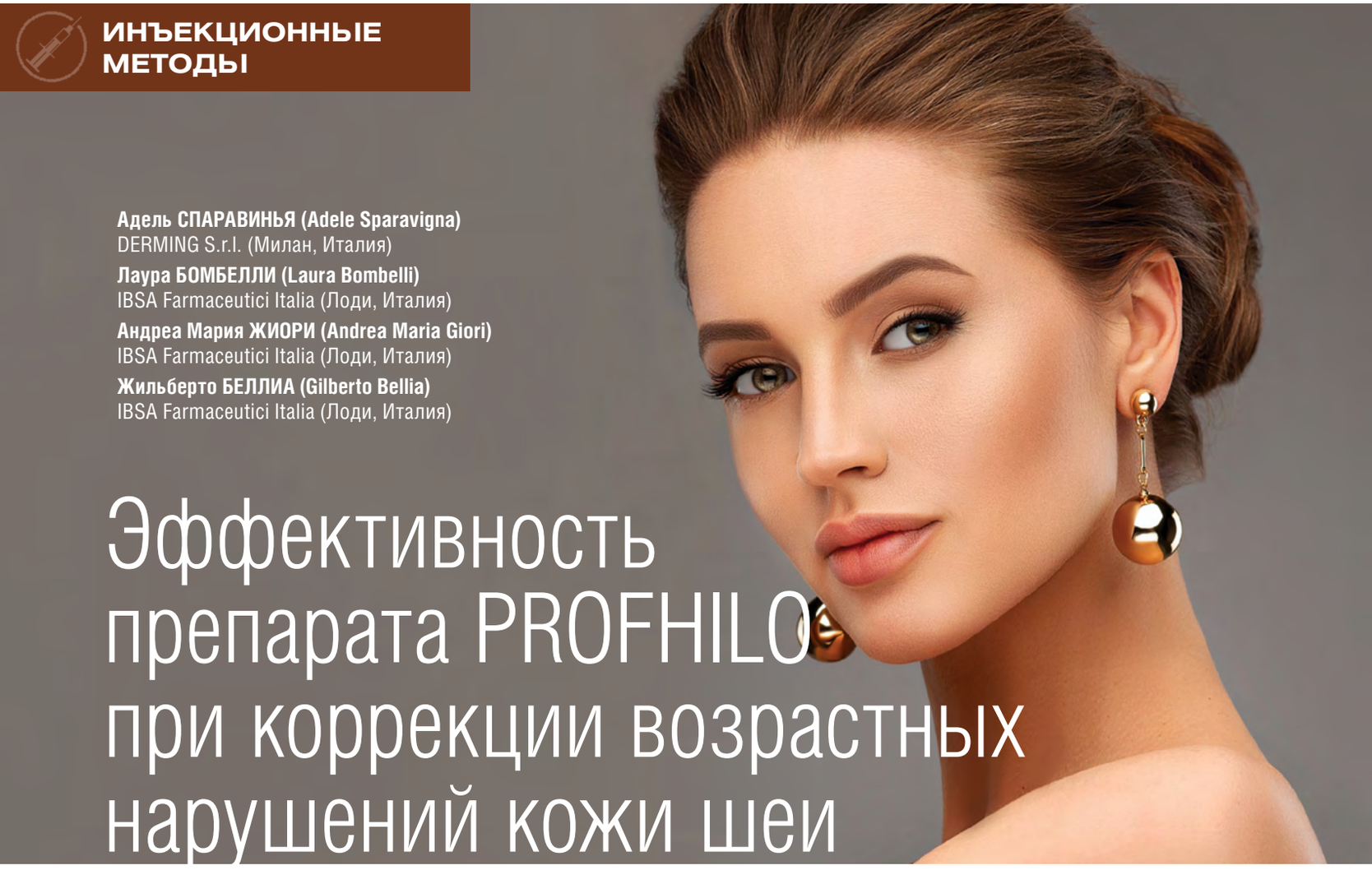
ИНЪЕКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ



Адель СПАРАВИНЬЯ (Adele Sparavigna)
DERMING S.r.l. (Милан, Италия)
Лаура БОМБЕЛЛИ (Laura Bombelli)
IBSA Farmaceutici Italia (Лоди, Италия)
Андреа Мария ЖИОРИ (Andrea Maria Giori)
IBSA Farmaceutici Italia (Лоди, Италия)
Жильберто БЕЛЛИА (Gilberto Bellia)
IBSA Farmaceutici Italia (Лоди, Италия)

Эффективность препарата PROFHILO при коррекции возрастных нарушений кожи шеи

Благодаря росту популярности омолаживающих процедур в эстетической медицине постоянно появляются новые методы коррекции возрастных нарушений. В настоящее время повышенное внимание уделяется шее, поскольку с годами в этой области происходят значительные изменения: становятся заметны возрастные признаки, образуются морщины [1, 2]. Известно несколько способов улучшить состояние кожи шеи [3–6]. Широко применяются инъекции гиалуроновой кислоты (ГК), которые продемонстрировали не только эффективность, но и хорошую переносимость [7–17]. Благодаря существованию различных форм и разной молекулярной массе [7, 17–20], ГК – универсальное средство для использования в разных целях. Поскольку ГК естественным образом присутствует в организме человека, значительно снижается риск возникновения аллергических реакций. Показана эффективность и хорошая переносимость препарата, содержащего гибридные комплексы низкомолекулярной (L-HA) и высокомолекулярной (H-HA) ГК, при коррекции атонии кожи лица и внутренней поверхности рук [19, 21, 22]. Исследования *in vitro* на фибробластах или кератиноцитах свидетельствуют о том, что устойчивость гибридных комплексов ГК к действию гиалуронидазы выше, чем устойчивость отдельно взятых L-HA и H-HA. Кроме того, гибридные комплексы более эффективно влияют на синтез эластина и коллагена [19]. Такие свойства хорошо согласуются с данными клинических исследований, которые показали, что после применения Profhilo® отмечается повышение эластичности кожи [21, 22]. Гибридный комплекс ГК также превосходит H-HA или L-HA в отношении дифференцировки адипоцитов *in vitro* и активирования стволовых клеток, полученных из жировой ткани [20]. Предполагается, что гибридный комплекс ГК более эффективно препятствует связанной со старением резорбции жировой ткани, а также способствует восстановлению объема и структуры мягких тканей. В данной работе рассматриваются эффективность и переносимость препарата на основе гибридного комплекса ГК при коррекции атонии кожи шеи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытом одноцентровом клиническом исследовании участвовали 25 женщин. Все

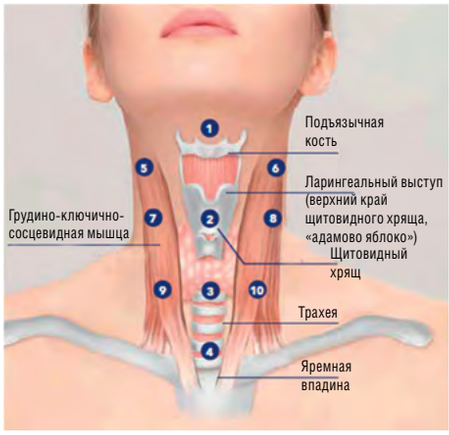


РИС. 1. *Расположение 10 точек инъекций препарата Profhilo®*

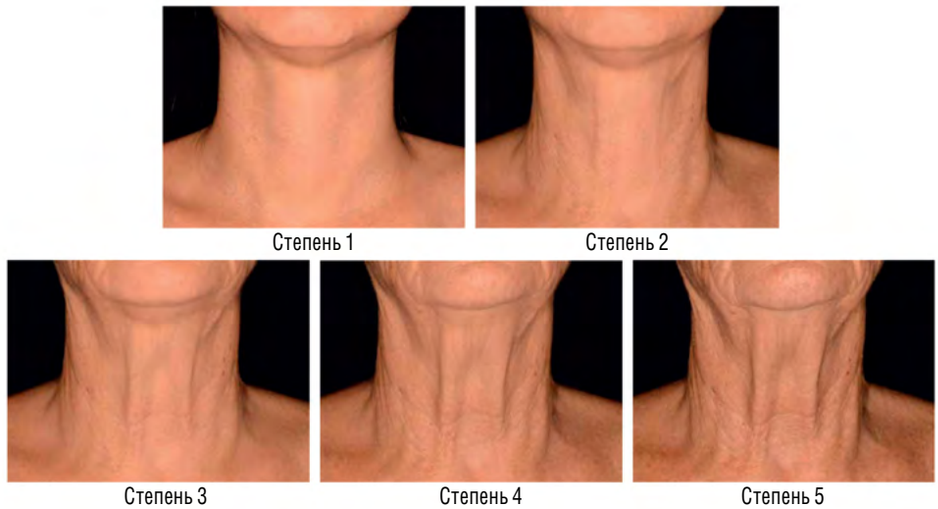


РИС. 2. *Шкала атонии кожи шеи IBSA*

процедуры в ходе исследования выполняли под контролем дерматолога. Исследование было одобрено независимым комитетом по этике и проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации. Все участницы подписали информированное согласие. Исследование зарегистрировано на сайте clinicaltrials.gov (NCT04002856). Протокол включал две процедуры инъекций с интервалом один месяц и три контрольных визита:

- первый визит – перед выполнением первой процедуры (T0),
- второй визит – через месяц после первой инъекции и непосредственно перед второй инъекцией (T1),
- третий визит – через 4 месяца после первой инъекции (или через 3 месяца после второй инъекции) (T2).

Конечная точка 4 месяца была выбрана на основе результатов, полученных ранее при коррекции морщин на лице [22].

Использовали препарат **Profhilo®** (IBSA Farmaceutici Italia S.r.l.), который выпускается в предварительно заполненном шприце, содержащем 2 мл 3,2% ГК (32 мг H-HA и 32 мг L-HA в 2 мл физиологического раствора).

Инъекции выполняли с помощью иглы 29G, глубина введения – средне-глубокие слои дермы. Использовали технику биоэстетических точек (БЭТ), которая заключается во введении препарата в 10 точек, расположенных на 3 вертикальных линиях (рис. 1). В каждую точку болюсно вводили по 0,2 мл филлера. Такая техника гарантирует отсутствие риска травмы жизненно важных органов.

В исследование включали женщин в возрасте 40–65 лет (средний возраст 54 года) с атонией кожи шеи 3–4 балла по Шкале атонии кожи шеи IBSA [23], обратившихся по поводу восстановительной процедуры. Визуальная шкала (рис. 2) включает 5 степеней атонии от 1 («отсутствие») до 5 («выраженная атония»). Пациентки должны были приходить на контрольные визиты, сохранять привычный режим питания, физической активности, использования косметики и очищающих средств и перед инсоляцией всегда наносить на кожу шеи солнцезащитное средство.

Критериями исключения были: беременность, лактация, курение, злоупотребление алкоголем или наркозависимость. В исследование не включали женщин, не находящихся в менопаузе и отказавшихся от контрацепции или выполнения тестов на беременность в моменты времени T0 и T1 (т.е. до и через месяц после первой инъекции). Критерием исключения также считалось изменение ИМТ (± 1) во время исследования. Дополнительными критериями исключения были: эстетические хирургические вмешательства или процедуры, выполненные в области шеи за 6 месяцев до исследования; известная гиперчувствительность к исследуемому препарату и/или его ингредиентам; дерматологические заболевания (дерматит), повреждения, рубцы или пороки развития в области шеи; рецидивирующий герпес на лице/губах; активная экзема, псориаз, тяжелая розацеа, склеродермии, инфекции и тяжелые акне в области шеи; диабет; эндокринные заболевания; заболевания печени, почек или сердца; заболевания легких; онкологические заболевания; неврологические заболевания; воспалительные или иммуносупрессивные заболевания; аллергия на лекарственные препараты; прием антикоагулянтов, антиагрегантов, антигистаминных препаратов, кортикостероидов, наркотических препаратов, антидепрессантов, иммуносупрессивных препаратов. Применение других, не упомянутых лекарственных препаратов считалось потенциальным критерием исключения.

Оценка эффективности

Эффективность инъекций определяли с помощью качественных (клинических) и количественных (инструментальных) методов оценки и подтверждали их фотографиями.

Клиническую оценку состояния кожи шеи выполняли на каждом визите, используя 5-балльную шкалу атонии кожи шеи IBSA (рис. 2).

Фотосъемку выполняли в стандартных условиях при одинаковых: увеличении, освещенности, угле отражения и угле наклона источника света. ▷

ИНЪЕКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА PROFHILO ПРИ КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТНЫХ НАРУШЕНИЙ КОЖИ ШЕИ

Инструментальную оценку выполняли с помощью следующих неинвазивных методов.

- Увлажненность поверхности кожи определяли по величине электрической емкости кожи с помощью корнеометра CM825 (Courage-Khazaka, Кёльн, Германия). На одном и том же участке кожи проводили три измерения и рассчитывали среднее значение.
- Увлажненность глубоких слоев кожи определяли, измеряя диэлектрическую проницаемость поверхностных и глубоких слоев кожи с помощью влагомера. Этот прибор генерирует электромагнитное излучение высокой частоты и малой мощности и фиксирует изменения общего содержания воды в ткани. Датчики позволяют проводить измерения на разных глубинах. В этом исследовании использовали датчики размером 0,5 и 1,5 мм.
- Определение упругости и эластичности кожи с помощью торсиометра. Сопротивление кожи скручиванию анализировали на аппарате Dermal Torque Meter™ (Dia-Stron Ltd, Великобритания), который измеряет углы закручивания во время и после механического скручивающего воздействия. Определяли мгновенную и максимальную эластичность (Ue и Uf соответственно), вязкоупругость (Uv) и мгновенное упругое восстановление (Ur).
- Определение плотности кожи с помощью профилометрии. Небольшой участок кожи шеи, площадью примерно 7 см^2, брали в складку с помощью специальной маски, которая позволяла проводить измерения на одном и том же участке при каждом визите. Складка изменяет микрорельеф поверхности кожи, который, в свою очередь, зависит от плотности кожи. Затем с помощью аппарата для оптической профилометрии Primos (GFMesstechnik GmbH, Германия) получали и сравнивали полученные изображения.

Оценка безопасности

Переносимость препарата оценивали, отмечая местные реакции (отсроченный отек, боль, эритема или гематомы), а также любые другие побочные системные или локальные эффекты.

Самооценка пациенток

В завершение исследования пациенток просили заполнить анкету, в которой нужно было охарактеризовать эффективность действия препарата на неровности микрорельефа и атонию кожи шеи (с помощью оценок «явно выражено», «выражено», «умеренно», «незначительно» и «отсутствие») и его переносимость (с помощью оценок «плохо», «неудовлетворительно», «хорошо» и «отлично»).

Статистический анализ

Для статистической обработки клинических данных использовали тест Фридмана, после которого при статистически значимых результатах применяли критерий знаковых рангов Уилкоксона с поправкой Холма – Шидака.

Для анализа данных, полученных с помощью инструментальных методов, использовали непараметрический тест Фридмана, если гипотеза о нормальности отклонялась тестом нормальности Шапиро – Уилка (порог 5%). Если гипотеза о нормальности подтверждалась, использовали параметрический тест ANOVA. В обоих случаях при статистически значимых результатах использовали поправку Холма – Шидака.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Две участницы из 25 не завершили исследование из-за проблем, не связанных с исследованием, поэтому собраны и проанализированы данные 23 пациенток, завершивших исследование. Ранее никому из пациенток не выполняли интрадермальные инъекции филлеров в область шеи.

Клиническая оценка эффективности

Инъекции исследуемого препарата привели к статистически значимому уменьшению атонии кожи шеи, что отмечалось уже в момент времени T1 (15%). К моменту времени T2 атония кожи стала еще менее выраженной (21%) (рис. 3). Это улучшение соответствовало уменьшению по Шкале атонии кожи шеи IBSA как минимум на 1 балл более чем у половины пациенток.

Положительные результаты подтверждались фотографиями, на которых были явно заметны улучшения, появившиеся после процедуры (рис. 4).

Инструментальные методы оценки эффективности

С помощью портативной системы Primos измеряли три показателя (Ra – среднее нарушение микрорельефа, Rt – общая высота, Rv – максимальная глубина микрорельефа кожи), определяющие плотность кожи. На каждом визите у всех пациенток оценивали состояние кожи одного и того же участка шеи. На первом визите (T1) отмечалось выраженное и статистически значимое снижение всех трех показателей, а на следующем визите (T2) микрорельеф кожи улучшился еще больше (рис. 5). Полученные данные свидетельствуют о со-

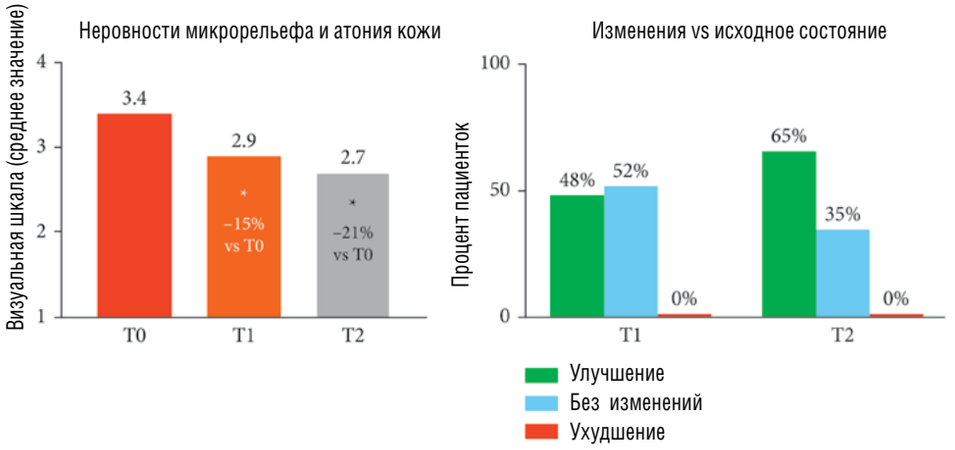


РИС. 3. *Изменение показателей визуальной шкалы (слева) и клинической оценки неровностей микрорельефа и атонии кожи шеи по сравнению с исходным состоянием (справа); *p < 0,05 по сравнению с T0 (ранговый тест Уилкоксона с поправкой Холма – Шидака)*

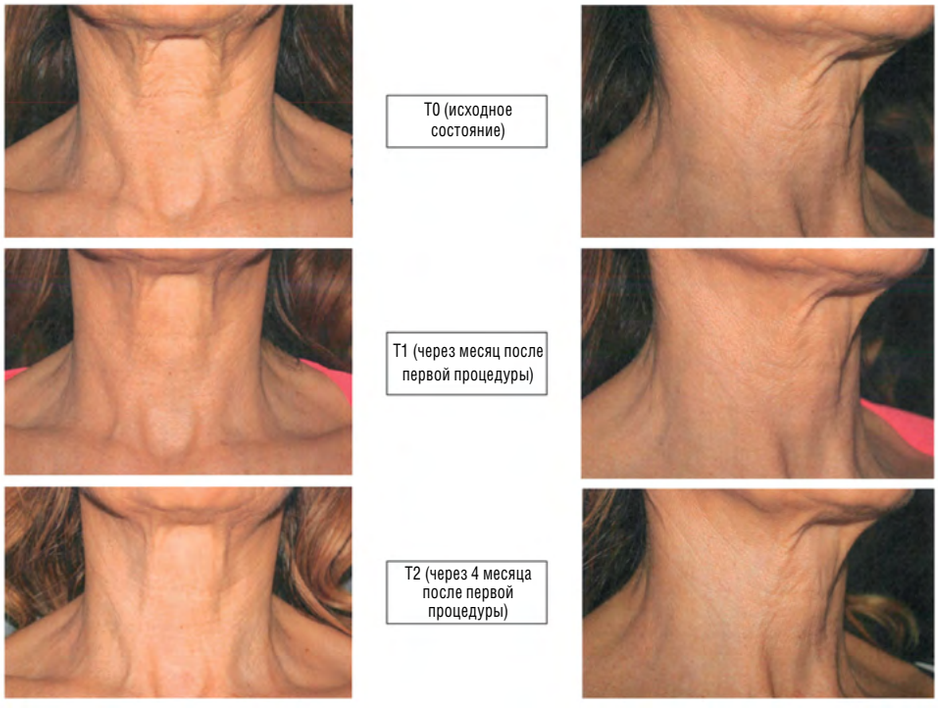


РИС. 4. *Фотографии, сделанные до выполнения инъекций и в моменты времени T1 и T2*

ТАБЛИЦА 1. **Эффективность инъекций согласно самооценке пациенток**

Показатели состояния кожи шеи	Общее количество оценок «заметно в среднем», «заметно» и «явно выражено»
Сокращение нарушений микрорельефа	87%
Уменьшение атонии	92%
Ремоделирование и четкость овала лица	91%
Эффект лифтинга	96%
Увеличение мягкости	96%
Увеличение гладкости	91%
Увеличение увлажненности	96%

кращении выраженности морщин и атонии кожи.

Действие инъекций на увлажненность кожи определяли, измеряя поверхностную и глубокую гидратацию. Последнюю – на глубине 0,5 и 1,5 мм. При обоих измерениях был получен выраженный эффект, как в момент времени T1, так и в T2, с изменением по сравнению с исходным состоянием от 3 до 22%. Графики, относящиеся к трем оценкам, представлены на рисунке 6.

Показано положительное действие инъекций на пластоэластичность кожи, причем все значения, полученные с помощью торсиометрии, были положительными в моменты времени T1 и T2.

Величина мгновенного упругого восстановления (Ur) также статистически значимо увеличилась в момент времени T2 (рис. 7).

Самооценка пациенток

В завершение все пациентки, участвовавшие в исследовании, заполняли анкету, в которой сообщали о степени удовлетворенности эффективностью и переносимостью инъекций. Пациентки использовали шкалу степени удовлетворенности («отсутствие», «слегка заметно», «заметно в среднем», «заметно», «явно выражено»). В таблице 1 указан процент пациенток, сообщивших об улучшении показателей качества кожи. Результаты анкетирования предельно ясны, поскольку подавляющее большинство (от 87 до 96%) пациенток оценили результаты инъекций положительно.

Что касается переносимости, то примерно половина пациенток сообщила лишь о незначительных гематомах в месте инъекции, которые полностью исчезли через несколько дней. Такая реакция была ожидаема и связана непосредственно с выполнением инъекций. Врач оценил переносимость препарата как хорошую/превосходную у всех пациенток, что подтверждалось самооценкой – 83% пациенток сообщили об отличной переносимости, остальные пациентки – о хорошей.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании показано, что филлер, содержащий гибридные ком- ▷

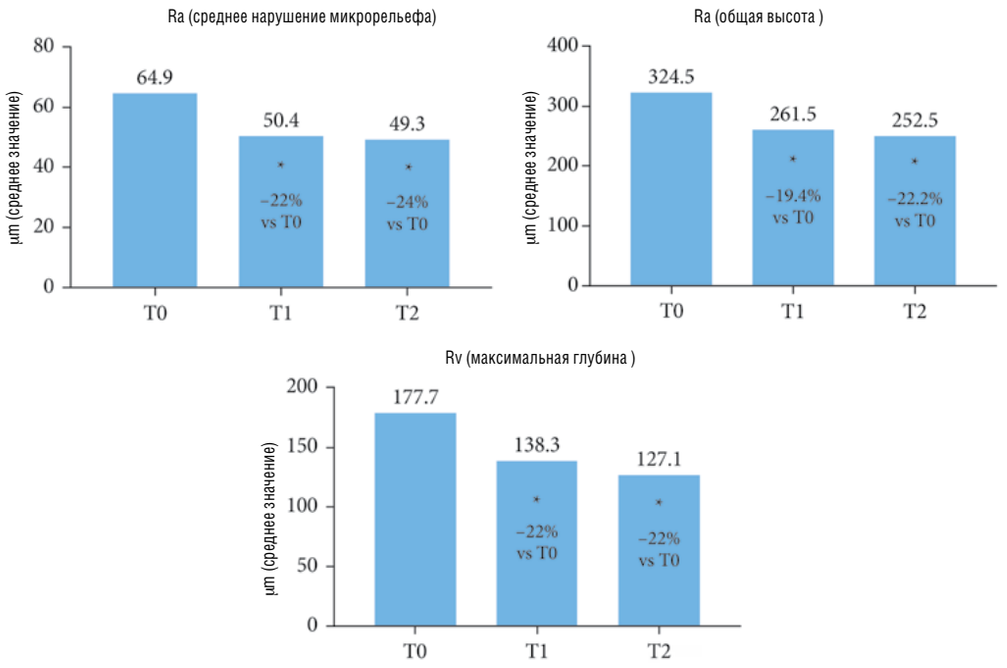


РИС. 5. *Плотность кожи по данным профилометрии. Все показатели измерены в T0, T1 и T2; в каждом столбце указан процент снижения в T1 и T2 по сравнению T0, *p < 0,05 по сравнению с T0 (t-тест с поправкой Холма – Шидака)*

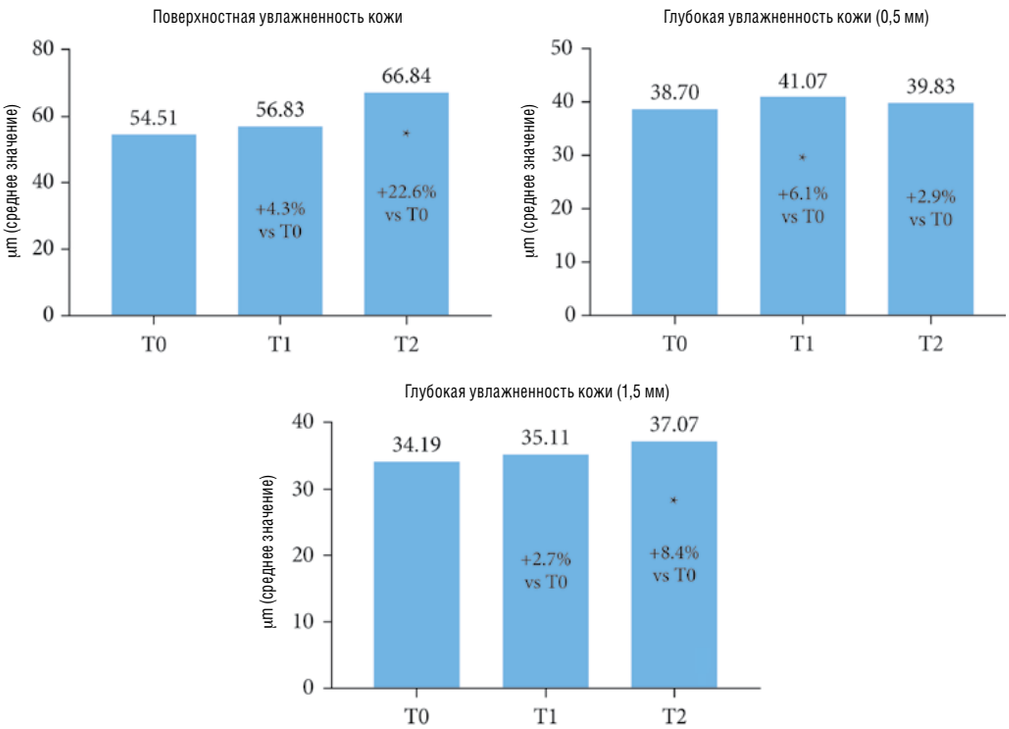


РИС. 6. *Показатели поверхностной и глубокой гидратации. Увлажненность кожи определяли в моменты времени T0, T1 и T2; в каждом столбце указано процентное увеличение в T1 и T2 по сравнению с T0; *p < 0,05 по сравнению с T0 (t-тест с поправкой Холма – Шидака)*

плексы ГК с высокой и низкой молекулярной массой, эффективно сокращает атонию кожи и морщины на шее. Положительные результаты оценены не только с помощью клинического обследования, но и подтверждены инструментальными методами и мнением пациенток. Две инъекции исследуемого филлера, выполненные с интервалом 30 дней, явно улучшили состояние кожи шеи, что было заметно уже после первой инъекции. Изменения сохранялись или даже стали более выраженными через 3 месяца после последней инъекции. Важно, что и по данным других исследований [7, 9, 15, 18] эффективность сопровождалась очень хорошей переносимостью. Результаты всех инструментальных методов согласуются со статистически значимыми изменениями всех показателей. Это важный момент, поскольку инструментальные методы более надежны, воспроизводимы и объективны по сравнению с клинической оценкой.

То, что со временем результат коррекции морщин становится более выраженным, возможно, свидетельствует о стимулирующем действии инъекций на дерму и эпидермис, что способствует синтезу коллагена и, следовательно, восстанавливает тонус и текстуру кожи шеи. Это предположение подтверждается исследованием *in vitro*, показавшим, что ГК действительно оказывает биостимулирующее действие [31].

Использование воспроизводимой и безопасной техники введения препарата в 10 стандартных точек – еще одно дополнение к исследованию с точки зрения сопоставимости данных, полученных у разных пациентов.

Благодаря очень хорошей переносимости исследуемый препарат можно использовать не только изолированно, но и при комплексном подходе, который позволяет получить удовлетворительные результаты [2, 3, 6, 32].

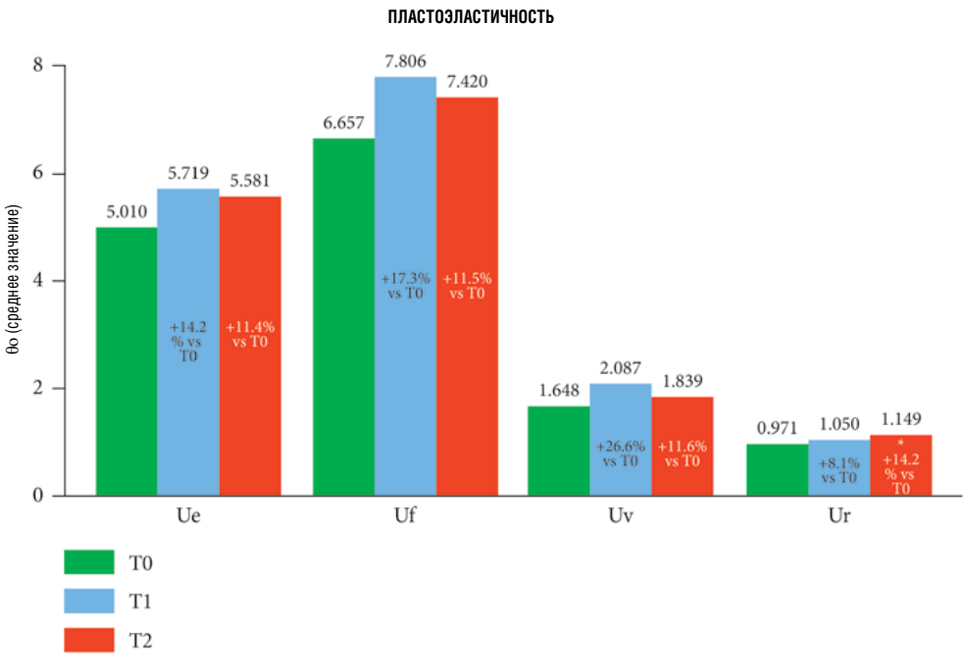


РИС. 7. *Пластоэластичность кожи шеи. Условные обозначения: T0, T1 и T2 – моменты времени, в которые были измерены показатели Ue, Uf, Uv и Ur – показатели пластоэластичности. В каждом столбце указаны изменения в T1 и T2 по сравнению с T0; *p < 0,05 по сравнению с T0 (ранговый тест Уилкоксона с поправкой Холма – Шидака)*

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

На протяжении 5 лет деперсонализированные данные Отчета о клиническом исследовании (Clinical Study Report, CSR) предоставляются по запросу, направленному соответствующему автору.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

ЛБ, АМЖ, ЖБ – сотрудники компании IBSA Farmaceutici Italia Srl. АС заявила об отсутствии конфликта интересов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят Джованну Дамиа за помощь в написании статьи. Создание статьи было поддержано компанией IBSA Farmaceutici Italia Srl. Исследование спонсировано компанией IBSA Farmaceutici Italia Srl.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. R. Ellenbogen and J. V. Karlin. Visual criteria for success in restoring the youthful neck. Plastic and Reconstructive Surgery, vol. 66, no. 6, pp. 826–837, 1980.

2. D. Humzah, A. Tateo, and G. Siquier. Multimodal approach to the aging neck. Prime Journal, vol. 9, no. 1, 2019.

3. H. Jeon, T. Kim, H. Kim, and S. B. Cho. Multimodal approach for treating horizontal neck wrinkles using intensity focused ultrasound, cohesive polydensified matrix hyaluronic acid, and Incobotulinumtoxin A. Dermatologic Surgery, vol. 44, no. 3, pp. 421–431, 2018.

4. S. G. Fabi, C. Burgess, A. Carruthers et al. Consensus recommendations for combined aesthetic interventions using botulinum toxin, fillers, and microfocused ultrasound in the neck, decolletage, hands, and other areas of the body. Dermatologic Surgery vol. 42, no. 10, pp. 1199–1208, 2016.

5. H. S. Lee, W. S. Jang, Y.-J. Cha et al. Multiple pass ultrasound tightening of skin laxity of the lower face and neck. Dermatologic Surgery, vol. 38, no. 1, pp. 20–27, 2012.

6. M. Vanaman, S. G. Fabi, and S. E. Cox. Neck rejuvenation using a combination approach: our experience and a review of the literature. Dermatologic Surgery, vol. 42, pp. S94–S100, 2016.

7. K. L. Beasley, M. A. Weiss, and R. A. Weiss. Hyaluronic acid fillers: a comprehensive review. Facial Plast Surg, vol. 25, pp. 086–094, 2009.

8. P. Callan, G. J. Goodman, I. Carlisle et al. Efficacy and safety of a hyaluronic acid filler in subjects treated for correction of midface volume deficiency: a 24 month study. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, vol. 6, pp. 81–89, 2013.

9. F. Distante, V. Pagani, and A. Bonfigli. Stabilized hyaluronic acid of non-animal origin for rejuvenating the skin of the upper arm. Dermatologic Surgery, vol. 35, pp. 389–394, 2009.

10. S. Fagien and D. Cassuto. Reconstituted injectable hyaluronic acid: expanded applications in facial aesthetics and additional thoughts on the mechanism of action in cosmetic medicine. Plastic and Reconstructive Surgery, vol. 130, no. 1, pp. 208–217, 2012.

11. S. Fagien, G. Monheit, D. Jones et al. Hyaluronic acid gel with (harrl) and without lidocaine (haju) for the treatment of moderate-to-severe nasolabial folds: a randomized, evaluatorblinded, phase III study. Dermatologic Surgery, vol. 44, no. 4, pp. 549–556, 2018.

12. J. Gaffney, S. Matou-Nasri, M. Grau-Olivares, M. Slevin. Therapeutic applications of hyaluronan. Molecular Biosystems, vol. 6, no. 3, pp. 437–443, 2010.

13. I. Ghersetich, T. Lotti, G. Campanile, C. Grappone, and G. Dini. Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging. International Journal of Dermatology, vol. 33, no. 2, pp. 119–122, 1994.

14. D. Jones and D. K. Murphy. Volumizing hyaluronic acid filler for midface volume deficit: 2-year results from a pivotal single-blind randomized controlled study. Dermatologic Surgery, vol. 39, no. 11, pp. 1602–1612, 2013.

15. M. S. McCracken, J. A. Khan, A. E. Wulc et al. Hyaluronic acid gel (restylane) filler for facial rhytids: lessons learned from American society of ophthalmic plastic and reconstructive surgery member treatment of 286 patients. Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery, vol. 22, no. 3, pp. 188–191, 2006.

16. G. D. Monheit and K. M. Coleman. Hyaluronic acid fillers. Dermatology and Therapy, vol. 19, no. 3, pp. 141–150, 2006.

17. A. Tezel and G. H. Fredrickson. The science of hyaluronic acid dermal fillers. Journal of Cosmetic and Laser 1erapy, vol. 10, no. 1, pp. 35–42, 2008.

ИНЪЕКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА PROFHILO ПРИ КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТНЫХ НАРУШЕНИЙ КОЖИ ШЕИ

18. B. Ascher, C. Bayerl, P. Brun et al. Efficacy and safety of a new hyaluronic acid dermal filler in the treatment of severe nasolabial lines — 6-month interim results of a randomized, evaluator-blinded, intra-individual comparison study. Journal of Cosmetic Dermatology, vol. 10, no. 2, pp. 94–98, 2011.

19. A. Stellavato, L. Corsuto, A. D'Agostino et al. Hyaluronan hybrid cooperative complexes as a novel frontier for cellular bioprocesses re-activation. PLoS One, vol. 11, no. 10, Article ID e0163510, 2016.

20. A. Stellavato, M. La Noce, L. Corsuto et al. Hybrid complexes of high and low molecular weight hyaluronans highly enhance HASCs differentiation: implication for facial bioremodelling. Cellular Physiology and Biochemistry, vol. 44, no. 3, pp. 1078–1092, 2017.

21. E. Agolli, B. Diffidenti, N. Di Zitti et al. Hybrid cooperative complexes of high and low molecular weight hyaluronans (Profhilo®): review of the literature and presentation of the Vision HA project. Esperienze Dermatologiche, vol. 20, 2018.

22. A. Sparavigna and B. Tenconi. Efficacy and tolerance of an injectable medical device containing stable hybrid cooperative complexes of high- and low-molecular-weight hyaluronic acid: a monocentric 16 weeks open-label evaluation. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2016;9:297–305.

23. A. Tateo, G. Siquier-Dameto, O. Artzi et al. Development and validation of IBSA photographic scale for the assessment of neck laxity. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, vol. 14, pp. 349–354, 2021.

24. A. S. Donath, R. A. Glasgold, and M. J. Glasgold. Volume loss versus gravity: new concepts in facial aging. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery, vol. 15, no. 4, 243 pages, 2007.

25. M. A. Farage, K. W. Miller, P. Elsner, and H. I. Maibach. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. International Journal of Cosmetic Science, vol. 30, no. 2, pp. 87–95, 2008.

26. J. P. Farkas, J. E. Pessa, B. Hubbard, and R. J. Rohrich. The science and theory behind facial aging. Plastic and Reconstructive Surgery Global Open, vol. 1, no. 1, pp. 1–8, 2013.

27. R. G. Glogau. Aesthetic and anatomic analysis of the aging skin. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, vol. 15, no. 3, pp. 134–138, 1996.

28. L. Baumann, R. A. Weiss, S. Grekin 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. Dermatologic Surgery, vol. 44, no. 6, pp. 833–840, 2018.

29. M. Essendoubi, C. Gobinet, R. Reynaud, J. F. Angiboust, M. Manfait, and O. Piot. Human skin penetration of hyaluronic acid of different molecular weights as probed by Raman spectroscopy. Skin Research and Technology, vol. 22, no. 1, pp. 55–62, 2016.

30. A. Sparavigna, A. La Gatta, G. Bellia et al. Evaluation of the volumizing performance of a new volumizer filler in volunteers with age-related midfacial volume defects. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology, vol. 13, pp. 683–690, 2020.

31. A. Beatini, C. Schiraldi, and A. Sparavigna. Hyaluronic acid hybrid cooperative complexes and the BAP (Bio Aesthetic Points) technique: the new edge in biorejuvenation. Aesthetic Medicine, vol. 2, pp. 45–51, 2016.

32. G. Siquier and D. Humzah. How I do it – neck rejuvenation with a multimodal approach: botulinum toxin and hyaluronic acid stable hybrid cooperative complexes. 1e PMFA Journal, vol. 6, 2019.

33. A. M. Rodriguez and F. M. Saldana. Bio-remodelacion facial mediante inyeccion intradermica de un complejo hıbrido estabilizado de acido hialuronico de alto y bajo peso molecular: estudio prospectivo en 30 pacientes. European Aesthetic Plastic Surgery Journal, vol. 5, pp. 124–131, 2015.