo	Rendimiento	Referencia
<i>Streptococcus zooepidemicus</i>	6.7 g/L	Serra et al., 2023
<i>Bacillus subtilis</i>	3.65 g/L	Serra et al., 2023
<i>Pichia pastoris</i>	0.8–1.7 g/L	Jeong et al., 2014
<i>Escherichia coli</i>	29.98 mg/L	Woo et al., 2019

Cabe señalar que el ácido hialurónico obtenido a partir de microorganismos es biocompatible con el organismo humano debido a que su estructura química está muy conservada entre las diferentes especies biológicas (Fallacara et al., 2018). Por otro lado, es importante destacar que la producción de este compuesto a partir de microorganismos no es sinónimo de calidad y facilidad, ya que presenta muchos retos, pues fácilmente se pueden presentar variaciones en los procesos de crecimiento microbiano (Jagannath et al., 2010). Además, pueden generarse impurezas debido a desechos y residuos celulares, que deben ser cuidadosamente vigilados y controlados por los productores (Hryshchenko et al., 2024).

## 5 Reticulación o entrecruzamiento del ácido hialurónico

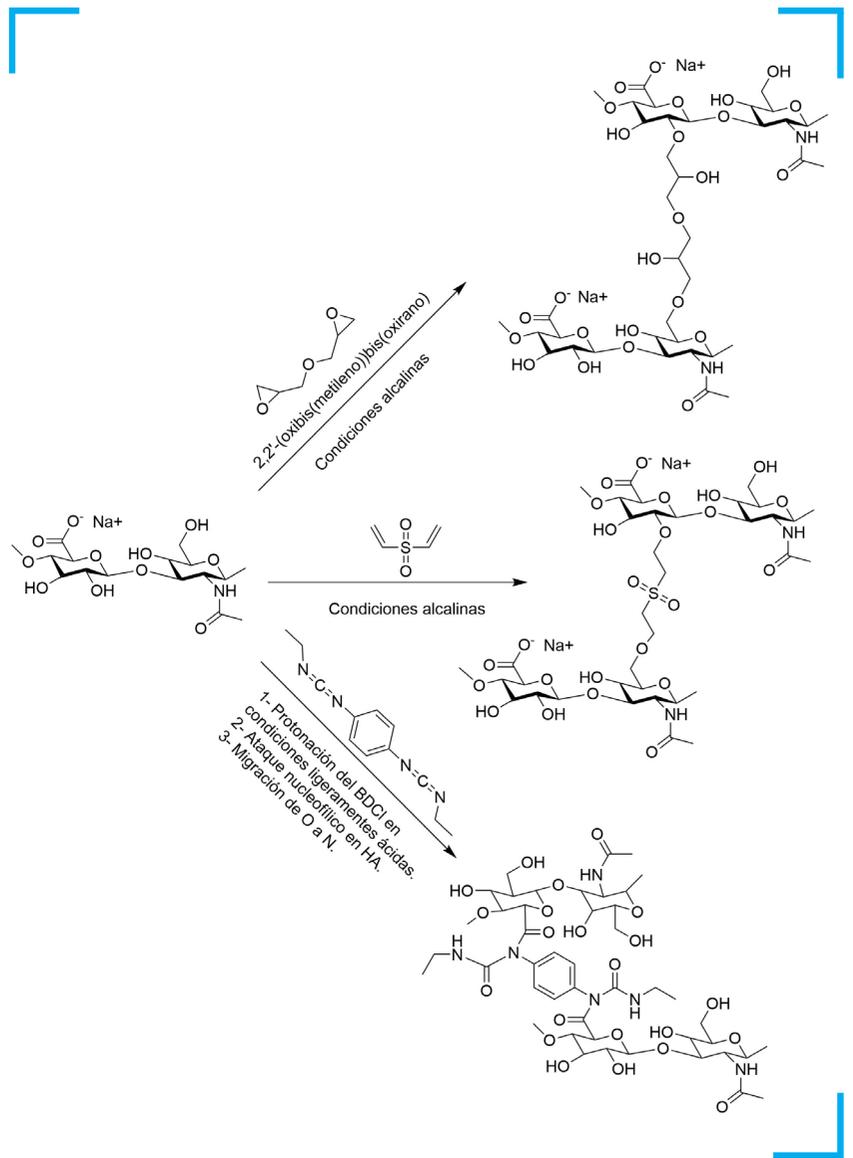
El ácido hialurónico obtenido es igual al que existe naturalmente en el cuerpo humano, es decir, un compuesto lineal no reticulado al que, si se le adiciona agua, se genera una mezcla líquida viscosa. Sin embargo, el ácido hialurónico en esta forma tiene una vida media muy corta en sistemas biológicos porque es muy susceptible a la degradación enzimática y a la oxidación, por lo que su uso cosmético sería muy pobre, ya que se degradaría a los pocos días. Para superar este inconveniente, es necesario realizar una modificación química llamada reticulación o entrecruzamiento del ácido hialurónico, la cual consiste en unir los polímeros de ácido hialurónico uno con otro para crear una "red" del mismo que, cuando se prepara en solución, forma un gel ante la cual las enzimas catabólicas como la hialuronidasa tienen dificultad para penetrar, por lo cual la vida media y los efectos biológicos del ácido hialurónico aumentan (Favre et al., 2022; Tezel & Fredrickson, 2009) (Figura 2).

**Figura 2.** Efecto de los reticulantes en la solución del ácido hialurónico.



Dentro de los agentes reticulantes se encuentran los biseóxidos, biscarbodiimina y divinil sulfona. Estos compuestos se unen a grupos -OH del ácido hialurónico para formar una especie de “puente” entre las moléculas (Faivre et al., 2022) (Figura 3).

Cabe señalar que las modificaciones semisintéticas que sufre el ácido hialurónico no presentan problemas de biocompatibilidad que impidan su uso cosmético, pero los agentes reticulantes por sí solos sí pueden ser tóxicos para los seres humanos si se presentan como residuos sin reaccionar en el producto acabado, por lo que los manufactures deben eliminarlos y declarar cuáles son las concentraciones de estos compuestos presentes en el producto, las cuales obviamente deben tener un límite permitido por las autoridades sanitarias (Tezel & Fredrickson, 2009). Para ello, se suele recurrir a un proceso de diálisis, el cual emplea una membrana semipermeable que separa selectivamente moléculas no deseadas en el producto terminado, como lo son trazas de los agentes reticulantes (Faivre et al., 2022). Aún con estos cuidados, es importante tomar en cuenta que el ácido hialurónico reticulado y los subproductos presentes en la formulación pueden provocar reacciones adversas cuando se emplean en altas concentraciones, lo que pone en riesgo la salud cutánea. Estas reacciones incluyen estrés oxidativo e inflamación, especialmente en el sitio de inyección. Estas reacciones suelen ser agudas, y todavía no se cuenta con información de sus efectos a largo plazo (Jeong et al., 2025).



**Figura 3.** Reacción de diferentes reticulantes con el ácido hialurónico.

## 6

## Reacciones adversas al uso del ácido hialurónico

Las reacciones adversas son eventos no deseados que ocurren tras la administración de un producto y cuya causalidad es atribuible a este (Secretaría de Salud, 2016). El ácido hialurónico es popular por su origen natural y porque es de por sí una sustancia endógena, sin embargo, se han reportado algunas reacciones adversas tras su utilización. Entre ellas se encuentran las complicaciones oculares, las necrosis, las complicaciones vasculares y las hipersensibilidades.

### 6.1 Reacciones adversas oculares debido al uso de ácido hialurónico

En una revisión sistemática sobre complicaciones oculares después de recibir inyecciones faciales de ácido hialurónico con fines cosméticos se encontró que, en efecto, existen complicaciones oculares como resultado del tratamiento, las cuales en la mayoría de los casos tienen un inicio inmediato; el síntoma inicial más común es dolor ocular (22.41%), y, lo que es grave, la complicación más común es la pérdida de visión (50%). Esto probablemente se debe a que el ácido hialurónico impide la recirculación correcta en la retina, provocando isquemia y necrosis ocular. Además, 45% de los estudios analizados en dicha revisión señalaron que no hubo mejoría en las complicaciones

de los pacientes aún después de tratamiento. Por ello, los autores sugieren tratar estas complicaciones inmediatamente después del inicio de las mismas (60 – 90 min). El tratamiento consiste en la administración de hialuronidasa, que, de hecho, en algunos casos, se inyecta después de la aplicación de ácido hialurónico (Mortada et al., 2022). La hialuronidasa es una enzima que degrada el ácido hialurónico y se emplea mucho para evitar las complicaciones previamente descritas. Para ello, esta enzima se inyecta cerca del sitio de inyección del ácido hialurónico. Posteriormente esta enzima es desactivada y degradada en el propio organismo (Jung, 2020).

### 6.2 Necrosis como reacción adversa al ácido hialurónico

La necrosis es una forma de muerte celular inducida por lesiones externas (radiación, calor, químicos, etc.) que genera hipoxia o inflamación produciendo daños a tejidos cercanos (D'Arcy, 2019). Se han presentado casos de necrosis después de las inyecciones de ácido hialurónico. Por ejemplo, en un reporte de caso, una joven de 19 años se sometió a una inyección de ácido hialurónico para rellenar el labio superior. Una semana después la paciente se presentó a una clínica a ser atendida por una necrosis de 8 por 10 mm en el labio superior. Como tratamiento, se removió la mayor cantidad posible de la sustancia de relleno a través de una incisión punzante bajo bloqueo del nervio

infraorbitario. Posteriormente, se aplicó un tratamiento tópico con ungüento de dexpanetelol y se aplicaron vendajes secos durante dos semanas. Es probable que la necrosis se haya debido a una inyección intraarterial en el labio superior, lo cual debe ser evitado por los profesionales que las aplican (Hirsch et al., 2020).

En otro reporte de caso, una mujer de 57 años sin comorbilidades se sometió a una inyección de ácido hialurónico (Restylane Vital®) para rellenar y rejuvenecer el rostro en la región frontal. Dos días después, la paciente presentó dolor, eritema y edema en la región de inyección y menos de

24 horas después también aparecieron pústulas, lo que condujo a un diagnóstico de posible obstrucción vascular, por lo que inmediatamente se trató con hialuronidasa, lo cual redujo considerablemente el dolor. Asimismo, se le prescribieron 500 mg de ácido acetilsalicílico y 40 mg de prednisolona por tres días acompañado de calor local. La paciente mejoró considerablemente, dejando cicatrices mínimas. Esta situación también pudo haberse debido a internalización del ácido hialurónico en arterias, provocando embolización y angioespasmos (Cassiano et al., 2020).

### 6.3 Reacciones adversas vasculares debido al uso de ácido hialurónico

Se ha observado que los pacientes que se inyectan ácido hialurónico para relleno facial pueden sufrir complicaciones vasculares si previo a las inyecciones se han sometido a rinoplastia, aún a más de tres años debido a que la circulación vascular facial ya está comprometida y alterada por dicho procedimiento. En estos casos, la hialuronidasa es un buen tratamiento para revertir las reacciones adversas (Robati et al., 2018). Sin embargo, estas situaciones deben ser consideradas por los pacientes, los médicos y los profesionales que se dedican a estos procedimientos cosméticos debido a que, en varias ocasiones, las personas pueden someterse a más de un procedimiento estético, y, como se muestra, en algunas ocasiones estos son contraindicados.

### 6.4 Hipersensibilidad como reacciones adversas al ácido hialurónico

Las respuestas inmunes son indispensables para la supervivencia de los seres humanos. Las células T son células inmunitarias necesarias para la homeostasis, mantenimiento y memoria de estas respuestas. En el organismo se cuenta con células T citotóxicas que eliminan células propias dañadas o infectadas y células T ayudadoras, que activan otras células inmunitarias que ayudan a eliminar patógenos y dar respuestas proinflamatorias (Kumar et al., 2018).

La hipersensibilidad es una respuesta inmune excesiva o patogénica a una sustancia exógena o a autoantígenos (Dispenza, 2019). Existen cuatro tipos de hipersensibilidad. La hipersensibilidad tipo IV es mediada por linfocitos T sensibilizados a un antígeno, causando daño celular e histológico directa o indirectamente; las células T citotóxicas eliminan células propias directamente, mientras que las células T ayudadoras activan otras células inmunitarias que producen enzimas líticas, especies reactivas de oxígeno y biomoléculas proinflamatorias. Este tipo de reacciones son lentas y normalmente tardan más de 72 horas en desarrollarse, por lo cual, a las reacciones de hipersensibilidad tipo IV también se les conoce como reacciones de "hipersensibilidad retardada" (Wang et al., 2021).

El ácido hialurónico, al ser una sustancia endógena que se biosintetiza naturalmente en el organismo humano, no es inmunógena por sí sola, es decir, no es capaz de generar reacciones inmunes. Sin embargo, se ha observado que, bajo algunas condiciones, algunos glicosaminoglicanos como el ácido hialurónico pueden activar reacciones inmunes bajo condiciones específicas. Por ejemplo, algunas infecciones pueden ocasionar reacciones de hi-

persensibilidad retardada si ocurren posterior a la inyección de ácido hialurónico (Wang et al., 2021).

Por ejemplo, en un reporte de caso, una mujer de 38 años que previamente se había sometido a inyecciones de ácido hialurónico para relleno de labios un mes antes de recibir la primera vacuna contra COVID-19 Pfizer-BioNTech. Después de dos días de la vacunación, se presentó un leve dolor y la aparición de nódulos eritematosos en el labio superior, los cuales desaparecieron después de una semana. Un mes después, la paciente se aplicó la dosis de refuerzo de la vacuna y, dos meses más tarde, se desarrolló un edema eritematoso doloroso tanto en el labio superior como en el inferior, lo cual se diagnosticó como una reacción de hipersensibilidad retrasada al ácido hialurónico después de la aplicación de la vacuna. La paciente fue tratada con tabletas de metilprednisolona por ocho días. Al quinto día la mejora ya era evidente, pues se notaba un alivio notable de la hinchazón y el dolor (Savva et al., 2021). Es importante destacar que este incidente se trata de un reporte de caso, el cual es atípico y la causalidad debería de establecerse a futuro de manera estadística con un tamaño de muestra representativo.

## 7

## Conclusiones

El AH es un importante compuesto en la cosmética y medicina estética, principalmente debido a sus propiedades hidratantes y a su empleo como relleno dérmico. La evolución en su manufactura a lo largo de los años, especialmente mediante fermentación bacteriana y reticulación de la molécula, ha optimizado su producción, y, lo que es más, ha mejorado su efectividad en aplicaciones tópicas e inyectables. Sin embargo, su uso también presenta algunos riesgos como necrosis, complicaciones vasculares y reacciones de hipersensibilidad, esto último tras infecciones virales o vacunación contra SARS-CoV-2. Es importante aclarar que estos eventos no deben ser una preocupación generalizada, ya que la mayoría de los pacientes toleran bien los tratamientos cosméticos sin reacciones adversas graves. Por lo tanto, aunque el uso del AH está ampliamente extendido en la población general, estas reacciones adversas subrayan que no siempre se trata de una sustancia inocua, y depende del contexto de su aplicación.

## 8

## Agradecimientos

Al CONACHYT, por brindar el apoyo becario al estudiante IHV, con la beca No. 4013419.

# REFERENCIAS

- Cruz, A. (2023). *Lista de precios de referencia para cirugía plástica en México*. <https://cirugiaplasticaandrescruz.com.mx/cirugias/>
- Cassiano, D., Miyuki Iida, T., Lúcia Recio, A., & Yarak, S. (2020). Delayed skin necrosis following hyaluronic acid filler injection: A case report. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(3), 582–584. <https://doi.org/10.1111/JOCD.13287>
- D'Arcy, M. S. (2019). Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biology International*, 43(6), 582–592. <https://doi.org/10.1002/CBIN.11137>
- Dispenza, M. C. (2019). Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc*, 40, 470–473. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4274>
- Faivre, J., Pigweh, A. I., Iehl, J., Maffert, P., Goekjian, P., & Bourdon, F. (2022). Crosslinking hyaluronic acid soft-tissue fillers: current status and perspectives from an industrial point of view. *Expert Review of Medical Devices*, 18(12), 1175–1187. <https://doi.org/10.1080/17434440.2021.2014320>
- Fallacara, A., Baldini, E., Manfredini, S., & Vertuani, S. (2018). Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers*, 10(7), 701. <https://doi.org/10.3390/POLYM10070701>
- González Abal, S., & Soto González, M. (2018). Eficacia del ácido hialurónico en el tratamiento de las enfermedades articulares Usefulness of hyaluronic acid in the treatment of joint diseases. *Rev Cubana de Reumatol*, 20(3), 642. [http://scielo.sld.cu](http://scielo.sld.cuhttp://scielo.sld.cu)
- Hirsch, P., Infanger, M., & Kraus, A. (2020). A case of upper lip necrosis after cosmetic injection of hyaluronic acid soft-tissue filler—Does capillary infarction play a role in the development of vascular compromise, and what are the implications? *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(6), 1316–1320. <https://doi.org/10.1111/JOCD.13391>
- Hryshchenko, M., & Starovoitova, S. (2024). From production to regulation: the comprehensive role of hyaluronic acid in the food and cosmetic industry. *Ukrainian Food Journal*, 13(3), 476–506. <https://doi.org/10.24263/2304-974X-2024-13-3-5>
- Jagannath, S., & Ramachandran, K. B. (2010). Influence of competing metabolic processes on the molecular weight of hyaluronic acid synthesized by *Streptococcus zooepidemicus*. *Biochemical Engineering Journal*, 48(2), 148–158. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2009.09.003>
- Jeong, C. H., Han, J. H., Lim, S. J., Kwon, H. C., Kim, Y. J., Keum, D. H., ... & Han, S. G. (2025). Comparative toxicity study of hyaluronic acid fillers crosslinked with 1, 4-butanediol diglycidyl ether or poly (ethylene glycol) diglycidyl ether. *International Journal of Biological Macromolecules*, 296, 139620. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.139620>
- Jeong, E., Shim, W. Y., & Kim, J. H. (2014). Metabolic engineering of *Pichia pastoris* for production of hyaluronic acid with high molecular weight. *Journal of biotechnology*, 185, 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2014.05.018>
- Jung, H. (2020). Hyaluronidase: An overview of its properties, applications, and side effects. *Archives of Plastic Surgery*, 47(4), 297–300. <https://doi.org/10.5999/APS.2020.00752>
- Kumar, B. V., Connors, T. J., & Farber, D. L. (2018). Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. *Immunity*, 48(2), 202–213. <https://doi.org/10.1016/j.IMMUNI.2018.01.007>
- Macías Ortega, M., Espinoza, P. C., Suazo, S., Jiménez, A. N., Rubio, F., & Breve, L. (2015). Aplicación clínica del ácido hialurónico. *Rev. Fac. Cienc. Méd.* 12(2), 41–49. [www.bvs.hn/RFCM/pdf/2015/pdf/RFCMVol12-2-2015-6.pdf](http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2015/pdf/RFCMVol12-2-2015-6.pdf)
- Mortada, H., Seraj, H., Barasain, O., Bamakhrama, B., Alhindi, N. I., & Arab, K. (2022). Ocular Complications Post-Cosmetic Periocular Hyaluronic Acid Injections: A Systematic Review. *Aesthetic Plastic Surgery*, 46(2), 760–773. <https://doi.org/10.1007/S00266-021-02730-5>
- Piraccini, B. M., Granger, C., Alessandrini, A., Brandi, N., Bruni, F., Mandel, V. D., Pellacani, G., & Starace, M. (2020). Clinical and Instrumental Objective Evidence of the Efficacy of a New Water-Based Nail-Strengthening Solution Containing Pistacia lentiscus and Hyaluronic Acid Applied for Up to 6 Months to Improve the Appearance of Weak, Brittle Nails. *Dermatology and Therapy*, 10(1), 119–131. <https://doi.org/10.1007/S13555-019-00343-0>
- Robati, R. M., Moineddin, F., & Almasi-Nasrabadi, M. (2018). The Risk of Skin Necrosis Following Hyaluronic Acid Filler Injection in Patients With a History of Cosmetic Rhinoplasty. *Aesthetic Surgery Journal*, 38(8), 883–888. <https://doi.org/10.1093/ASJ/SJY005>
- Savva, D., Battineni, G., Amenta, F., & Nittari, G. (2021). Hypersensitivity reaction to hyaluronic acid dermal filler after the Pfizer vaccination against SARS-CoV-2. *International Journal of Infectious Diseases*, 113, 233–235. <https://doi.org/10.1016/j.IJID.2021.09.066>
- Secretaría de Salud (2016). NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Diario Oficial de la Federación. [https://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017#gsc.tab=0](https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017#gsc.tab=0)
- Serra, M., Casas, A., Tobarro, D., Barros, A. N., & Teixeira, J. A. (2023). Microbial Hyaluronic Acid Production: A Review. *Molecules*, 28(5), 2084. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES28052084>
- Sionkowska, A., Gadomska, M., Musiał, K., & Piatek, J. (2020). Hyaluronic Acid as a Component of Natural Polymer Blends for Biomedical Applications: A Review. *Molecules*, 25(18), 4035. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25184035>
- Tapia, A.G., & Gómez de la Fuente, E. (1998). El ácido hialurónico y sus aplicaciones en dermatología. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 89(9), 435–443.
- Tezel, A., & Fredrickson, G. H. (2009). The science of hyaluronic acid dermal fillers. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 10(1), 35–42. <https://doi.org/10.1080/14764170701774901>
- Waggett, S., Lyles, E., & Schlesinger, T. (2024). Update on Low-Molecular Weight Hyaluronic Acid in Dermatology: A Scoping Review. *EMJ Dermatology*, 12(1), 134–146. <https://doi.org/10.33590/emjdermatol/CCHB4701>
- Wang, C., Sun, T., Li, H., Li, Z., & Wang, X. (2021). Hypersensitivity Caused by Cosmetic Injection: Systematic Review and Case Report. *Aesthetic Plastic Surgery*, 45(1), 263–272. <https://doi.org/10.1007/s00266-020-01684-4>
- Woo, J. E., Seong, H. J., Lee, S. Y., & Jang, Y. S. (2019). Metabolic engineering of *Escherichia coli* for the production of hyaluronic acid from glucose and galactose. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7, 351. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00351>