



PIEL

FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

www.elsevier.es/piel



Dermatología estética

Fundamentos del uso de las enzimas recombinantes en dermatología

Melania Battistella^{a,*}, Minyor Avellaneda^b, Andrés Eloy Soto Montenegro^c y Jorge López Berroa^d

^a Medicina Estética, Me to Me Clinic, Fiuggi, Italia

^b Investigación de Cirugía Plástica, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

^c Práctica Privada en Cirugía Plástica, Reconstructiva y Maxilofacial, Caracas, Venezuela

^d Asuntos Clínicos, Médicos y Tecnovigilancia, Proteos Biotech, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de abril de 2024

Revisado el 12 de junio de 2024

Aceptado el 16 de junio de 2024

On-line el xxx

Palabras clave:

Hialuronidasa

Colagenasa

Lipasa

R E S U M E N

En el ámbito de la dermatología estética, se destaca la creciente utilización de las enzimas terapéuticas, caracterizadas por su elevada afinidad y especificidad sobre sus correspondientes sustratos. Estas enzimas se sintetizan en organismos heterólogos por medio de la tecnología de ADN recombinante y se caracterizan por menor inmunorreactividad, en comparación con las enzimas de origen eucariota. El objetivo de la presente revisión es sintetizar los datos disponibles acerca del fundamento de la utilización de estos productos en dermatología estética. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las redes PubMed, Scielo, Cochrane e Imbiomed; se consideraron aquellos estudios en los cuales se fundamentó el uso de hialuronidasas, colagenasas y lipasas en función de la patogenia de las afecciones a tratar. La información disponible confirma la eficacia y seguridad de la aplicación combinada de enzimas recombinantes en indicaciones como el rejuvenecimiento facial, la papada, las cicatrices hipertróficas y la paniculopatía edematosa fibroesclerótica. Se espera que nuevas investigaciones aumenten el caudal de la evidencia actual sobre esta área terapéutica prometedora y en constante desarrollo.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Initial concepts for the use of recombinant enzymes in dermatology

A B S T R A C T

In the field of esthetic dermatology, the increasing use of therapeutic enzymes, characterized by their high affinity and specificity on their corresponding substrates, stands out. These enzymes are synthesized in heterologous organisms by means of recombinant DNA technology and are characterized by lower immunoreactivity compared to enzymes of eukaryotic origin. The aim of the present review is to synthesize the available data on the rationale for the use of these products in esthetic dermatology. A bibliographic

Keywords:

Hyaluronidase

Collagenase

Lipase

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: melaniabattistella@gmail.com (M. Battistella).

<https://doi.org/10.1016/j.piel.2024.06.010>

0213-9251/© 2024 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

search was carried out in PubMed, Scielo, Cochrane and Imbiomed networks; those studies in which the use of hyaluronidases, collagenases and lipases was based on the pathogenesis of the conditions to be treated were considered. Available evidence confirms the efficacy and safety of the combined application of recombinant enzymes in indications such as facial rejuvenation, jowls, hypertrophic scars and fibrosclerotic edematous panniculopathy. Further research is expected to add to the current body of evidence in this promising and evolving therapeutic area.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

En el ámbito de la dermatología estética, se dispone actualmente de distintas estrategias terapéuticas invasivas y no invasivas. En este último grupo, se destaca la creciente utilización de las enzimas terapéuticas, caracterizadas por su elevada afinidad y especificidad sobre sus correspondientes sustratos¹. Las enzimas terapéuticas se sintetizan en organismos heterólogos (bacterias, levaduras) por medio de la tecnología de ADN recombinante, sucedida por las etapas de purificación, centrifugación y filtración². Las enzimas recombinantes de origen bacteriano presentan una menor inmunorreactividad, en comparación con las enzimas de origen eucariota, atribuida a la ausencia de procesos de glicosilación postranscripcionales³.

El objetivo del presente artículo de revisión consiste en sintetizar los datos disponibles acerca del fundamento de la utilización de estos productos en el campo de la dermatología estética.

Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las redes PubMed, Scielo, Cochrane e Imbiomed, dirigida a la utilización de enzimas recombinantes en dermatología estética. Se consideraron metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales, casos clínicos y datos preclínicos, en los cuales se fundamentó el uso de estos productos en función de la patogenia de la afección a tratar. Se definieron como palabras clave «hialuronidasas», «colagenasas» y «lipasas», así como sus correspondientes traducciones al inglés y portugués. El período de publicación de los estudios en forma electrónica o en papel fue desde enero de 2011 hasta enero de 2023. Se excluyeron los estudios duplicados y las presentaciones en congresos.

Hialuronidasas

La matriz extracelular (MEC) no solamente brinda un marco estructural, sino que desempeña un papel en la regulación de la proliferación, adhesión y migración celular. Los principales

componentes de la MEC son el colágeno, la elastina y los proteoglicanos (fig. 1). Estas últimas macromoléculas están constituidas por la unión covalente entre una cadena polipeptídica y uno o varios glicosaminoglicanos (GAG), de los cuales el ácido hialurónico (AH) es el más expresado en la dermis humana⁴. La pérdida progresiva de AH es una característica distintiva del envejecimiento cutáneo, atribuible a factores intrínsecos (como la menor biosíntesis por parte de los fibroblastos) y a factores extrínsecos, entre los que sobresale la exposición prolongada y recurrente a la radiación ultravioleta⁴. En estos casos, la inyección local de rellenos (fillers) a base de AH es una de las estrategias terapéuticas más difundidas y efectivas para la eliminación de los signos de envejecimiento facial, con elevado grado de satisfacción de los usuarios⁵. No obstante, esta terapia se asocia con eventos adversos potenciales, que incluyen su aplicación excesivamente superficial con decoloración de la piel, las reacciones granulomatosas a cuerpo extraño y, en especial, el riesgo de necrosis⁶. Las hialuronidasas representan el recurso terapéutico ante estas complicaciones, como se ha informado en estudios clínicos y revisiones^{4,7}.

Estas enzimas permiten la degradación del AH en fragmentos de pequeño, mediano o alto peso molecular, por medio de la rotura de los enlaces glucosídicos de tipo β -1,4⁴. Por consiguiente, las hialuronidasas de origen bacteriano no actúan mediante hidrólisis, sino que forman parte del grupo de las liasas⁸. La actividad biológica de los productos resultantes es variable; mientras las formas de alto peso molecular presentan acción antiinflamatoria, antiangiogénica y probablemente estimulante de la cicatrización, las variantes de bajo peso molecular se asocian con actividad angiogénica y proinflamatoria⁴.

En los seres humanos se ha identificado la expresión de 6 hialuronidasas diferentes⁴. Tanto las hialuronidasas de origen humano como aquellas obtenidas de otros organismos eucariotas pueden inducir fenómenos locales de hipersensibilidad, e incluso complicaciones graves con una incidencia estimada del 0,1%⁹. Como contrapartida, las hialuronidasas de origen bacteriano generadas mediante tecnología recombinante se destacan por su menor inmunogenicidad y mayor estabilidad⁹.

Por otra parte, las hialuronidasas forman parte de los recursos terapéuticos para los pacientes con cicatrices hipertróficas. Estas lesiones se caracterizan por una alteración de la MEC y pueden aparecer tras quemaduras, traumatismos, intervenciones quirúrgicas y procesos inflamatorios, como se

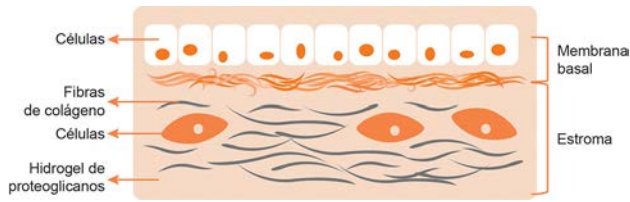


Figura 1 – Principales componentes de la matriz extracelular.

describe más adelante. La administración de hialuronidasa en las cicatrices hipertróficas se ha vinculado con una acción estimulante de la angiogénesis y con la regulación de la respuesta inflamatoria, atribuida a sus efectos sobre las citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, y los derivados del ácido araquidónico. Del mismo modo, las hialuronidasas contribuyen al equilibrio entre la biosíntesis y el depósito de colágeno^{10,11}.

Colagenasas

Las colagenasas forman parte de la familia de las metaloproteinasas de la MEC y participan de diversos procesos fisiológicos relacionados con la biosíntesis, la integridad o la reorganización del colágeno, el cual representa cerca del 30% del contenido proteico total del cuerpo humano¹². Los colágenos fibrilares tipo I y tipo III conforman alrededor del 90% de la dermis de los seres humanos, en una distribución proporcional aproximada de 80 y 20%, respectivamente (tabla 1). Sin embargo, el colágeno tipo III predomina en la fase proliferativa temprana de la cicatrización y es reemplazado por fibras más fuertes de colágeno tipo I durante las últimas etapas de las fases proliferativa y de remodelación temprana del proceso cicatricial¹³⁻¹⁵.

En la piel humana se identifica la expresión de 3 colagenasas que pueden iniciar la degradación del colágeno fibrilar de tipo I (MMP-1, MMP-8, MMP-13)¹⁶. Estas isoformas provocan la proteólisis del colágeno mediante escisiones en sitios específicos de las 3 cadenas que integran la molécula de colágeno; no obstante, la acción posterior de las colagenasas endógenas sobre las cadenas alfa es reducida, por lo cual la proteólisis final está mediada principalmente por la actividad de las gelatinasas¹⁷. Por el contrario, las colagenasas obtenidas mediante métodos recombinantes a partir del

ADN de las bacterias del género *Clostridium*, como la colagenasa GH PB220, pueden inducir múltiples escisiones en distintos puntos de la triple hélice del colágeno y completar así la colagenólisis en numerosos péptidos pequeños (fig. 2)¹⁷. Además, las colagenasas clostridiales reducen la expresión de otras moléculas relacionadas con la fibrosis, como la fibronectina, la actina del músculo liso y el factor de crecimiento transformante beta, mientras que no presentan efectos sobre el colágeno tipo IV que conforma la lámina basal de los vasos sanguíneos y los nervios¹⁸. La degradación del colágeno antiguo y fragmentado es sucedida por la biosíntesis de nuevas fibras, dada la capacidad remanente de los fibroblastos de producir esta proteína, incluso cuando se trata de células fotoenvejecidas¹⁹.

En otro orden, las respuestas fibróticas ante una lesión se caracterizan por la formación de cicatrices con un depósito excesivo de colágeno; aunque el proceso que conduce a la fibrosis no se ha definido con exactitud, se lo vincula con la heterogeneidad de los fibroblastos y con una probable reprogramación de su linaje celular²⁰. Las cicatrices hipertróficas y queloides comparten en su patogenia un desequilibrio entre un depósito excesivo de colágeno y una menor actividad de las colagenasas endógenas¹⁶. Los fibroblastos queloides tienen una mayor tasa de proliferación, una biosíntesis aumentada de las proteínas de la MEC y una mayor expresión de los biomarcadores que caracterizan a los miofibroblastos. El principal inconveniente de los tratamientos de los queloides, incluida la escisión quirúrgica y las inyecciones intralesionales de corticoides, es la elevada tasa de recurrencia²¹. Se han propuesto las colagenasas recombinantes como una opción terapéutica para estas lesiones difíciles de tratar, así como el desbridamiento farmacológico de las quemaduras²²⁻²⁴.

Lipasas

Las lipasas catalizan la hidrólisis de los triglicéridos en moléculas más pequeñas (ácidos grasos libres y glicerol). La actividad de las lipasas humanas es modulada por factores como el metabolismo de la insulina, la dieta y la actividad física. Por el contrario, las lipasas bacterianas de origen recombinante no requieren cofactores y tienen una amplia especificidad de sustrato²⁵. La acumulación de los triglicéridos puede conducir a un aumento del volumen y de la tasa de proliferación de los adipocitos; la hidrólisis de los triglicéridos mediada por las lipasas induce la formación de metabolitos

Tabla 1 – Comparación de los tipos principales de colágeno fibrilar

	Colágeno tipo I	Colágeno tipo II	Colágeno tipo III
Estructura molecular	Heterotrímero [α1(I)] ₂ α2(I)	Homotrímero [α1(II)] ₃	Homotrímero [α1(III)] ₃
Genes	COL1A1, COL1A2	COL2A1	COL3A1
Distribución tisular	Dermis, hueso, tendones, ligamentos, córnea	Cartílago, humor vítreo, núcleo pulposo	Piel, vasos, fibras reticulares de múltiples tejidos
Características	Brinda firmeza Función biomecánica	Alto contenido en hidroxilisina y residuos glucídicos	Abundante en tejidos elásticos en asociación con el tipo I

Fuente: adaptado de Gelse et al.¹⁴.

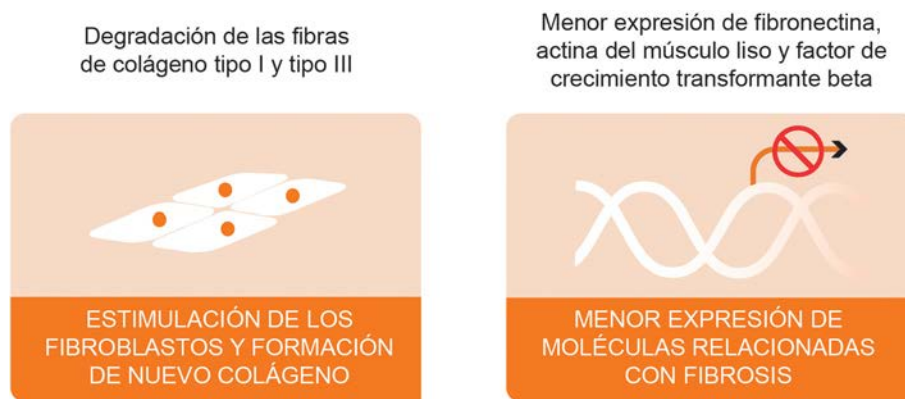


Figura 2 – Las collagenasas clostridiales provocan la proteólisis del colágeno a péptidos simples. Los metabolitos resultantes estimulan la actividad de los fibroblastos para formar nuevas fibras con colágeno de mejor funcionalidad y reducir la expresión de otras moléculas relacionadas con la fibrosis.

fácilmente difusibles, que pueden eliminarse por recursos como el drenaje linfático¹⁶. En este contexto, la aplicación intradérmica o hipodérmica de una lipasa para inducir la lipodilución en áreas anatómicas como el cuello, los brazos, el abdomen y los muslos, ha demostrado una eficacia clínica importante con un buen perfil de seguridad. Las lipasas también reducen el tamaño de los depósitos de grasa localizados, incluso después de una lipoplastia, lo que convierte a esta estrategia en un complemento valioso o una alternativa para los pacientes que buscan tratamientos mínimamente invasivos¹⁶. Además, se propone la aplicación de una o más inyecciones de lipasa recombinante en las personas sin obesidad que requieran una reducción leve del tejido adiposo, con un riesgo menor que los procedimientos invasivos¹⁶.

Uso combinado de las enzimas

La combinación de la degradación del colágeno no funcional por acción de las collagenasas, la lipólisis mediada por las lipasas y la hidrólisis de los GAG por medio de una enzima con actividad de liasa, representan una estrategia racional y sinérgica para abordar diversas afecciones estéticas. Asimismo, la incorporación de AH de alto peso molecular se asocia con un mejor resultado debido a su acción antiinflamatoria, moduladora de la angiogénesis y la migración celular, antioxidante e inhibidora de la proliferación endotelial^{26,27}.

En función de la asociación de los mecanismos de acción, la terapia enzimática combinada constituye un tratamiento adecuado para el rejuvenecimiento facial. Como consecuencia del envejecimiento, la regresión de los alvéolos dentarios conduce al aplanamiento de la región malar, con la consiguiente profundización de los surcos nasogenianos. Este proceso de remodelación de las estructuras del rostro provoca un desequilibrio en los tercios superior, medio e inferior de la cara²⁸. Del mismo modo, también vinculados al envejecimiento, el debilitamiento de los ligamentos, la pérdida de tono de la piel, y la flacidez del tejido adiposo

subcutáneo facial y cervical dan lugar a la formación de la papada^{29,30}. En consecuencia, varios componentes relacionados con los tejidos conjuntivo y adiposo, blancos terapéuticos de la terapia enzimática combinada, intervienen en la patogenia de ambos procesos.

Por otra parte, la paniculopatía edematosa fibroesclerótica (PEF), también llamada celulitis, es otra alteración estéticamente importante. En la actualidad, se la considera un trastorno metabólico del tejido adiposo de origen multifactorial. Entre los factores relacionados con la patogenia de la PEF, se incluyen la arquitectura del tejido conjuntivo, la acción de los estrógenos, las alteraciones microvasculares y la predisposición genética³¹. En las primeras fases de expansión del tejido adiposo, el microentorno local se vuelve hipóxico; en función de la evidencia reciente, se postula un mecanismo patogénico final, de tipo bidireccional, en el que participan alteraciones circulatorias locales y un aumento del grosor del tejido adiposo. La hipoxia de la microcirculación local promueve una respuesta fibrótica, con formación de septos de colágeno y alteración estructural del tejido adiposo subcutáneo, para producir el clásico aspecto de «piel de naranja» de la PEF (fig. 3)¹⁶. Se destaca que la combinación de las enzimas recombinantes permite abordar los distintos componentes patogénicos que participan en esta afección.

En otro orden, los procesos de cicatrización anormal están relacionados con anomalías de la respuesta fibroproliferativa, en las cuales el tejido cicatricial elevado crece de forma excesiva e invasiva más allá de los bordes de la herida original. Una de las formas de cicatrización anormal incluye la aparición de queloides, en cuya patogenia participan factores ambientales (tipo de lesión), la localización anatómica y la predisposición genética (fig. 4)³². Se propone el abordaje sinérgico de estas lesiones mediante un tratamiento combinado con una collagenasa (degradación de las fibras de colágeno no funcionales), una liasa (mejoría de la penetración tisular) y AH de alto peso molecular (modulación de la angiogénesis local).

La concentración de cada una de las enzimas incluidas en la formulación puede diferir en función de la indicación médica. Así, mientras que una combinación con mayor



Figura 3 – Cadena de eventos relacionados con la paniculopatía edematosa fibroesclerótica.

contenido de lipasas sería de elección en el abordaje de la PEF, otra fórmula con mayor concentración de collagenasa podría ser más beneficiosa en los pacientes con cicatrices hipertróficas o queloides.

Seguridad y tolerabilidad

Las hialuronidasas pueden asociarse con un menor riesgo de eventos adversos, en especial de reacciones de hipersensibilidad. Las formas graves (anafilaxia, angioedema facial) tienen una incidencia del orden del 0,1%, pero suelen asociarse con las dosis elevadas que se indican en otros contextos, como la facilitación de la difusión de los anestésicos³³. El riesgo de reacciones alérgicas se ha reducido significativamente con el uso de la tecnología recombinante³³. La hialuronidasa está contraindicada en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a picaduras de himenópteros, como abejas o avispas³³.

Las collagenasas empleadas con fines terapéuticos son en general bien toleradas y los eventos adversos más frecuentes son los relacionados con el sitio de aplicación, los cuales

suelen resolverse antes de la siguiente sesión de tratamiento³⁴.

En forma general, de acuerdo con la evidencia disponible, el uso combinado de enzimas se asocia con un adecuado perfil de seguridad y tolerabilidad. El enrojecimiento y la inflamación local en el sitio de aplicación, la aparición de eritema y edema son los eventos adversos más descritos en los estudios clínicos, y suelen desaparecer dentro de las 48 horas de la administración³⁵.

La terapia con enzimas recombinantes está contraindicada durante el embarazo y la lactancia, y no debe administrarse en caso de irritación local o infección.

Conclusión

Diferentes estudios han confirmado la eficacia de la aplicación combinada de enzimas recombinantes en indicaciones como el rejuvenecimiento facial, la papada, las cicatrices hipertróficas y la EFP, con adecuados índices de tolerabilidad y seguridad cuando es administrada por profesionales sanitarios idóneos. Se espera que nuevas



Figura 4 – Fisiopatogenia de la formación de queloides, en la que intervienen factores del entorno (tipo de lesión), un sitio anatómico propenso (factores topográficos) y factores relacionados con el paciente (predisposición genética). Figura elaborada por los autores con base en Limandjaja et al.³².

investigaciones aumenten el caudal de la evidencia actual sobre esta área terapéutica prometedora y en constante desarrollo.

Puntos clave

- Las enzimas terapéuticas se caracterizan por una elevada afinidad y especificidad sobre sus correspondientes sustratos.
- Actualmente estas enzimas se sintetizan en organismos heterólogos por medio de tecnología recombinante.
- Las hialuronidasas de origen bacteriano permiten la degradación del ácido hialurónico, cuyos productos resultantes de alto peso molecular presentan acción antiinflamatoria y antiangiogénica.
- Las collagenasas recombinantes permiten la proteólisis completa del colágeno, cuyos metabolitos se emplean para la biosíntesis de nuevas fibras aún por parte de fibroblastos fotoenvejecidos.
- Las lipasas recombinantes pueden actuar sin necesidad de cofactores y con elevada especificidad de sustrato, siendo útiles para lipodilución o incluso en depósitos localizados tras una lipoplastia.
- El uso combinado de estas enzimas terapéuticas presenta evidencia de eficacia y seguridad para el rejuvenecimiento facial, el abordaje de la celulitis y el tratamiento de las cicatrices hipertróficas o queloides.
- La combinación con mayor contenido de lipasa sería de elección en la celulitis, mientras que las fórmulas con mayor concentración de collagenasa serían más beneficiosas en las cicatrices hipertróficas o queloides.

Financiación

La redacción científica fue financiada por Proteos Biotech.

Conflicto de intereses

Melania Battistella es consultora de BMG, Croma Pharma y Skintech, y embajadora de pbserum (Proteos Biotech). Mínyor Avellaneda es miembro activo del grupo GEMA (Proteos Biotech). Andrés Eloy Soto Montenegro es conferencista para Proteos Biotech. Jorge López Berroa es empleado de Proteos Biotech.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vellard M. The enzyme as drug: application of enzymes as pharmaceuticals. *Curr Opin Biotechnol*. 2003;14(4):444–450. [https://doi.org/10.1016/S0958-1669\(03\)00092-2](https://doi.org/10.1016/S0958-1669(03)00092-2).
2. Kishore K, Krishan P. Pharmacology of recombinant or genetically engineered drugs. *J Young Pharm*. 2009;1(2):141–150.
3. Sapp J. The prokaryote-eukaryote dichotomy: meanings and mythology. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2005;69(2):292–305. <https://doi.org/10.1128/MMBR.69.2.292-305.2005>.
4. Buhren BA, Schruppf H, Hoff NP, et al. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. *Eur J Med Res*. 2016;21:5. <https://doi.org/10.1186/s40001-016-0201-5>.
5. Laborde López Z, Alfonso Trujillo I, Rondón Rosell JC, et al. Eficacia y seguridad del ácido hialurónico en la eliminación de los signos de envejecimiento facial. *Piel*. 2021;36(10):641–647.
6. Hirsch RJ, Brody HJ, Carruthers JDA. Hyaluronidase in the office: a necessity for every dermasurgeon that injects hyaluronic acid. *J Cosmet Laser Ther*. 2007;9(3):182–185. <https://doi.org/10.1080/14764170701291674>.
7. Vartanian AJ, Frankel AS, Rubin MG. Injected hyaluronidase reduces restylane-mediated cutaneous augmentation. *Arch Facial Plast Surg*. 2005;7(4):231–237. <https://doi.org/10.1001/archfaci.7.4.231>.
8. Jung H. Hyaluronidase: an overview of its properties, applications, and side effects. *Arch Plast Surg*. 2020;47(4):297–300. <https://doi.org/10.5999/aps.2020.00752>.
9. Santaella-Sosa ER. Outstanding efficacy of bacterial recombinant hyaluronidase concerning a subacute filler complication clinical case. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13726. <https://doi.org/10.1111/dth.13726>.
10. Fronza M, Caetano GF, Leite MN, et al. Hyaluronidase modulates inflammatory response and accelerates the cutaneous wound healing. *PLoS One*. 2014;9(11):e112297. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112297>.
11. Tabola R, Augoff K, Grabowski K, et al. Role of hyaluronidase in the treatment of hypertrophic scars. *Dermatologic Surg*. 2018;44(8):1155–1157. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001393>.
12. Daboor S, Budge S, Ghaly E. Extraction and purification of collagenase enzymes: a critical review. *Am J Biochem Biotechnol*. 2010;6(4):239–263. <https://doi.org/10.3844/ajbbsp.2010.239.263>.
13. Ashokkumar M, Ajayan PM. Materials science perspective of multifunctional materials derived from collagen. *Int Mater Rev*. 2021;66(3):160–187. <https://doi.org/10.1080/09506608.2020.1750807>.
14. Gelse K, Pöschl E, Aigner T. Collagens—structure, function, and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003;55(12):1531–1546. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2003.08.002>.
15. Avila Rodríguez MI, Rodríguez Barroso LG, Sánchez ML. Collagen: a review on its sources and potential cosmetic applications. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(1):20–26. <https://doi.org/10.1111/jocd.12450>.
16. Fierro-Arias L, Campos-Cornejo N, Contreras-Ruiz J. Productos enzimáticos (hialuronidasa, collagenasa y lipasa) y su uso en dermatología. *Dermatol Rev Mex*. 2017;61(3):206–219.
17. Van Wart H, Rawlings N. Chapter 126 - Clostridium collagenases A2. En: Salvesen G, editor. *Handbook of Proteolytic Enzymes*. Academic Press Inc.; 2013. p. 607–611.
18. Gabrielson AT, Spitz JT, Hellstrom WJG. Collagenase clostridium histolyticum in the treatment of urologic disease: current and future impact. *Sex Med Rev*. 2018;6(1):143–156. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.03.005>.
19. Fisher GJ, Varani J, Voorhees JJ. Looking older: fibroblast collapse and therapeutic implications. *Arch Dermatol*. 2008;144(5):666–672. <https://doi.org/10.1001/archderm.144.5.666>.
20. Hu MS, Moore AL, Longaker MT. A fibroblast is not a fibroblast is not a fibroblast. *J Invest Dermatol*. 2018;138(4):729–730. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.10.012>.
21. Muthusubramaniam L, Zaitseva T, Pauksht M, et al. Effect of collagen nanotopography on keloid fibroblast proliferation and matrix synthesis: implications for dermal wound healing.

- Tissue Eng Part A*. 2014;20(19–20):2728–2736. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2013.0539>.
22. Bae-Harboe YSC, Harboe-Schmidt JE, Graber E, et al. Collagenase followed by compression for the treatment of earlobe keloids. *Dermatologic Surg*. 2014;40(5):519–524. <https://doi.org/10.1111/dsu.12465>.
 23. Kang N, Sivakumar B, Sanders R, et al. Intra-lesional injections of collagenase are ineffective in the treatment of keloid and hypertrophic scars. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2006;59(7):693–699. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2005.11.022>.
 24. Ozcan C, Ergün O, Celik A, et al. Enzymatic debridement of burn wound with collagenase in children with partial-thickness burns. *Burns*. 2002;28(8):791–794. [https://doi.org/10.1016/s0305-4179\(02\)00191-2](https://doi.org/10.1016/s0305-4179(02)00191-2).
 25. Arroyo M. Síntesis enantioselectivas catalizadas por lipasas microbianas. *Ann Soc Esp Q*. 2000;1:19–24.
 26. Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, et al. Hyaluronic acid in inflammation and tissue regeneration. *Wounds*. 2016;28(3):78–88.
 27. Verheye S, Markou CP, Salame MY, et al. Reduced thrombus formation by hyaluronic acid coating of endovascular devices. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(4):1168–1172. <https://doi.org/10.1161/01.atv.20.4.1168>.
 28. Swift A, Liew S, Weinkle S, et al. The facial aging process from the «inside out». *Aesthet Surg J*. 2021;41(10):1107–1119. <https://doi.org/10.1093/asj/sjaa339>.
 29. Shadfar S, Perkins SW. Anatomy and physiology of the aging neck. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2014;22(2):161–170. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2014.01.009>.
 30. Montes JR, Santos E, Chillar A. Jowl reduction with deoxycholic acid. *Dermatologic Surg*. 2020;46(1):78–85. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001869>.
 31. Zerini I, Sisti A, Cuomo R, et al. Cellulite treatment: a comprehensive literature review. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14(3):224–240. <https://doi.org/10.1111/jocd.12154>.
 32. Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, et al. The keloid disorder: heterogeneity, histopathology, mechanisms and models. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:360. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00360>.
 33. Cohen B, Bashey S, Wysong A. The use of hyaluronidase in cosmetic dermatology: a review of the literature. *J Clin Investig Dermatol*. 2015;3(2):7. <https://doi.org/10.13188/2373-1044.1000018>.
 34. Joseph JH, Dayan SH, Bhatia AC, et al. Real-world effectiveness and safety of collagenase clostridium histolyticum-aes injections for the treatment of thigh cellulite in women: An open-label study interim analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(1):177–185. <https://doi.org/10.1111/jocd.15451>.
 35. Castro-García M, Muñoz-Montaño J. Evaluación de ácido hialurónico y coctel enzimático en cicatrices. Estudio multicéntrico. *Dermatol CMQ*. 2020;18(2):84–92.