

Seguridad oncológica de la toxina botulínica y los rellenos de ácido hialurónico en dermatología: implicaciones, respuestas inflamatorias y posibles asociaciones con procesos malignos.

Oncological safety of botulinum toxin and hyaluronic acid fillers in dermatology: implications, inflammatory responses, and possible associations with malignant processes.

Segurança oncológica da toxina botulínica e dos preenchedores de ácido hialurônico em dermatologia: implicações, respostas inflamatórias e possíveis associações com processos malignos.

Kevin Horacio Illescas Ochoa
Redux Clínica Avalon
Ecuador
kevin.illescas@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2272-6104>

Steeven Eduardo Carpio Candelario
Universidad Casa Grande
Ecuador
steveen.carpio@casagrande.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0007-4036-3331>

Forma de citación en APA, séptima edición.

Illescas, K., y Carpio, S. (2026). *Seguridad oncológica de la toxina botulínica y los rellenos de ácido hialurónico en dermatología: implicaciones, respuestas inflamatorias y posibles asociaciones con procesos malignos*. Revista Ibero Research, 1(7), 378 – 416.

Fecha de presentación: 20/08/2026

Fecha de aceptación: 03/09/2026

Fecha de publicación: 04/09/2026

Resumen

La expansión de los procedimientos dermatológicos mínimamente invasivos y el aumento de supervivientes de cáncer han intensificado el interés por la seguridad oncológica de la toxina botulínica tipo A y los rellenos dérmicos de ácido hialurónico. El objetivo fue analizar sistemáticamente la evidencia clínica y mecanística sobre eventos adversos, respuestas inflamatorias tardías y posibles asociaciones con carcinogénesis o progresión tumoral. Se efectuó una revisión sistemática documental basada en PRISMA 2020, con búsqueda principal en PubMed/MEDLINE, actualización bibliográfica hasta septiembre de 2026 y consulta de documentos científicos y regulatorios verificables. La evidencia mostró un perfil de seguridad favorable para ambas intervenciones, con eventos predominantemente locales y transitorios; las reacciones inflamatorias tardías por ácido hialurónico fueron infrecuentes y presentaron estimaciones variables según metodología y tecnología del producto. No se identificó evidencia clínica consistente de aumento de incidencia de cáncer, recurrencia tumoral o transformación maligna atribuible a estos procedimientos. El hialuronano endógeno participa en el microambiente tumoral, pero este mecanismo no demuestra carcinogenicidad del ácido hialurónico reticulado. En pacientes oncológicos, la indicación requiere valoración individual del estado inmunológico, hematológico, terapéutico y tisular.

Palabras clave: seguridad clínica; medicina estética; farmacovigilancia; inmunología; supervivencia oncológica.

Abstract

The expansion of minimally invasive dermatologic procedures and the growing population of cancer survivors have increased interest in the oncologic safety of botulinum toxin type A and hyaluronic acid dermal fillers. This study systematically analyzed clinical and mechanistic evidence on adverse events, delayed inflammatory responses, and possible associations with carcinogenesis or tumor progression. A documentary systematic review was conducted under PRISMA 2020, with a primary PubMed/MEDLINE search, an updated literature search through September 2026, and consultation of verifiable scientific and regulatory documents. The evidence showed a favorable safety profile for both interventions, with predominantly local and transient adverse events; delayed inflammatory reactions to hyaluronic acid were uncommon and incidence estimates varied according to methodology and filler technology. No consistent clinical evidence was identified for increased cancer incidence, tumor recurrence, or malignant transformation attributable to these procedures. Endogenous hyaluronan participates in the tumor microenvironment, but this mechanism does not establish carcinogenicity of cross-linked hyaluronic acid fillers. In oncology patients, indications should be individualized according to immunologic, hematologic, therapeutic, and tissue status.

Keywords: clinical safety; aesthetic medicine; pharmacovigilance; immunology; cancer survivorship.

Resumo

A expansão dos procedimentos dermatológicos minimamente invasivos e o aumento de sobreviventes de câncer intensificaram o interesse pela segurança oncológica da toxina botulínica tipo A e dos preenchedores dérmicos de ácido hialurônico. O objetivo foi analisar sistematicamente evidências clínicas e mecanísticas sobre eventos adversos, respostas inflamatórias tardias e possíveis associações com carcinogênese ou progressão tumoral. Realizou-se revisão sistemática documental baseada no PRISMA 2020, com busca principal no PubMed/MEDLINE, atualização bibliográfica até setembro de 2026 e consulta a documentos científicos e regulatórios verificáveis. As evidências mostraram perfil de segurança favorável para ambas as intervenções, com eventos predominantemente locais e transitórios; as reações inflamatórias tardias ao ácido hialurônico foram incomuns e apresentaram estimativas variáveis conforme metodologia e tecnologia do produto. Não foi identificada evidência clínica consistente de aumento da incidência de câncer, recorrência tumoral ou transformação maligna atribuível a esses procedimentos. O hialuronano endógeno participa do microambiente tumoral, porém esse mecanismo não demonstra carcinogenicidade do ácido hialurônico reticulado. Em pacientes oncológicos, a indicação requer avaliação individual do estado imunológico, hematológico, terapêutico e tecidual.

Palavras-chave: segurança clínica; medicina estética; farmacovigilância; imunologia; sobrevivência oncológica.

Introducción

La dermatología estética mantiene una expansión sostenida de procedimientos mínimamente invasivos, especialmente neuromoduladores y rellenos dérmicos, lo que incrementa la exposición repetida de millones de personas a productos inyectables. La International Society of Aesthetic Plastic Surgery estimó para 2024 cerca de 7,89 millones de procedimientos con toxina botulínica y 6,34 millones con ácido hialurónico, cifras 26,9% y 56,4% superiores a las de 2020, respectivamente, de modo que la seguridad a corto y largo plazo constituye una cuestión clínica de alcance mundial [1].

La toxina botulínica tipo A es un medicamento biológico de acción neuromuscular localizada, mientras el ácido hialurónico se emplea en formulaciones reticuladas como relleno dérmico absorbible, por lo que sus mecanismos y riesgos no son equivalentes. La Food and Drug Administration describe para los rellenos reacciones frecuentes como edema, eritema, dolor y equimosis, además de inflamación tardía, nódulos, granulomas e infección, junto con complicaciones vasculares raras capaces de producir necrosis, alteración visual, ceguera o accidente cerebrovascular [2].

La dimensión oncológica adquiere relevancia por el aumento de supervivientes de cáncer interesados en corregir cicatrices, asimetrías, pérdida de volumen y secuelas de cirugía o tratamientos sistémicos. Una revisión sistemática reciente reunió 42 estudios sobre medicina estética en pacientes con cáncer y concluyó que toxina botulínica, rellenos y otras intervenciones pueden considerarse en escenarios seleccionados, siempre que se valoren tratamiento antineoplásico, capacidad de reparación tisular, interacciones y condición clínica individual [3].

La evidencia de seguridad de la toxina botulínica tipo A procede de revisiones sistemáticas y metaanálisis amplios. Cavallini y colaboradores integraron 35 estudios con 8.787 participantes y describieron principalmente ptosis palpebral o de ceja,

alteraciones sensitivas y asimetrías transitorias [4], mientras Zargarán y colaboradores analizaron 24 estudios y observaron una tasa global de complicaciones de 16%, dominada por cefalea, reacciones cutáneas y síntomas neuromusculares [5]. Otros metaanálisis con 9.669 y 5.298 participantes confirmaron un incremento de determinados eventos locales frente a placebo sin identificar nuevas señales sistémicas o un patrón clínico de transformación maligna [6,7].

Una actualización de 2025 basada en 20 ensayos aleatorizados estimó un riesgo relativo global de 1,22 para eventos adversos con toxina botulínica frente a placebo y diferencias por región facial, sin que la mayor frecuencia relativa implicara gravedad oncológica [8]. La revisión de 2026 sobre líneas de la parte superior del rostro mantuvo una valoración favorable de eficacia y seguridad, aunque con heterogeneidad entre estudios [9]. En conjunto, la literatura diferencia claramente efectos farmacológicos o técnicos previsibles de desenlaces como aparición de neoplasia o recurrencia tumoral.

Para los rellenos de ácido hialurónico, la seguridad depende de concentración, tecnología de reticulación, propiedades reológicas, volumen, plano anatómico, técnica y características del huésped. Una revisión de 48 ensayos controlados mostró predominio de reacciones transitorias del sitio de inyección y baja frecuencia de eventos graves [10], mientras metaanálisis de rellenos faciales y labiales confirmaron edema, dolor, eritema, equimosis, firmeza y sensibilidad como manifestaciones habituales, con variación según producto y región tratada [11,12].

Las reacciones inflamatorias tardías constituyen el principal punto de conexión aparente entre rellenos e interrogantes oncológicos, porque pueden presentarse meses o años después. Chung y colaboradores estimaron aproximadamente 1,1% anual para estas reacciones y 0,06% anual para posible hipersensibilidad retardada [13], mientras Seo y colaboradores, en un metaanálisis de 242 estudios publicado en 2026, estimaron 0,0005

eventos por paciente-año, equivalente a 0,05% anual, con variación por tecnología de reticulación y una mediana de inicio de tres meses [14]. Esta diferencia evidencia que definiciones, denominadores y tecnologías condicionan la frecuencia observada.

La etiología de la inflamación tardía es multifactorial y comprende características del producto, degradación, impurezas, activación inmunitaria, infección, biofilm, técnica y factores del huésped [15-17]. Infección o vacunación por SARS-CoV-2 se han descrito como posibles desencadenantes en series y revisiones de casos, sin que estos reportes permitan estimar incidencia poblacional ni establecer relación con malignidad [18-20]. A su vez, las complicaciones vasculares por rellenos representan un problema distinto y potencialmente grave; revisiones recientes documentan pérdida visual asociada principalmente con inyección accidental intravascular y embolización retrógrada [21-23].

La cuestión carcinogénica exige separar evidencia clínica de plausibilidad biológica. En toxina botulínica no se ha demostrado una señal causal de cáncer y existen incluso investigaciones preclínicas sobre aplicaciones antitumorales que no pueden extrapolarse al uso estético [24]. En ácido hialurónico, el hialuronano endógeno participa en el microambiente tumoral mediante CD44 y otras vías relacionadas con inflamación, angiogénesis, plasticidad y resistencia terapéutica [25-31], pero estos procesos ocurren dentro de tejidos tumorales con metabolismo dinámico y no demuestran que un gel de ácido hialurónico reticulado implantado en tejido no neoplásico sea carcinogénico.

El vacío de conocimiento se concentra en el seguimiento oncológico prolongado y en la escasez de estudios con cáncer como desenlace primario, por lo que la ausencia de señales clínicas consistentes no equivale a riesgo cero. Conforme a PRISMA 2020 y PRISMA-S [32,33], el objetivo fue analizar sistemáticamente la seguridad oncológica de la toxina botulínica tipo A y los rellenos de ácido hialurónico, sus respuestas

inflamatorias y complicaciones, la distinción entre hialuronano tumoral y relleno reticulado, y los criterios de interpretación clínica en pacientes oncológicos.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática documental de literatura científica, con síntesis cualitativa y actualización de la evidencia disponible hasta el 4 de septiembre de 2026. El diseño mantuvo el enfoque de la investigación base y se reportó conforme a PRISMA 2020, con atención adicional a los criterios de PRISMA-S para describir de manera transparente las fuentes de información y las combinaciones de términos utilizadas [32,33]. El protocolo no fue registrado previamente en PROSPERO, condición que se mantuvo explícita para evitar atribuir al estudio un registro prospectivo inexistente.

La pregunta se estructuró mediante PICO/PECO. La población estuvo constituida por adultos sometidos a procedimientos dermatológicos o estéticos con toxina botulínica tipo A o rellenos de ácido hialurónico, incluyendo personas con antecedentes de cáncer; la exposición correspondió a aplicación intradérmica, subdérmica o intramuscular según producto y técnica; la comparación comprendió placebo, ausencia de tratamiento, otros procedimientos o población no oncológica; los desenlaces incluyeron eventos adversos, inflamación, hipersensibilidad, granulomas, infección, complicaciones vasculares, seguridad en oncología, aparición de neoplasias, recurrencia tumoral y evidencia de carcinogénesis.

La búsqueda principal se orientó a PubMed/MEDLINE por su cobertura biomédica, complementada con rastreo de referencias de revisiones sistemáticas, acceso a artículos indexados disponibles en sitios editoriales y consulta de documentos oficiales de la Food and Drug Administration y de la International Society of Aesthetic Plastic

Surgery. La actualización externa se concentró en publicaciones entre 2021 y septiembre de 2026, aunque se conservaron investigaciones anteriores cuando aportaban datos fundacionales de seguridad, incidencia o biología tumoral que continuaban siendo relevantes para responder la pregunta.

Se utilizaron términos en inglés y sus equivalentes conceptuales en español vinculados con botulinum toxin, botulinum toxin A, BoNT-A, cancer, oncology, malignancy, carcinogenesis, hyaluronic acid, dermal filler, delayed inflammatory reaction, granuloma, hypersensitivity, tumor microenvironment, cancer survivor y aesthetic medicine. Las combinaciones principales fueron (botulinum toxin OR botulinum toxin A OR BoNT-A) AND (cancer OR oncology OR malignancy OR carcinogenesis), y (hyaluronic acid filler OR dermal filler OR hyaluronic acid) AND (inflammation OR delayed inflammatory reaction OR granuloma OR hypersensitivity), además de hyaluronic acid AND tumor microenvironment.

Se incluyeron ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, consensos clínicos y revisiones mecanísticas con relación directa con la seguridad de toxina botulínica tipo A, rellenos de ácido hialurónico, reacciones inflamatorias tardías, pacientes oncológicos o mecanismos del hialuronano en cáncer. También se incorporaron documentos regulatorios y estadísticas profesionales cuando aportaban contexto de utilización o advertencias de seguridad verificables. Se priorizaron publicaciones indexadas, con autoría, revista, año y DOI o PMID comprobables cuando estos identificadores estaban disponibles.

Se excluyeron documentos comerciales sin soporte científico, opiniones sin referencias verificables, publicaciones duplicadas, trabajos centrados en indicaciones no dermatológicas sin información aplicable a seguridad, estudios en los que no era posible identificar el producto o la intervención y comunicaciones con información insuficiente

para interpretar los resultados. Los estudios mecanísticos se utilizaron exclusivamente para explicar plausibilidad biológica y no se consideraron evidencia clínica de carcinogenicidad de los rellenos dérmicos.

La selección se realizó mediante valoración de pertinencia temática a partir de título y resumen, seguida de revisión del contenido disponible y extracción de variables relevantes. Debido a que el documento base no conservó un registro prospectivo completo del número de resultados de cada consulta, duplicados y motivos individualizados de exclusión, no se reconstruyó un diagrama PRISMA mediante cifras estimadas. Esta decisión mantuvo la prohibición metodológica de introducir números artificiales y priorizó la reproducibilidad de las estrategias descritas sobre una apariencia de precisión no respaldada por registros reales.

La extracción de datos contempló autor y año, diseño, número de estudios o participantes, producto evaluado, región anatómica, periodo de seguimiento cuando estaba disponible, tipo de evento adverso, estimaciones de frecuencia o efecto, características de inflamación tardía, complicaciones vasculares, resultados específicos de oncología y principales conclusiones. Para la literatura mecanística se registraron las funciones atribuidas al hialuronano en la matriz extracelular y el microambiente tumoral, diferenciando explícitamente hialuronano endógeno de ácido hialurónico reticulado implantado como relleno.

La evaluación de calidad se interpretó según el diseño de cada fuente y la jerarquía de evidencia. Se tomaron como marcos de referencia RoB 2 para ensayos aleatorizados, Newcastle-Ottawa Scale para estudios observacionales y AMSTAR 2 para revisiones sistemáticas, sin asignar puntuaciones retrospectivas inexistentes cuando las publicaciones o el documento base no ofrecían información suficiente. Se otorgó mayor peso interpretativo a metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos, estudios con

denominadores explícitos y documentos oficiales, mientras los reportes de caso se utilizaron para caracterizar eventos raros y no para estimar causalidad.

No se efectuó un metaanálisis nuevo porque existió heterogeneidad sustancial en productos, formulaciones, regiones anatómicas, definiciones de evento adverso, duración del seguimiento y poblaciones. Las cifras cuantitativas presentadas corresponden a estimaciones publicadas por los estudios originales o a cálculos descriptivos directos de datos oficiales, sin combinar efectos de forma artificial. Cuando dos revisiones proporcionaron estimaciones diferentes para reacciones inflamatorias tardías, ambas se conservaron y se interpretaron en función de sus métodos, denominadores y periodos de observación.

Para los gráficos se utilizaron exclusivamente valores publicados y verificables. El primer gráfico comparó el volumen mundial de procedimientos con toxina botulínica y ácido hialurónico en 2020 y 2024 según ISAPS [1]; el segundo representó riesgos relativos de eventos adversos publicados por Zhang y colaboradores [8]; el tercero comparó las estimaciones anuales de reacciones inflamatorias tardías de Chung y Seo [13,14]; el cuarto describió la distribución temática del corpus final de 34 referencias, asignando cada fuente a un único dominio primario de contribución para evitar doble conteo.

La síntesis oncológica se realizó mediante un principio de congruencia causal. Una señal fue considerada clínicamente pertinente para malignidad solo si aportaba información sobre aparición de neoplasia, transformación maligna, recurrencia, progresión tumoral o un mecanismo directamente extrapolable al producto implantado. La presencia de inflamación, granuloma o participación del hialuronano en señalización tumoral no se interpretó por sí sola como evidencia de carcinogénesis, dado que estas

categorías representan fenómenos biológicos diferentes y requieren demostración clínica independiente.

Al tratarse de una revisión de información pública y publicada, sin intervención directa en seres humanos, reclutamiento, acceso a historias clínicas identificables ni procesamiento de muestras biológicas, no correspondió solicitar consentimiento informado ni aprobación de un comité de ética para la elaboración documental. Se mantuvieron criterios de integridad científica mediante verificación de autores, títulos, revistas, años, identificadores y cifras antes de incorporarlos, y se evitó completar campos bibliográficos no confirmados mediante inferencias.

La redacción final integró la investigación base con la actualización externa sin modificar el objeto de estudio. Las limitaciones metodológicas fueron tratadas dentro de la discusión, especialmente la ausencia de ensayos diseñados para evaluar cáncer como desenlace primario, la diversidad de formulaciones y técnicas, la escasez de seguimiento oncológico prolongado y la imposibilidad de establecer recomendaciones universales para todos los tumores, estadios y tratamientos antineoplásicos.

Resultados

La evidencia recuperada se organizó en cuatro dominios: seguridad general de toxina botulínica tipo A, seguridad de rellenos de ácido hialurónico, respuestas inflamatorias tardías y relación entre los productos, el cáncer y los pacientes oncológicos. La revisión mostró que los estudios específicamente diseñados para evaluar carcinogénesis posterior a procedimientos estéticos son escasos; en consecuencia, la interpretación oncológica depende de la ausencia de señales clínicas consistentes, de la evidencia indirecta y de la plausibilidad biológica, sin convertir esta ausencia en una afirmación absoluta de riesgo cero.

La evidencia de mayor nivel para toxina botulínica se concentra en ensayos aleatorizados y metaanálisis de seguridad, mientras para ácido hialurónico coexisten ensayos de eficacia y seguridad, revisiones de complicaciones, series de eventos raros y consensos clínicos. En pacientes oncológicos, el volumen de información es considerablemente menor y se apoya en una revisión sistemática reciente que integra distintos procedimientos estéticos. Esta asimetría entre poblaciones obliga a separar la seguridad general demostrada en estética de la certeza específica disponible para cáncer activo o supervivencia oncológica.

La primera síntesis comparó las fuentes con mayor capacidad para caracterizar seguridad clínica y alcance de la evidencia, con énfasis en tamaño de los conjuntos analizados, tipo de procedimiento y naturaleza de los eventos adversos.

Tabla 1. Estudios de mayor nivel de evidencia sobre seguridad de BoNT-A y rellenos de ácido hialurónico

Fuente	Diseño / tamaño	Intervención o foco	Hallazgo principal de seguridad
Cavallini et al., 2014 [4]	Revisión sistemática; 35 estudios; 8.787 participantes	BoNT-A estética	Eventos principalmente locales y reversibles; blefaroptosis 2,5%, ptosis de ceja 3,1%, trastornos sensitivos oculares 3,0%.
Zargaran et al., 2022 [5]	Revisión y metaanálisis; 24 estudios; 4.268 sesiones BoNT-A y 1.234 placebo	BoNT-A glabella/frente	Tasa global de complicaciones 16%; predominio de cefalea, reacciones cutáneas y síntomas neuromusculares; mayoría leves y transitorios.
Gostimir et al., 2023 [6]	Metaanálisis; 32 ECA; 9.669 pacientes	BoNT-A vs placebo	RR 1,53 para cualquier evento relacionado con tratamiento; perfil global considerado aceptable.
Brin et al., 2024 [7]	Metaanálisis de 18 estudios; 5.298 participantes	OnabotulinumtoxinA en líneas faciales	42,1% presentó algún evento frente a 35,8% con placebo en población doble ciego; sin nuevas señales de seguridad.
Zhang et al., 2025 [8]	Metaanálisis; 20 ECA; 9.827 participantes	BoNT-A rejuvenecimiento facial	RR global de eventos adversos 1,22 frente a placebo; incremento relativo localizado, con baja incidencia de eventos graves.
Kyriazidis et al., 2024 [10]	Revisión sistemática; 48 ECA de alto nivel	Rellenos de AH	Predominio de reacciones transitorias del sitio de inyección; eventos graves raros.
Wen et al., 2026 [12]	Revisión y metaanálisis; 16 ECA	AH en aumento labial	Eventos frecuentes de edema, firmeza, equimosis y sensibilidad; eventos graves infrecuentes.
Barone et al., 2026 [3]	Revisión sistemática; 42 estudios	Medicina estética en pacientes oncológicos	Uso posible en pacientes seleccionados; necesidad de considerar tratamiento

Fuente	Diseño / tamaño	Intervención o foco	Hallazgo principal de seguridad
			antineoplásico, interacciones y cicatrización.

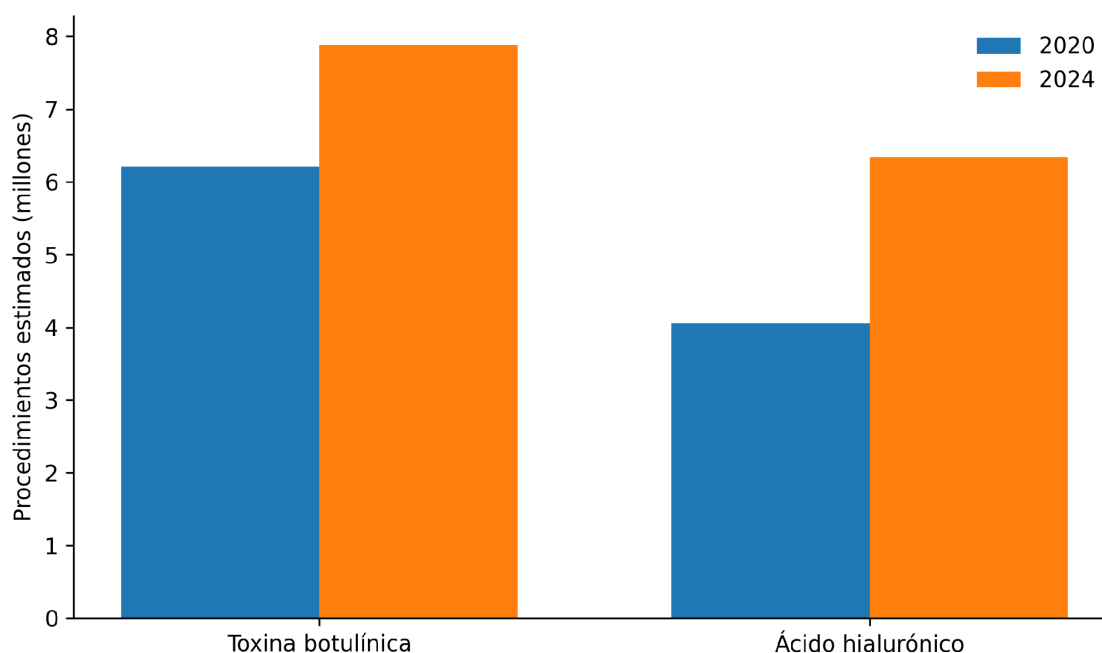
Fuente: elaboración a partir de las fuentes [3-12].

La Tabla 1 muestra una convergencia consistente: la toxina botulínica tipo A presenta una frecuencia medible de eventos adversos, pero estos se concentran en manifestaciones locales, neuromusculares y transitorias, mientras los rellenos de ácido hialurónico se asocian principalmente con reacciones del sitio de inyección y una proporción reducida de complicaciones graves. La revisión de pacientes con cáncer no identificó una señal que permita calificar estas intervenciones como carcinógenas; su principal mensaje fue la necesidad de selección clínica y evaluación del tratamiento antineoplásico [3-12].

La magnitud global de utilización ayuda a contextualizar por qué incluso eventos poco frecuentes adquieren relevancia sanitaria. La comparación temporal de ISAPS permite observar un crecimiento sustancial de ambas categorías entre 2020 y 2024, con una expansión particularmente marcada para ácido hialurónico. Este aumento no aporta información causal sobre cáncer, pero incrementa la exposición poblacional y, por tanto, la capacidad de los sistemas de farmacovigilancia y tecnovigilancia para detectar señales raras si estas existieran.

La evolución del volumen mundial de procedimientos se representó con datos oficiales de ISAPS, utilizando los años 2020 y 2024 para observar el cambio acumulado en la exposición global a las dos intervenciones de interés.

Gráfico 1. Volumen mundial estimado de procedimientos con toxina botulínica y ácido hialurónico, 2020 y 2024



Fuente: *International Society of Aesthetic Plastic Surgery, Global Survey 2024 [1]*.

El Gráfico 1 evidencia que los procedimientos con toxina botulínica pasaron de aproximadamente 6,21 a 7,89 millones entre 2020 y 2024, mientras los procedimientos con ácido hialurónico aumentaron de 4,05 a 6,34 millones [1]. En términos relativos, el incremento fue de 26,9% para toxina botulínica y 56,4% para ácido hialurónico. La amplitud de la exposición mundial contrasta con la ausencia de una señal clínica reproducible de carcinogenicidad, aunque no sustituye el seguimiento específico de desenlaces oncológicos a largo plazo.

El análisis clínico de eventos adversos confirmó que ambas intervenciones tienen perfiles diferenciados. La toxina botulínica se relaciona con efectos derivados de la modulación neuromuscular y de la difusión local, mientras el ácido hialurónico añade fenómenos asociados con la implantación de material, respuesta tisular, persistencia, infección, características reológicas y riesgo vascular. Esta separación resulta esencial porque una reacción granulomatosa o inflamatoria de un relleno no puede interpretarse mediante el mismo modelo fisiopatológico que una ptosis palpebral secundaria a neuromodulación.

La siguiente comparación organizó los eventos por mecanismo y momento de aparición, con el propósito de diferenciar los efectos previsibles de la inyección de aquellos que requieren diagnóstico específico o intervención urgente.

Tabla 2. Perfil comparativo de eventos adversos y su significado clínico

Evento o dominio	Toxina botulínica tipo A	Rellenos de ácido hialurónico	Interpretación clínica
Reacciones locales inmediatas	Dolor, edema, equimosis, reacción en sitio de inyección [4-8]	Edema, eritema, dolor, equimosis, sensibilidad, firmeza [10-12]	Generalmente autolimitadas y relacionadas con inyección, técnica o farmacología.
Alteraciones neuromusculares	Ptois, paresia facial, asimetría, cefalea [4-7]	No constituyen el patrón típico	Relacionadas con difusión local o localización anatómica, no con malignidad.
Inflamación tardía	Poco característica en uso estético habitual	DIR, edema, eritema, nódulos, induración, granulomas [13-17]	Requiere diferenciar inflamación, infección, hipersensibilidad y cuerpo extraño.
Infección / biofilm	No constituye el evento predominante	Descritos como posibles componentes de nódulos o reacciones tardías [15-17,34]	La sospecha infecciosa modifica el abordaje y no debe etiquetarse como hipersensibilidad.
Complicación vascular	Excepcional y no característica del mecanismo	Oclusión, necrosis, pérdida visual, accidente cerebrovascular en casos raros [2,21-23]	Evento tiempo-dependiente, potencialmente irreversible y no oncológico.
Carcinogenicidad clínica	No demostrada	No demostrada	Ausencia de señal clínica consistente; no equivale a demostración absoluta de riesgo cero.

Fuente: elaboración a partir de las fuentes [2,4-17,21-23,34].

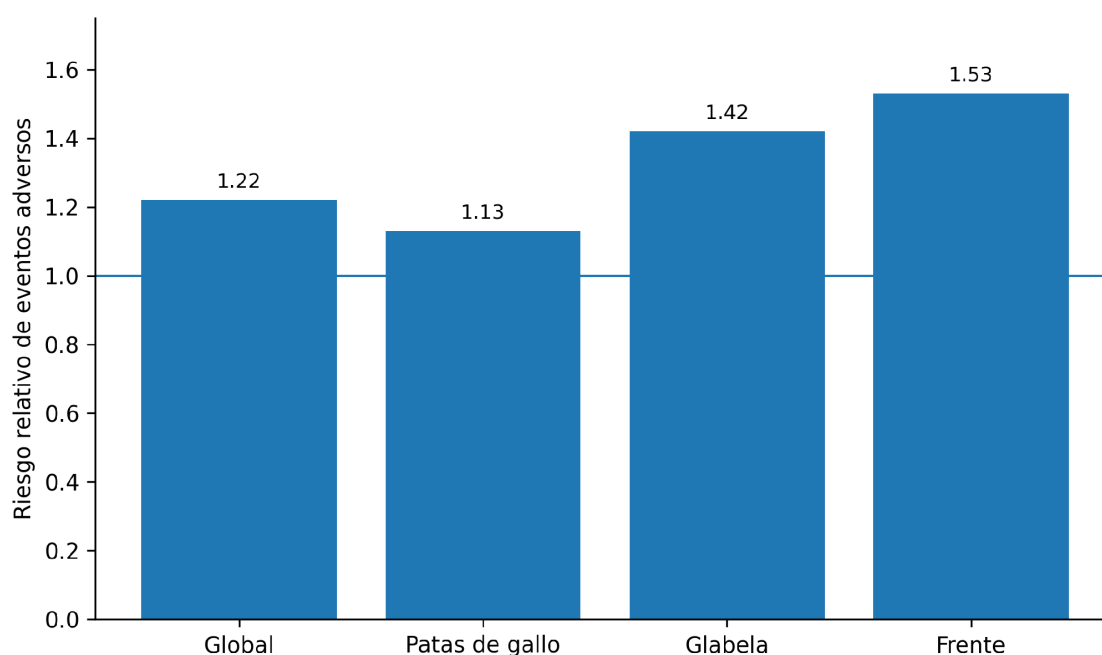
La Tabla 2 permite distinguir entre frecuencia, gravedad y significado oncológico. Los eventos inmediatos frecuentes suelen ser autolimitados; las alteraciones neuromusculares de BoNT-A son compatibles con su mecanismo farmacológico; las reacciones tardías del ácido hialurónico requieren una clasificación clínica más amplia; y las complicaciones vasculares, aunque raras, pueden ser graves y permanentes. Ninguno de estos grupos constituye por sí mismo una señal de carcinogénesis, por lo que la evaluación de malignidad exige desenlaces específicos y no una equivalencia entre inflamación y cáncer.

La cuantificación del riesgo relativo con toxina botulínica frente a placebo muestra un incremento modesto de eventos adversos en los ensayos de rejuvenecimiento facial. Para representar esta diferencia sin introducir cálculos nuevos se utilizaron los riesgos

relativos publicados en el metaanálisis de Zhang y colaboradores, correspondientes al desenlace global y a tres regiones faciales.

Los riesgos relativos publicados para rejuvenecimiento facial permitieron representar la magnitud de diferencia entre BoNT-A y placebo sin recalcular efectos ni combinar estudios fuera del metaanálisis original.

Gráfico 2. Riesgo relativo de eventos adversos con BoNT-A frente a placebo en rejuvenecimiento facial



Fuente: Zhang et al., 2025 [8].

El Gráfico 2 muestra riesgos relativos superiores a uno para el conjunto de eventos adversos y para las tres regiones evaluadas, con la mayor estimación en líneas de la frente y la menor en patas de gallo [8]. La lectura correcta es que la intervención aumenta la probabilidad de ciertos eventos respecto de placebo, no que estos eventos sean graves ni que exista un efecto carcinogénico. Los metaanálisis contemporáneos mantienen la conclusión de seguridad aceptable cuando la indicación, dosis, anatomía y técnica son apropiadas [6-9].

En ácido hialurónico, la mayor incertidumbre temporal se concentra en las reacciones inflamatorias tardías. La literatura utiliza términos como delayed inflammatory reaction, late-onset reaction, delayed-onset nodule e hipersensibilidad retardada, pero no siempre

aplica definiciones equivalentes. La revisión de la evidencia mostró que la inflamación tardía puede involucrar edema, eritema, induración, dolor, nódulos y granulomas, y que los desencadenantes propuestos incluyen activación inmune sistémica, infección, biofilm, degradación del producto y factores técnicos [13-20,34].

Las reacciones inflamatorias tardías se sintetizaron mediante estudios que aportaron incidencia, series clínicas, desencadenantes inmunológicos o modelos etiológicos, evitando equiparar porcentajes obtenidos con denominadores diferentes.

Tabla 3. Evidencia clínica sobre reacciones inflamatorias tardías asociadas con rellenos de ácido hialurónico

Fuente	Base de evidencia	Dato cuantitativo o patrón	Aporte para interpretación
Chung et al., 2020 [13]	Prospectivos, retrospectivos y casos	DIR: 1,1% por año; posible DTH: 0,06% por año; ~5% de DTH reportadas demostradas	Estableció una estimación temprana y diferenció DIR de verdadera hipersensibilidad.
Bachour et al., 2022 [18]	Revisión sistemática; 19 pacientes	3 reacciones tras infección y 16 tras vacunación SARS-CoV-2	Apoya la activación inmune sistémica como desencadenante en casos seleccionados.
Goodman et al., 2023 [17]	Consenso multidisciplinario	Consenso en 16 de 20 preguntas	Propone interacción entre relleno, patógenos e inflamación para nódulos tardíos.
Wu et al., 2024 [19]	Revisión sistemática; 26 estudios, 139 pacientes	DIR en 68 pacientes (48,92% de los casos reportados en esa revisión)	Describe la distribución entre casos seleccionados; no representa incidencia poblacional.
Lee et al., 2024 [15]	Revisión etiológica	Producto, huésped, infección/biofilm y técnica como mecanismos	Sustenta un modelo multifactorial y la importancia del tamaño del bolo y del estado inmune.
Bhatia et al., 2025 [20]	Revisión sistemática; 6 publicaciones, 25 mujeres	Inicio desde horas hasta semanas tras exposición viral	Confirma que el fenómeno post-viral es raro y basado principalmente en evidencia de casos.
Seo et al., 2026 [14]	Metaanálisis; 242 estudios + 71 reportes de casos	0,0005 eventos/paciente-año; mediana de inicio 3 meses	Actualiza la incidencia y muestra variación por tecnología de reticulación.

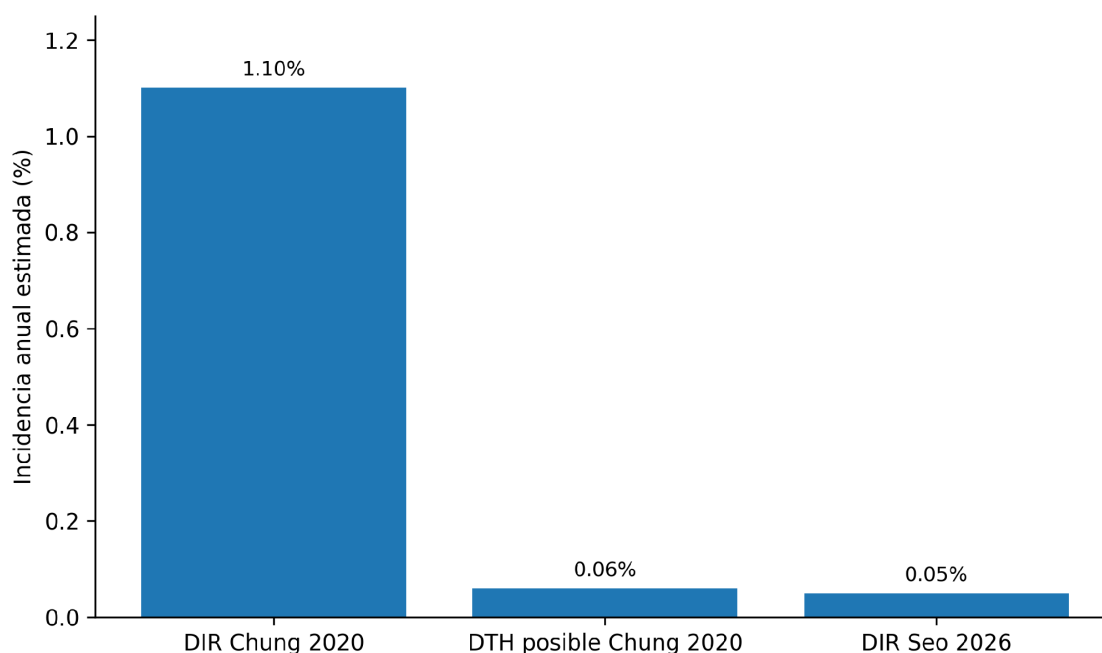
Fuente: elaboración a partir de las fuentes [13-20].

La Tabla 3 demuestra que la aparente variabilidad de frecuencia depende del tipo de evidencia. El 48,92% informado por Wu y colaboradores corresponde a la proporción de pacientes con DIR dentro de una revisión de casos de complicaciones relacionadas con SARS-CoV-2, por lo que no representa el riesgo entre todas las personas inyectadas [19]. En contraste, Chung y Seo utilizaron denominadores aptos para estimar incidencia y obtuvieron valores anuales bajos, aunque diferentes por diseño, periodo y tecnologías incluidas [13,14].

Para evitar una comparación engañosa, las estimaciones anuales se representaron de forma descriptiva y no se combinaron en un único efecto. El objetivo fue mostrar la amplitud entre la estimación histórica de DIR, la posible hipersensibilidad retardada y el metaanálisis más reciente, manteniendo visible que la definición y el denominador no son idénticos.

La variabilidad de las estimaciones anuales se mostró de forma descriptiva para destacar que la evolución metodológica y las definiciones de caso modifican la frecuencia observada.

Gráfico 3. Estimaciones publicadas de incidencia anual de reacciones inflamatorias tardías por ácido hialurónico



Fuente: Chung et al., 2020 [13], y Seo et al., 2026 [14].

El Gráfico 3 evidencia una reducción notable entre la estimación de DIR de Chung de 1,1% anual y la incidencia agrupada de 0,05% por paciente-año publicada por Seo en 2026 [13,14]. La posible hipersensibilidad retardada de 0,06% anual se aproxima a la estimación contemporánea de DIR, pero representa un concepto clínico distinto. Esta heterogeneidad respalda la necesidad de definiciones estandarizadas y seguimiento basado en paciente-año antes de comparar productos o establecer riesgos individuales.

Los estudios sobre eventos vasculares aportaron otra dimensión de seguridad del ácido hialurónico. La revisión de Doyon y colaboradores identificó 365 nuevos casos de pérdida visual publicados, con la nariz, la frente y la glabella como sitios de mayor riesgo y recuperación visual completa en una minoría [21]. Estas cifras provienen de casos publicados y no permiten estimar incidencia poblacional, pero confirman que la inyección intravascular accidental constituye una complicación de alta gravedad y exige entrenamiento anatómico, reconocimiento inmediato y protocolos de derivación [2,22,23].

La síntesis específicamente oncológica no identificó evidencia clínica consistente de incremento de incidencia de cáncer después de BoNT-A, aumento de recurrencia tumoral atribuido a BoNT-A, transformación maligna causada por rellenos de ácido hialurónico, incremento demostrado de cáncer cutáneo por el relleno o relación causal entre granulomas por ácido hialurónico y una neoplasia posterior. El hallazgo debe expresarse como ausencia de evidencia clínica causal disponible y no como demostración absoluta de ausencia de riesgo.

El componente mecanístico mostró que el hialuronano endógeno puede participar en procesos vinculados con progresión tumoral, señalización CD44, inflamación, angiogénesis e inmunosupresión [25-31]. Sin embargo, los estudios analizan metabolismo del hialuronano dentro de tejido tumoral, concentraciones locales, fragmentación, enzimas y receptores, condiciones que no son equivalentes a la administración subdérmica de un gel reticulado con propiedades fisicoquímicas específicas. La distinción entre ambos escenarios fue determinante para la interpretación final.

La síntesis oncológica final integró evidencia clínica, mecanística y criterios de práctica, separando los escenarios en los que existe información directa de aquellos sustentados principalmente por plausibilidad biológica.

Tabla 4. Interpretación oncológica y criterios clínicos de seguridad

Cuestión clínica	Estado de la evidencia	Implicación práctica	Principal limitación
BoNT-A y aparición de cáncer	No se identificó señal clínica causal en estudios de seguridad ni revisiones disponibles [3-9,24]	No justificar contraindicación oncológica absoluta por carcinogenicidad hipotética	Ensayos estéticos no diseñados para cáncer como desenlace primario.
AH reticulado y transformación maligna	No demostrada clínicamente [2,3,10-17]	La inflamación o granuloma persistente exige diagnóstico diferencial, no inferencia automática de cáncer	Seguimiento prolongado limitado y heterogeneidad de productos.
Hialuronano endógeno y microambiente tumoral	Participación demostrada en señalización, inflamación, angiogénesis e inmunidad [25-31]	No extrapolar mecanismos del estroma tumoral a un relleno dérmico reticulado	Diferencias de concentración, peso molecular, reticulación, compartimento y contexto biológico.
Antecedente remoto de cáncer / remisión	Evidencia clínica limitada pero compatible con uso seleccionado [3]	Valorar enfermedad, tratamiento concluido, piel y comorbilidades	Falta de guías específicas por tumor y estadio.
Cáncer activo o tratamiento sistémico	Riesgo condicionado por estado hematológico, inmune, infección y reparación [3]	Individualizar y coordinar con oncología cuando exista quimioterapia, inmunoterapia o tratamiento reciente	Escasez de estudios prospectivos específicos.
Radioterapia reciente o tejido irradiado	Posible alteración de vascularización, elasticidad y cicatrización [3]	Evitar decisiones automáticas; valorar zona, tiempo desde radioterapia y calidad tisular	Datos clínicos específicos insuficientes.
Lesión cutánea sospechosa	No debe atribuirse a relleno sin evaluación	Completar valoración dermatológica y biopsia cuando corresponda antes de inyectar	Riesgo de retraso diagnóstico por sesgo de atribución.

Fuente: elaboración a partir de las fuentes [2-3,10-17,24-31].

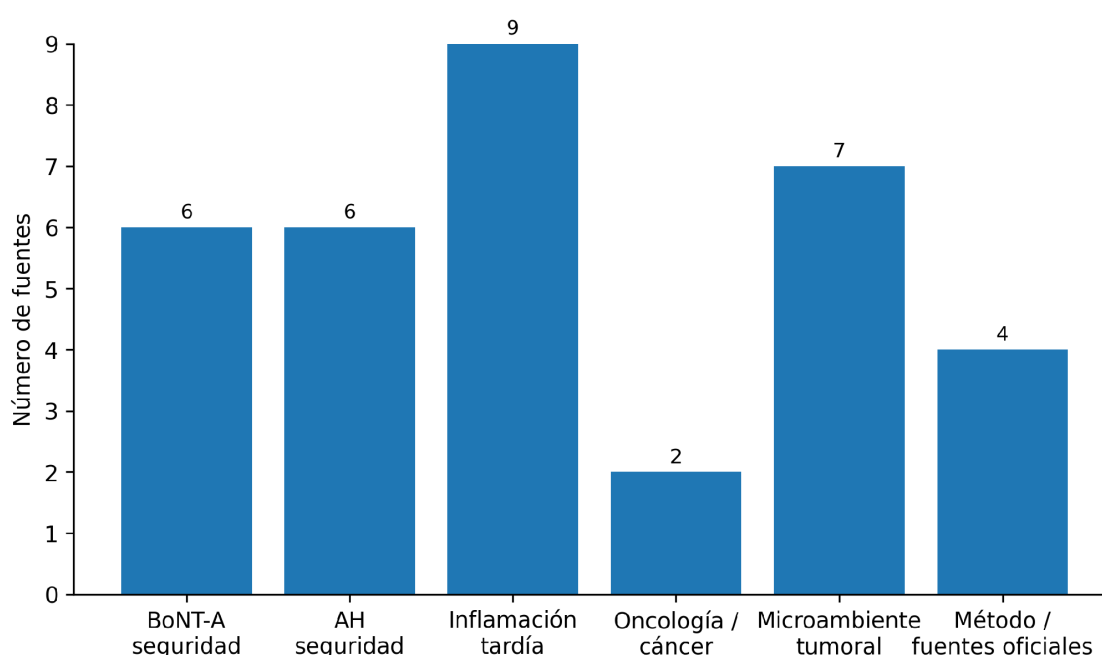
La Tabla 4 sintetiza que el principal determinante de decisión en oncología no es una carcinogenicidad demostrada, sino la situación clínica. En cáncer activo, quimioterapia, radioterapia reciente, inmunoterapia o inmunosupresión deben valorarse estado hematológico, susceptibilidad infecciosa, capacidad de cicatrización, integridad vascular y características del tejido [3]. En remisión o después de tratamiento concluido, la evidencia permite considerar procedimientos seleccionados cuando no existan contraindicaciones dermatológicas o sistémicas y se cuente con una valoración clínica adecuada.

La revisión también confirmó un principio de seguridad diagnóstica: una lesión cutánea persistente, progresiva, ulcerada, sangrante o indurada no debe atribuirse automáticamente a un relleno previo. La presencia de material inyectable puede

producir nódulos inflamatorios o cambios palpables, pero no debe retrasar dermatoscopia, imagen, biopsia o referencia especializada cuando la morfología resulte sospechosa. Este criterio reduce el riesgo de sesgo de atribución y protege la detección oportuna de una neoplasia independiente.

Como control de equilibrio de la síntesis se clasificó cada una de las 34 referencias según el dominio principal para el cual aportó evidencia, de modo que una misma fuente se contabilizó una sola vez.

Gráfico 4. Distribución temática de las fuentes utilizadas en la síntesis final



Fuente: elaboración propia a partir de las 34 referencias incluidas en el artículo.

El Gráfico 4 muestra la distribución temática del corpus final, con seis fuentes centradas principalmente en seguridad de BoNT-A, seis en seguridad general o vascular del ácido hialurónico, nueve en inflamación tardía, dos en atención estética u oncología, siete en biología del hialuronano y microambiente tumoral, y cuatro en metodología o fuentes oficiales. La distribución evita que la conclusión oncológica dependa exclusivamente de estudios mecanísticos o de reportes de complicaciones raras y permite integrar niveles de evidencia complementarios.

En conjunto, los resultados sostienen un perfil de seguridad generalmente favorable para ambas intervenciones, una frecuencia baja pero real de inflamación tardía con ácido hialurónico, la existencia de complicaciones vasculares raras y potencialmente devastadoras, y una ausencia de evidencia clínica convincente de carcinogénesis causada por BoNT-A o rellenos de ácido hialurónico. La mayor incertidumbre se mantiene en seguimiento oncológico prolongado y en pacientes expuestos durante tratamientos antineoplásicos activos.

Discusión

La principal interpretación derivada de la evidencia es que la seguridad oncológica debe analizarse mediante desenlaces oncológicos y no mediante equivalencias conceptuales entre inflamación y cáncer. La inflamación es una respuesta biológica inespecífica que puede acompañar trauma, infección, material extraño, activación inmunológica o reparación tisular, mientras la carcinogénesis implica acumulación de alteraciones celulares y microambientales capaces de favorecer transformación y expansión clonal. En la literatura revisada no se identificó una secuencia clínica reproducible que conecte la exposición estética con aparición o recurrencia tumoral.

La toxina botulínica tipo A dispone de un volumen considerable de evidencia de seguridad estética. Los metaanálisis de Cavallini, Zargaran, Gostimir, Brin y Zhang muestran diferencias en formulaciones, regiones, dosis y definiciones, pero coinciden en un perfil dominado por efectos locales o neuromusculares y una baja proporción de eventos graves [4-8]. Esta consistencia entre estudios independientes disminuye la plausibilidad de una toxicidad sistémica frecuente no reconocida, aunque los ensayos continúan siendo insuficientes para excluir eventos extremadamente raros o procesos con latencia de décadas.

El incremento relativo de eventos adversos frente a placebo no contradice la conclusión de seguridad favorable. Un riesgo relativo superior a uno indica una diferencia entre grupos, pero la relevancia depende del riesgo absoluto, el tipo de evento, su duración y reversibilidad. La mayoría de los eventos reportados después de BoNT-A corresponden a cefalea, ptosis, paresia localizada, asimetría o reacción en el sitio de inyección [4-8]. Estas manifestaciones son coherentes con el mecanismo farmacológico y no constituyen marcadores de transformación neoplásica.

La revisión de Grenda sobre el uso de toxina botulínica en cáncer añade una perspectiva mecanística útil porque describe investigaciones preclínicas y aplicaciones terapéuticas complementarias en las que se han explorado efectos sobre perfusión, analgesia, proliferación o apoptosis [24]. Esta literatura no permite recomendar BoNT-A como tratamiento antineoplásico fuera de indicaciones investigadas, pero muestra que la interacción entre toxina botulínica y biología tumoral no se ha orientado hacia una señal consistente de promoción de cáncer. La prudencia exige diferenciar ausencia de evidencia carcinogénica de evidencia de efecto antitumoral clínico.

En los rellenos de ácido hialurónico, la discusión es más compleja porque existe persistencia temporal de material y una interfaz entre gel, tejido e inmunidad. Las revisiones de alto nivel muestran que la mayoría de los efectos adversos inmediatos son previsibles y transitorios [10-12], mientras la literatura de reacciones tardías demuestra que el producto puede permanecer como sustrato de respuestas inmunológicas o inflamatorias mucho después del procedimiento [13-17]. Esta persistencia explica la necesidad de vigilancia, pero no establece por sí misma un mecanismo de transformación maligna.

La diferencia entre las estimaciones de Chung y Seo constituye uno de los hallazgos metodológicamente más importantes. La estimación de 1,1% anual derivada de estudios

prospectivos en 2020 fue durante años una referencia frecuente [13], mientras el metaanálisis de 2026, con 242 estudios, estimó 0,05% por paciente-año [14]. Las cifras no deben enfrentarse como si midieran exactamente el mismo universo; cambian la definición operativa, las tecnologías disponibles, la forma de acumular tiempo de exposición y la composición de los estudios incluidos.

El metaanálisis de Seo también mostró variación de incidencia por tecnología de reticulación, con estimaciones por paciente-año superiores para SHAPE y Vycross que para NASHA y HICE [14]. Este resultado respalda la idea de que el ácido hialurónico no constituye una exposición uniforme y que las propiedades del producto influyen en comportamiento biológico, degradación y respuesta tisular. Por tanto, las futuras investigaciones oncológicas deberán registrar marca, concentración, agente de reticulación, reología, volumen y localización, en lugar de agrupar todos los rellenos bajo una categoría única.

Los modelos etiológicos propuestos por Lee, Barańska-Rybak y Goodman coinciden en una interacción multifactorial que incorpora producto, huésped, técnica, microorganismos e inmunidad [15-17]. La hipótesis de biofilm no excluye otros mecanismos, y la presencia de un nódulo puede representar infección, inflamación estéril, reacción de cuerpo extraño, hipersensibilidad u otra patología. Esta amplitud diagnóstica resulta especialmente relevante en pacientes con antecedente oncológico, donde atribuir cualquier lesión a una recurrencia o, en sentido contrario, atribuirla al relleno sin biopsia puede conducir a errores clínicos.

Las observaciones posteriores a SARS-CoV-2 reforzaron la plausibilidad de que una activación sistémica pueda desencadenar inflamación alrededor de un relleno previamente tolerado [18-20]. Sin embargo, la mayor parte de esta evidencia procede de casos y series seleccionadas, con fuerte posibilidad de sesgo de publicación. La

proporción de DIR de 48,92% en la revisión de Wu refleja la distribución entre pacientes que ya presentaron complicaciones y no debe comunicarse como una incidencia de 48,92% entre personas tratadas [19]. Esta distinción es esencial para no sobredimensionar el riesgo.

El comportamiento clínico de las reacciones post-virales también cuestiona la equivalencia con malignidad. Los síntomas descritos suelen ser edema, eritema, angioedema, induración o nódulos que aparecen horas, días o semanas después de un estímulo inmunológico y que pueden responder a observación, corticosteroides, hialuronidasa o tratamiento dirigido a infección según el caso [18-20]. La temporalidad, reversibilidad y asociación con activación inmune ofrecen un patrón más compatible con inflamación que con una transformación neoplásica inducida.

Las complicaciones vasculares representan el extremo de gravedad para los rellenos, pero su mecanismo es mecánico y embólico. La revisión de Doyon identificó 365 nuevos casos de pérdida visual y mostró que la recuperación completa fue infrecuente [21], mientras Botha y Xiao enfatizaron la necesidad de reconocimiento temprano y manejo especializado [22,23]. La existencia de estos eventos demuestra que una conclusión de seguridad general no significa ausencia de riesgos graves, y que la valoración oncológica debe coexistir con los principios básicos de seguridad anatómica y técnica.

En materia de hialuronano y cáncer, la evidencia molecular es sólida para afirmar que el metabolismo de esta molécula participa en el microambiente tumoral. Cirillo describió la función dual del eje hialuronano/CD44 [25], Donelan destacó la relación entre metabolismo desregulado, inflamación e inmunosupresión [26], y revisiones de Rosales y Gagneja mostraron efectos dependientes de estructura, tamaño y contexto [27,28].

Estos trabajos explican por qué surge la preocupación teórica, pero también por qué la inferencia desde biología tumoral hacia relleno dérmico requiere cautela.

El hialuronano tumoral es sintetizado, degradado y reorganizado de forma dinámica por células malignas y estromales, mientras el relleno estético está químicamente reticulado para modificar su degradación y comportamiento reológico. Los fragmentos de bajo peso molecular pueden tener propiedades proinflamatorias, pero la cantidad, distribución, persistencia y señalización resultan dependientes del microambiente [25-31]. La similitud nominal de la molécula no permite asumir identidad funcional entre un componente de matriz extracelular tumoral y un gel médico implantado en tejido no neoplásico.

Los estudios mecanísticos clásicos sobre células madre tumorales, receptores y resistencia terapéutica mantienen valor explicativo [29-31], aunque deben ubicarse en un nivel de evidencia diferente de los estudios clínicos. Una revisión de seguridad oncológica no puede utilizar mecanismos celulares como sustituto de incidencia de cáncer en humanos. De igual forma, la ausencia de señal en ensayos estéticos de meses de duración no puede sustituir un seguimiento específico de años. La conclusión científicamente proporcionada surge precisamente de reconocer estas dos limitaciones simultáneamente.

La evidencia en pacientes oncológicos ofrece un mensaje práctico más inmediato. Barone y colaboradores encontraron que diversos procedimientos estéticos pueden utilizarse en pacientes seleccionados y reportaron beneficios en corrección de secuelas y calidad de vida, pero también señalaron contraindicaciones relativas derivadas de tratamientos sistémicos y reparación comprometida [3]. Esto desplaza la pregunta clínica desde “¿el producto causa cáncer?” hacia “¿el estado actual del paciente permite un procedimiento electivo con un riesgo aceptable?”.

En un antecedente remoto de cáncer con remisión estable, sin inmunosupresión, alteración hematológica, infección activa ni tratamiento reciente que comprometa cicatrización, la literatura no aporta una razón oncológica absoluta para prohibir BoNT-A o ácido hialurónico [3]. La decisión continúa dependiendo de la indicación estética, la anatomía, el producto y el consentimiento informado. La historia oncológica debe registrarse porque modifica el contexto de vigilancia y porque una lesión nueva puede requerir un umbral diagnóstico más bajo.

En cáncer activo, la situación es diferente. La quimioterapia puede asociarse con neutropenia, trombocitopenia y alteración reparativa; la radioterapia puede producir cambios vasculares, fibrosis y fragilidad del tejido; la inmunoterapia puede modificar respuestas inflamatorias; y tratamientos dirigidos pueden tener perfiles específicos de cicatrización o infección [3]. La literatura disponible no permite establecer intervalos universales aplicables a todos los agentes, por lo que la coordinación interdisciplinaria resulta más defendible que una regla temporal rígida sin respaldo.

La localización del procedimiento también adquiere importancia. La aplicación sobre una lesión cutánea de naturaleza incierta puede alterar temporalmente la apariencia, generar inflamación y retrasar la interpretación de cambios posteriores. Por ello, la presencia de una lesión persistente, pigmentada de forma atípica, ulcerada, sangrante, indurada o progresiva debe motivar evaluación diagnóstica antes del procedimiento. Un relleno previo no excluye neoplasia y una neoplasia independiente no debe atribuirse al relleno sin evaluación histológica cuando esté indicada.

La discusión de seguridad debe incorporar exposición repetida. Los datos de ISAPS demuestran millones de procedimientos anuales y crecimiento sostenido [1], mientras la FDA reconoce que la seguridad de algunos rellenos utilizados repetidamente durante periodos prolongados no ha sido evaluada en estudios clínicos controlados [2]. La

repetición puede modificar volumen acumulado, persistencia, inflamación y complejidad anatómica. La investigación futura necesita cohortes longitudinales capaces de reconstruir dosis acumulada, productos sucesivos, intervalos y eventos clínicos tardíos.

La farmacovigilancia y la tecnovigilancia ofrecen oportunidades para detectar señales, pero tienen limitaciones por subregistro, ausencia de denominadores y atribución incierta. Los metaanálisis de ensayos controlados proporcionan denominadores más sólidos para eventos frecuentes, mientras los sistemas de reportes y revisiones de casos son más sensibles a eventos raros. La triangulación de estas fuentes es preferible a depender de un solo diseño, especialmente cuando el desenlace de interés, como cáncer, tiene latencia prolongada y múltiples factores de confusión.

La heterogeneidad metodológica constituye una limitación central. En BoNT-A existen varias formulaciones, unidades no siempre intercambiables y regiones faciales diferentes; en rellenos de ácido hialurónico varían reticulación, concentración, elasticidad, cohesividad, profundidad y volumen. Además, las definiciones de reacción inflamatoria tardía o nódulo no son uniformes [10,13-17]. Esta diversidad impidió producir una medida combinada válida de seguridad oncológica y justifica la elección de síntesis cualitativa con presentación de estimaciones publicadas.

Otra limitación es la escasez de estudios que incorporen cáncer como desenlace primario. Los ensayos estéticos están diseñados para evaluar eficacia, satisfacción y eventos adversos durante semanas o meses, mientras una evaluación de carcinogénesis requeriría muestras amplias, seguimiento multianual, información sobre exposición acumulada y ajuste por edad, tabaquismo, radiación, genética y otros determinantes de cáncer. Por este motivo, la ausencia de casos en ensayos cortos no puede interpretarse como una prueba definitiva de ausencia de riesgo a largo plazo.

La evidencia específica en supervivientes y pacientes con cáncer activo también es limitada y heterogénea. La revisión de Barone constituye un avance por reunir 42 estudios [3], pero agrupa procedimientos y escenarios distintos, lo que dificulta formular reglas por tipo tumoral, estadio o fármaco antineoplásico. Se requieren registros multicéntricos que documenten diagnóstico oncológico, estado de enfermedad, tratamiento, intervalos, producto estético, técnica, complicaciones y seguimiento de nuevas neoplasias o recurrencias.

La fortaleza de la presente síntesis radica en mantener una separación explícita entre seguridad estética, inflamación tardía, eventos vasculares y carcinogenicidad, además de actualizar la evidencia hasta septiembre de 2026. La incorporación del metaanálisis de Seo, publicado días antes del cierre de la búsqueda, modifica la estimación contemporánea de DIR y demuestra la importancia de actualizar un campo de rápida evolución [14]. También se integraron datos oficiales de utilización global y advertencias regulatorias para contextualizar la magnitud de exposición [1,2].

Otra fortaleza consiste en no generar cifras PRISMA ni efectos combinados que no pudieran reconstruirse con datos reales. La transparencia metodológica puede parecer menos visual que un diagrama completo, pero evita introducir precisión falsa. La extensión PRISMA-S subraya la relevancia de reportar estrategias de búsqueda reproducibles [33], y esta revisión conserva las combinaciones principales, las fuentes consultadas y la fecha de actualización, mientras declara la ausencia de registro prospectivo y de un conteo completo de duplicados del proceso inicial.

La aplicabilidad clínica se concentra en la selección del paciente y la capacidad de responder a complicaciones. Para BoNT-A, la anatomía, dosis y localización reducen ptosis, asimetría y otros efectos previsibles; para ácido hialurónico, la elección del producto, técnica aséptica, plano, volumen y conocimiento vascular son determinantes

[2,10,15-17]. En pacientes oncológicos, estas medidas deben complementarse con evaluación hematológica, inmunológica, terapéutica y tisular, además de comunicación con oncología cuando exista incertidumbre significativa.

El consentimiento informado debería comunicar el riesgo con proporcionalidad. No resulta correcto afirmar que el ácido hialurónico “produce cáncer” a partir de estudios de microambiente tumoral, ni asegurar que existe un riesgo absolutamente nulo porque los ensayos estéticos no detecten carcinogénesis. La formulación respaldada por la evidencia es que no se ha demostrado una asociación causal clínica entre BoNT-A o rellenos de ácido hialurónico y cáncer, mientras persisten limitaciones de seguimiento específico a largo plazo.

Las reacciones inflamatorias tardías merecen seguimiento separado de la vigilancia oncológica. Una reacción que aparece meses después puede requerir evaluación de infección, antecedentes odontológicos, enfermedad viral reciente, vacunación, condición autoinmune, tipo de producto y técnica [15-20]. La ecografía de partes blandas, estudios microbiológicos, marcadores inflamatorios o biopsia pueden ser útiles en escenarios seleccionados, tal como proponen guías para nódulos tardíos [34], evitando tratamientos empíricos que oculten el diagnóstico.

La novedad científica de la síntesis reside en integrar la seguridad oncológica con evidencia de 2026 sobre oncología estética y sobre incidencia de DIR, sin confundir mecanismos de hialuronano tumoral con comportamiento de rellenos. Esta integración permite formular una conclusión más precisa que la dicotomía “seguro versus peligroso”: el riesgo carcinogénico no está demostrado, las complicaciones inflamatorias y vasculares sí están demostradas, y la vulnerabilidad clínica del paciente oncológico depende en gran medida de su enfermedad y tratamiento.

Las líneas de investigación prioritarias incluyen cohortes prospectivas con seguimiento superior a cinco años, registros internacionales de pacientes con antecedentes de cáncer sometidos a procedimientos estéticos, análisis de recurrencia y nuevas neoplasias, caracterización del producto y de la exposición acumulada, estudio de biomarcadores inmunológicos y evaluación de interacciones con inmunoterapia o radioterapia. La posibilidad de vincular registros de procedimientos con registros poblacionales de cáncer permitiría estimar riesgos con denominadores adecuados sin depender exclusivamente de reportes espontáneos.

También se requiere estandarizar la nomenclatura de DIR, DTH, nódulo tardío, granuloma y biofilm. La comparabilidad de incidencias depende de definiciones clínicas, confirmación diagnóstica y tiempo mínimo desde la inyección. La diferencia entre 1,1% y 0,05% anual observada en revisiones separadas [13,14] ilustra cómo el avance metodológico puede transformar la percepción del riesgo. Una taxonomía uniforme facilitaría comparaciones por tecnología de reticulación y permitiría distinguir reacciones inmunológicas reales de infecciones o fenómenos de cuerpo extraño.

Finalmente, la seguridad oncológica debe permanecer como un componente de una evaluación integral y no como el único eje de decisión. El procedimiento puede ser razonable en una persona con antecedente oncológico estable y, al mismo tiempo, ser inapropiado en otra con neutropenia, radiodermatitis activa, lesión sospechosa o tratamiento que comprometa la reparación.

Conclusiones

La evidencia clínica sistematizada indica que la toxina botulínica tipo A presenta un perfil de seguridad favorable en dermatología estética, con eventos adversos predominantemente locales, transitorios y coherentes con su mecanismo neuromuscular.

Los metaanálisis muestran un incremento relativo de determinados eventos frente a placebo, pero no identifican una señal clínica consistente de carcinogénesis, aumento de incidencia de cáncer o recurrencia tumoral atribuible al uso dermatológico habitual.

Los rellenos dérmicos de ácido hialurónico también muestran un perfil generalmente favorable, aunque incorporan riesgos propios de un material implantado, entre ellos edema, eritema, dolor, nódulos, infección, granulomas, reacciones inflamatorias tardías y complicaciones vasculares raras. La inflamación tardía es un fenómeno real y documentado, con estimaciones anuales bajas y variables según definición, diseño y tecnología del producto, por lo que no equivale por sí misma a hipersensibilidad ni a transformación maligna.

La relación entre hialuronano y cáncer requiere interpretación contextual. El hialuronano endógeno participa en señalización, migración, angiogénesis e inmunomodulación del microambiente tumoral, pero estos mecanismos no demuestran que un relleno dérmico de ácido hialurónico reticulado inicie o acelere una neoplasia. Tampoco se identificó evidencia clínica convincente de transformación maligna causada por rellenos, incremento demostrado de cáncer cutáneo ni relación causal entre granulomas por relleno y malignidad posterior, aunque las limitaciones de seguimiento impiden formular una garantía de riesgo cero.

El antecedente de cáncer no constituye por sí solo una contraindicación absoluta. La decisión debe considerar situación actual de la enfermedad, tratamientos activos o concluidos, parámetros hematológicos, inmunosupresión, riesgo infeccioso,

cicatrización, radioterapia, medicamentos concomitantes y localización del procedimiento; en cáncer activo, quimioterapia, inmunoterapia o tejido recientemente irradiado, la valoración individual y la coordinación interdisciplinaria adquieren mayor relevancia.

La práctica segura exige documentar antecedentes oncológicos, tratamientos, características del producto, volumen y localización, además de investigar antes del procedimiento cualquier lesión persistente, progresiva, ulcerada, sangrante o indurada. El aporte principal consiste en separar seguridad clínica, inflamación o complicaciones vasculares y biología tumoral del hialuronano, evitando inferencias causales que excedan la evidencia disponible.

Las futuras investigaciones deben priorizar cohortes multicéntricas y registros con seguimiento superior a cinco años, exposición repetida, caracterización fisicoquímica de rellenos, biomarcadores inmunológicos, interacción con radioterapia e inmunoterapia, recurrencia tumoral y aparición de nuevas neoplasias. Esta vigilancia permitirá estimaciones de riesgo más precisas y fortalecerá la toma de decisiones basada en evidencia en pacientes oncológicos.

Referencias Bibliográficas

1. International Society of Aesthetic Plastic Surgery. ISAPS International Survey on Aesthetic/Cosmetic Procedures Performed in 2024 [Internet]. Mount Royal: ISAPS; 2025 [cited 2026 Sep 4]. Available from:
<https://www.isaps.org/media/30xldsyt/isaps-global-survey-2024.pdf>
2. U.S. Food and Drug Administration. Dermal Fillers (Soft Tissue Fillers) [Internet]. Silver Spring: FDA; 2024 [cited 2026 Sep 4]. Available from:

<https://www.fda.gov/medical-devices/aesthetic-cosmetic-devices/dermal-fillers-soft-tissue-fillers>

3. Barone M, Brunetti B, D'Emilio R, Caputo MG, Tenna S, Persichetti P. Aesthetic medicine in oncology: a systematic review of botulinum toxin, dermal fillers, chemical peels, and laser therapies in cancer patient. *Aesthetic Plast Surg.* 2026;50(5):1953-1959. doi:10.1007/s00266-025-05312-x.
4. Cavallini M, Cirillo P, Fundarò SP, Quartucci S, Sciuto C, Sito G, et al. Safety of botulinum toxin A in aesthetic treatments: a systematic review of clinical studies. *Dermatol Surg.* 2014;40(5):525-536. doi:10.1111/dsu.12463.
5. Zargaran D, Zoller F, Zargaran A, Rahman E, Woollard A, Weyrich T, et al. Complications of cosmetic botulinum toxin A injections to the upper face: a systematic review and meta-analysis. *Aesthet Surg J.* 2022;42(5):NP327-NP336. doi:10.1093/asj/sjac036.
6. Gostimir M, Liou V, Yoon MK. Safety of botulinum toxin A injections for facial rejuvenation: a meta-analysis of 9,669 patients. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2023;39(1):13-25. doi:10.1097/IOP.0000000000002169.
7. Brin MF, De Boulle K, Liew S, Carruthers A, Carruthers J, Rivkin A, et al. Safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of upper facial lines from global registration studies in 5298 participants: a meta-analysis. *JAAD Int.* 2024;14:4-18. doi:10.1016/j.jdin.2023.07.021.
8. Zhang W, Wen Y, Zhong Y, Chen Q. Meta-analysis of adverse reactions of botulinum toxin A in facial rejuvenation treatment. *Aesthetic Plast Surg.* 2025;49(9):2305-2314. doi:10.1007/s00266-024-04539-4.
9. Safia A, Abd Elhadi U, Merchavy S, Batheesh R, Bathish N. Cosmetic botulinum toxin A injections to the upper face: a systematic review and meta-analysis of

clinical studies. *J Cosmet Dermatol*. 2026;25(1):e70655.

doi:10.1111/jocd.70655.

10. Kyriazidis I, Spyropoulou GA, Zambacos G, Tagka A, Rakhorst HA, Gasteratos K, et al. Adverse events associated with hyaluronic acid filler injection for non-surgical facial aesthetics: a systematic review of high level of evidence studies. *Aesthetic Plast Surg*. 2024;48(4):719-741.
doi:10.1007/s00266-023-03465-1.
11. Colon J, Mirkin S, Hardigan P, Elias MJ, Jacobs RJ. Adverse events reported from hyaluronic acid dermal filler injections to the facial region: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2023;15(4):e38286. doi:10.7759/cureus.38286.
12. Wen YE, Perez Rivera LR, Wyatt HP, Lee WY, Oh C, Boyd CJ, et al. Efficacy and safety of hyaluronic acid lip fillers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Aesthet Surg J*. 2026;46(5):NP24-NP32.
doi:10.1093/asj/sjaf224.
13. Chung KL, Convery C, Ejikeme I, Ghanem AM. A systematic review of the literature of delayed inflammatory reactions after hyaluronic acid filler injection to estimate the incidence of delayed type hypersensitivity reaction. *Aesthet Surg J*. 2020;40(5):NP286-NP300. doi:10.1093/asj/sjz222.
14. Seo J, Kadouch J, Pavicic T, Corduff N, Li Q, Trindade de Almeida A, et al. Incidence and characteristics of delayed inflammatory reactions secondary to hyaluronic acid filler injections: a systematic review with meta-analysis. *Aesthet Surg J Open Forum*. 2026:ojag165. doi:10.1093/asjof/ojag165.
15. Lee W, Shah-Desai S, Rho NK, Cho J. Etiology of delayed inflammatory reaction induced by hyaluronic acid filler. *Arch Plast Surg*. 2024;51(1):20-26.
doi:10.1055/a-2184-6554.

16. Baranska-Rybak W, Lajo-Plaza JV, Walker L, Alizadeh N. Late-onset reactions after hyaluronic acid dermal fillers: a consensus recommendation on etiology, prevention and management. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024;14(7):1767-1785. doi:10.1007/s13555-024-01202-3.
17. Goodman GJ, McDonald CB, Lim A, Porter CE, Deva AK, Magnusson M, et al. Making sense of late tissue nodules associated with hyaluronic acid injections. *Aesthet Surg J*. 2023;43(6):NP438-NP448. doi:10.1093/asj/sjad028.
18. Bachour Y, Bekkenk MW, Rustemeyer T, Kadouch JA. Late inflammatory reactions in patients with soft tissue fillers after SARS-CoV-2 infection and vaccination: a systematic review of the literature. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(4):1361-1368. doi:10.1111/jocd.14840.
19. Wu Q, Zhang P, Zhou G, Fu Q, Bai R, Ding H, et al. Impact of SARS-CoV-2 vaccination or infection on the safety and efficacy of aesthetic injections: a systematic review. *Aesthetic Plast Surg*. 2024;48(12):2343-2352. doi:10.1007/s00266-023-03769-2.
20. Bhatia L, Al Rekabi S, Janovskienė A, Stonkutė I, Razukevičius D, Stučinskaitė-Maračinskienė J. Systematic review of post-viral delayed inflammation associated with hyaluronic acid dermal fillers. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(10):1764. doi:10.3390/medicina61101764.
21. Doyon VC, Liu C, Fitzgerald R, Humphrey S, Jones D, Carruthers JDA, et al. Update on blindness from filler: review of prognostic factors, management approaches, and a century of published cases. *Aesthet Surg J*. 2024;44(10):1091-1104. doi:10.1093/asj/sjae091.

22. Botha VE, Insull EA. Causes and management of sight threatening complications of dermal filler injections: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2024;52(3):365-373. doi:10.1111/ceo.14362.
23. Xiao H, Kou W, Yang Y, Dai E, Zhang X, Wen Y, et al. Administration method and potential efficacy of hyaluronidase for hyaluronic acid filler-related vision loss: a systematic review. *Aesthetic Plast Surg*. 2024;48(4):709-718. doi:10.1007/s00266-022-03215-9.
24. Grenda T, Grenda A, Krawczyk P, Kwiatek K. Botulinum toxin in cancer therapy-current perspectives and limitations. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022;106(2):485-495. doi:10.1007/s00253-021-11741-w.
25. Cirillo N. The hyaluronan/CD44 axis: a double-edged sword in cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(21):15812. doi:10.3390/ijms242115812.
26. Donelan W, Dominguez-Gutierrez PR, Kusmartsev S. Deregulated hyaluronan metabolism in the tumor microenvironment drives cancer inflammation and tumor-associated immune suppression. *Front Immunol*. 2022;13:971278. doi:10.3389/fimmu.2022.971278.
27. Rosales P, Vitale D, Icardi A, Sevic I, Alaniz L. Role of hyaluronic acid and its chemical derivatives in immunity during homeostasis, cancer and tissue regeneration. *Semin Immunopathol*. 2024;46(5):15. doi:10.1007/s00281-024-01024-7.
28. Gagneja S, Capalash N, Sharma P. Hyaluronic acid as a tumor progression agent and a potential chemotherapeutic biomolecule against cancer: a review on its dual role. *Int J Biol Macromol*. 2024;275(Pt 2):133744. doi:10.1016/j.ijbiomac.2024.133744.

29. Spinelli FM, Vitale DL, Sevic I, Alaniz L. Hyaluronan in the tumor microenvironment. In: Hyaluronan in Cancer Biology. Cham: Springer; 2020. doi:10.1007/978-3-030-40146-7_3.
30. Chanmee T, Ontong P, Konno K, Itano N. Tumor-associated hyaluronan: regulation of cancer stemness, tumorigenicity, and therapeutic resistance. *Cancer Sci.* 2016;107(5):590-596.
31. Misra S, Heldin P, Hascall VC, Karamanos NK, Skandalis SS, Markwald RR, et al. Hyaluronan-CD44 interactions as potential targets for cancer therapy. *FEBS J.* 2011;278(9):1429-1443.
32. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
33. Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA statement for reporting literature searches in systematic reviews. *Syst Rev.* 2021;10(1):39. doi:10.1186/s13643-020-01542-z.
34. Convery C, Davies E, Murray G, Walker L. Delayed-onset nodules (DONs) and considering their treatment following use of hyaluronic acid fillers. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2021;14(7):E59-E67.