

Universitat de Barcelona

Facultat de Medicina

Departament de Cirurgia i Especialitats Quirúrgiques

**ATROFIA DE LA GRASA FACIAL EN LOS PACIENTES VIH+.
TRATAMIENTO MEDIANTE INYECCIÓN DE TEJIDO
ADIPOSO AUTÓLOGO**

Memòria presentada per optar al Títol de Doctor en Medicina i Cirurgia per:

JOAN FONTDEVILA FONT

Directors: Prof. José María Serra Renom

Universitat de Barcelona
Facultat de Medicina
Departament de Cirurgia i Especialitats Quirúrgiques

Prof. Esteban Martínez Chamorro

Universitat de Barcelona
Facultat de Medicina
Departament de Medicina

Barcelona, juny 2007

L'estudi ha estat finançat parcialment gràcies a la concessió de la Beca 03/0393 "TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA LIPOATROFIA FACIAL MEDIANTE INYECCIÓN DE GRASA AUTÓLOGA EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR VIH" del Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III.

La presentació al "XX Congreso Nacional del SIDA" del 2006, del "Método de Clasificación por Grados de la Atrofia Facial" descrit en el present treball, va merèixer el Premi a la Millor Comunicació Oral en l'apartat de Clínica i Tractament.

Part dels resultats i conclusions del present estudi són una part fonamental del "PROTOCOL DE TRACTAMENT DE L'ATRÒFIA FACIAL EN PACIENTS VIH POSITIUS" del Programa de Prevenció i Assistència de la Sida de la Direcció General de Salut Pública del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, participant el doctorant com a autor de l'esmentat document.

En la present versió d'aquest treball algunes imatges han estat ocultades per preservar la privacitat dels pacients.

ABREVIATURAS

AF:	Atrofia facial
APL:	Ácido poliláctico
CRABP-1	(<i>Cytoplasmic retinoic acid binding protein type 1</i>): Proteína citoplasmática de unión al ácido retinóico tipo 1
e.v.:	Endovenoso
G:	Gauges.
G0:	Grado 0
G1:	Grado 1
G2:	Grado 2
G3:	Grado 3
G3PDH:	Glicerol-3-fosfato deshidrogenasa
GLUT-4:	Transportador de glucosa 4
GPAA:	Gel de poliacrilamida
GPAI:	Gel de polialquilimida
HAC:	Hidroxiapatita cálcica
IC:	Intervalo de confianza
IMC:	Índice de Masa Corporal
IP:	Inhibidores de la proteasa
ITIAN:	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleótidos
ITINN:	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleótidos
LA:	Lipoatrofia
LCA:	Lipectomía cerrada aspirativa
LD:	Lipodistrofia
LH:	Lipohipertrofia
LRP :	(<i>Low-density lipoprotein receptor-related protein</i>): Proteína relacionada con el receptor de las lipoproteínas de baja densidad
mEq.:	miliequivalente
PMMA:	Polimetilmetracrilato
RM:	Resonancia Magnética
SD:	Desviación estándar
SREBP-1:	(<i>Sterol Regulatory Element Binding Protein type 1</i>): Proteína de unión del elemento regulador del esteroles tipo 1
TA:	Tejido adiposo
TARGA:	Tratamiento antirretroviral de gran actividad

- TC:** Tomografía Computerizada
- TNF- α :** (*Tumor Necrosis Factor alpha*): Factor de necrosis tumoral alfa
- UI:** Unidades Internacionales
- VIH:** Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
- VIH+:** Infectado por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

ÍNDICE

1. Resumen-Summary	11
1.1. Resumen	13
1.2. Summary	21
2. Introducción	31
2.1. El Síndrome de Lipodistrofia	34
2.1.1. Definición de Lipodistrofia	34
2.1.2. Variedades de Lipodistrofia	34
2.2. Características de la Lipodistrofia asociada al VIH	41
2.2.1. Patogenia	41
2.2.2. Manifestaciones clínicas y alteraciones metabólicas	46
2.3. La importancia de los cambios físicos	52
2.4. La atrofia facial en los pacientes con Lipodistrofia.	54
2.4.1. Anatomía normal de los tejidos blandos faciales	54
2.4.2. Características anatómicas de la atrofia facial en los pacientes VIH+	55
2.4.3. Base histopatológica de la atrofia facial en el paciente VIH+	57
2.4.4. Métodos de estudio y cuantificación de la afectación por la atrofia facial	59
2.4.5. Epidemiología de la atrofia facial en pacientes VIH+	61
2.5. Abordaje terapéutico de la atrofia facial en el paciente VIH+	63
2.5.1. Terapias no invasivas de la atrofia facial	63
2.5.2. Terapias invasivas de la atrofia facial	70
2.5.2.a. Visión global de los materiales de relleno subcutáneo	71
2.5.2.b. Materiales de relleno empleados en la atrofia facial en pacientes VIH+	76
2.5.2.c. El tejido adiposo como material de relleno	83
- Antecedentes históricos	84
- Principios biológicos de los injertos de tejido adiposo	87
- Estado actual de su uso	96
- Aplicación de los injertos de tejido adiposo en el tratamiento de la atrofia facial en pacientes VIH+	98
3. Justificación del estudio	105
4. Hipótesis y objetivos	109
4.1. Hipótesis	111
4.2. Objetivos	111

5. Pacientes y métodos	113
5.1. Validación del método de valoración del grado de atrofia facial	115
5.1.1. Diseño	115
5.1.2. Aspectos éticos	115
5.1.3. Tamaño muestral	115
5.1.4. Evaluación clínica de la atrofia facial	117
5.1.5. Métodos estadísticos.....	118
5.2. Determinación de la eficacia y seguridad de los injertos de tejido adiposo en el tratamiento de la atrofia facial	118
5.2.1. Diseño	118
5.2.2. Aspectos éticos	118
5.2.3. Pacientes	119
5.2.4. Variables y seguimiento	120
5.2.5. Preparación preoperatoria	124
5.2.6. Técnica anestésica	126
5.2.7. Obtención del tejido adiposo a implantar	129
5.2.8. Procesamiento del tejido adiposo a implantar	136
5.2.9. Implantación del tejido adiposo	139
5.2.10. Cuidados postoperatorios	143
5.2.11. Tratamientos complementarios y de las potenciales complicaciones	144
5.2.12. Métodos estadísticos	146
6. Resultados	149
6.1. Validación del método de valoración del grado de atrofia facial	151
6.2. Determinación de la eficacia y seguridad de los injertos de tejido adiposo en el tratamiento de la atrofia facial	152
6.2.1. Características de la población	152
6.2.2. Variables relacionadas con la atrofia facial	158
6.2.3. Variables relacionadas con la técnica quirúrgica	163
6.2.4. Evolución del grado de afectación tras el tratamiento	165
6.2.5. Efectividad del tratamiento	169
6.2.6. Incidencias y complicaciones postoperatorias	180
6.2.7. Tratamiento de las incidencias y complicaciones postoperatorias	196

7. Discusión	205
7.1. Limitaciones metodológicas	207
7.2. Método de valoración del grado de AF en base a parámetros anatómicos	209
7.3. Los injertos de tejido adiposo como tratamiento de la atrofia facial	213
7.4. Aplicación clínica del trabajo	278
8. Conclusiones	281
9. Bibliografía	285

1. RESUMEN - SUMMARY

1.1. RESUMEN.

- Introducción: La atrofia facial (AF) en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+) es la manifestación más visible de la lipoatrofia (LA) asociada al trastorno de lipodistrofia (LD) el cual también produce una marcada atrofia de las extremidades y acúmulos adiposos en el tronco que incluso llegan a ser deformantes. Su prevalencia se ha estimado en un 50% de los pacientes que se encuentran bajo tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Su etiología es desconocida aunque el TARGA parece jugar un papel relevante en su patogénesis. Éste desconocimiento hace que todavía no exista una definición adecuada de la LD asociada al VIH.

El origen de la AF en estos pacientes es la pérdida de tejido adiposo (TA) de las mejillas de forma paulatina, lo que dependiendo del grado de gravedad se traduce en el allanamiento de la convexidad malar, el hundimiento de la piel de la mejilla y la esqueletización de la cara. Hasta el momento las distintas clasificaciones propuestas para describir el grado de AF no han logrado mostrarse útiles en la práctica clínica cotidiana por una excesiva complejidad o por no basarse en parámetros fácilmente identificables y reproducibles entre distintos observadores.

El cambio de la fisonomía facial inducido por la LA en los pacientes VIH+ delata su enfermedad, sintiéndose estigmatizados. Esto conlleva problemas psicológicos, ansiedad y depresión, problemas de relación social o una menor adherencia al tratamiento antirretroviral que aumenta el riesgo de fracaso del tratamiento.

Dado que no es posible tratar la causa de la AF porque no se conoce con exactitud, se ha intentado establecer un tratamiento paliativo de las alteraciones físicas. Los procedimientos no invasivos, como la modificación de la TARGA buscando combinaciones de fármacos que se relacionen con una menor incidencia de LD, o la inclusión de otros fármacos y hormonas, pueden reducir el impacto de la LD pero sus resultados no son ni suficientes ni rápidos, por lo que frecuentemente es necesario recurrir a métodos invasivos quirúrgicos que rellenen la zona atrofiada. Estos procedimientos consisten en el implante de materiales autólogos o sintéticos como el ácido poliláctico, los geles de poliacrilamida y de polialquilimida, la hidroxiapatita cálcica y los injertos de TA. Cada tratamiento propuesto presenta ventajas e inconvenientes, y sus resultados son potencialmente distintos. Los distintos estudios al respecto de estos tratamientos en pacientes con AF se han centrado principalmente en describir de forma subjetiva y a corto

plazo los cambios obtenidos en el aspecto facial, o en documentar de forma cuantitativa los cambios en el grosor cutáneo en la zona tratada o la satisfacción de los pacientes, sin tener en cuenta el impacto real sobre el aspecto físico a medio o largo plazo.

Los injertos de TA autólogo mediante la inyección de este material en la zona atrofiada parece una opción válida para el tratamiento de la AF por ser un material biocompatible, no tóxico y de características físicas idénticas al tejido a sustituir. Pero si revisamos las referencias a los distintos tratamientos invasivos, observamos que aquellos que emplean materiales distintos al TA autólogo sin haber empleado nunca este material son muy críticos con su uso, argumentando que se reabsorbe rápidamente. Esto contrasta con los resultados adecuados y duraderos referidos por aquellos que sí lo han empleado.

- Hipótesis y objetivos: Es necesario un tratamiento para la AF que sea efectivo, inocuo para el paciente y de resultados duraderos. Al no existir un tratamiento etiológico para la AF asociada al VIH podemos plantear la hipótesis que la inyección de TA autólogo puede corregir los signos de AF de los pacientes afectos de LD asociada al VIH de una forma efectiva, inocua y duradera.

Con el fin de verificar esta hipótesis, se planifica este trabajo, con los siguientes objetivos:

1. Validar un sistema de clasificación del grado de afectación por la AF.
2. Estandarizar los procedimientos de obtención e implantación del tejido adiposo.
3. Determinar la efectividad de la inyección de TA autólogo como tratamiento de la AF asociada a infección por VIH a los 12 meses del tratamiento.
4. Establecer los factores basales implicados en la consecución o no de los objetivos de la intervención.
5. Determinar la seguridad del tratamiento con inyección de TA autólogo y las complicaciones asociadas al mismo y su posible tratamiento.
6. Comparar el coste directo de la inyección de tejido adiposo con el de la inyección de otros materiales.

- Pacientes y métodos: Con el fin de poder cuantificar las modificaciones presentadas en el grado de AF de los pacientes a tratar mediante injertos de TA, diseñamos un estudio de la concordancia entre 9 observadores independientes (infectólogos, cirujanos plásticos y radiólogos) de una clasificación de la AF basada en aspectos anatómicos sencillos y

evaluable en forma de 4 categorías (grados). Se emplearon para ello fotografías estandarizadas de 110 sujetos (pacientes VIH+ y sujetos sanos). De menor a mayor afectación describimos un grado 0 (G0) que se corresponde con la normalidad, un grado 1 (G1) de pérdida del relieve malar, un grado 2 (G2) de pérdida del relieve malar junto con hundimiento de la piel por debajo del borde inferior del malar y un grado 3 (G3) en el que, además de los signos anteriormente descritos, se hace manifiesta la musculatura superficial de la cara adquiriendo esta un aspecto esqueletizado. El nivel de concordancia se midió para cada categoría por separado mediante el coeficiente KAPPA.

La valoración de la técnica de inyección de TA para el tratamiento de la AF se realizó mediante un estudio prospectivo de intervención. Se registró el grado de AF previo al tratamiento y tras el mismo empleando la escala de clasificación propuesta así como las distintas variables de la técnica y las incidencias presentadas durante el tiempo de observación. Los primeros 50 pacientes consecutivos que recibieron tratamiento con injertos de TA y que completaron los controles establecidos fueron incluidos en el estudio. Las distintas variables de la evolución de los pacientes (complicaciones y grado de AF) se registraron al mes, 3, 6 y 12 meses tras el tratamiento. Se realizó una definición detallada de las posibles complicaciones que pudieran surgir con el tratamiento, se evaluó su posible aparición de forma prospectiva y se protocolizó su tratamiento.

El TA para el tratamiento se obtuvo mediante lipectomía cerrada aspirativa (LCA) de alguna zona con depósito graso subcutáneo accesible (giba, abdomen o mamas), eligiendo la zona en base a un orden de prioridades según la presencia o no de acúmulos adiposos anómalos. La técnica anestésica empleada fue la anestesia local y sedación, o general, según el caso. El TA obtenido se purificó mediante centrifugado a 3.000 rpm con el fin de decantar los materiales distintos al TA que pueden artefactar la evaluación del volumen a infiltrar y limitar la viabilidad del injerto de TA. La infiltración en el área atrófica se efectuó mediante cánulas de punta roma formando un entramado tridimensional de cilindros de TA, implantando un volumen suficiente como para hipercorregir ligeramente el defecto inicial y así compensar la previsible reabsorción parcial del TA injertado.

Para el análisis estadístico descriptivo se consideró la proporción de pacientes en cada categoría, o el valor de la media o de la mediana, dependiendo si la variable era cualitativa o cuantitativa respectivamente. Para analizar la relación entre las diferentes variables se utilizaron diferentes tests. Las variables cualitativas se analizaron mediante el test de chi-

cuadrado o el exacto de Fisher, dependiendo del número de observaciones en cada categoría. Las variables cuantitativas se evaluaron con el test de Kruskal Wallis. Para el análisis de datos apareados se aplicó el test de Wilcoxon. De esta manera se evaluaron las diferencias en el grado de AF de la población estudiada en los diferentes tiempos del estudio. Se consideró significativa una $p < 0.05$. La evolución del grado de AF en un individuo a lo largo del tiempo se evaluó mediante el cálculo de la diferencia del grado respecto el momento basal. Se comparó la variación de estos cambios respecto a todo el periodo de estudio, mediante un Modelo de Ecuaciones de Estimación Generalizada ajustando por el tiempo.

- Resultados: El método de valoración del grado de AF mostró un nivel de concordancia muy bueno para las categorías más extremas entre los 9 observadores participantes (coeficiente Kappa 0.89 en el grado 0 y en el grado 3 de 0.73) y moderada pero razonablemente bueno para las intermedias (0.59 en el G1 y 0.54 para el G2). En todos los casos el coeficiente de concordancia fue significativamente diferente de cero ($p < 0.001$ en los cuatro casos). Globalmente el nivel de concordancia fue bueno (0.68, $p < 0.001$).

La población estudiada ($n=50$) presentó un 70% de varones y 30% de mujeres, con unos rangos de edad de 29 y 60 años (media de 45.72 años). El índice de masa corporal (IMC) presentó un rango de 18.86 a 34.60 kg/m^2 (media de 24.36 kg/m^2 , desviación estándar de 2.92 kg/m^2). La media de tiempo que transcurrió entre el momento del establecimiento del diagnóstico de la infección por el VIH y el establecimiento del tratamiento de la AF fue de 8.72 años (rango de 2 a 19 años) y entre el establecimiento del diagnóstico del primer signo de afectación de LD hasta el tratamiento de la AF fue de 31.20 meses (rango de 6 a 96 meses). Los antecedentes patológicos más frecuentes fueron la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia y las hepatitis víricas con un 14% de los pacientes para cada una, y un 10% de tabaquismo. 14 pacientes (28%) presentaron una asimetría facial previa al tratamiento.

La distribución de los pacientes según su grado de atrofia fue relativamente homogénea presentando un 30% de los pacientes un G1, el 36% un G2 y el 34% un G3. El género masculino y la edad avanzada mostraron una relación significativa ($p=0.029$ y 0.011 respectivamente) con los grados más severos de afectación.

La anestesia general se empleó en el 86% de los casos y en un 14% la anestesia local con sedación. Las zonas de obtención del TA fue la cervicodorsal (52%), la abdominal

(36%) y la mamaria (12%), y la media de TA obtenido fue de 100.36 cc, (rango de 20 a 240 cc) que una vez purificado resultó en una media de 50.72 cc de TA listo para el implante. La media de volumen implantado fue 32.72 cc entre los dos lados de la cara y de 16.48 cc en cada lado. En función del grado de afectación la media de TA infiltrado en los pacientes con un G3 fue de 41.88 cc, en el G2 de 28.66 cc y de 27.2 cc en el G1. Cuando se comparó el volumen de TA infiltrado con el grado de AF previo al tratamiento, se observó de forma coherente que el volumen necesario era mayor a medida que el grado de AF se incrementaba ($p=0.011$).

Analizando la evolución del grado de afectación tras el tratamiento se observó que el 100% de los pacientes mejoraron de grado de afectación, siendo esta mejoría ya manifiesta en el primer control a los 3 meses y manteniéndose de forma significativa ($p<0.00001$) en los controles de los 6 y 12 meses. Los pacientes con grados de afectación menos severos y los que no presentaban asimetría previa mostraron una relación significativa con la evolución a la normalidad o G0 ($p=0.002$ y 0.030 respectivamente). Calculado el valor de la mejoría esperada en el grado de AF desde el momento basal hasta los 3 meses, que es cuando se produjeron los cambios significativos que posteriormente se mantuvieron estables hasta los 12 meses, hallamos un valor significativamente más grande que 0, entre 1 y 2 grados, con más tendencia a 2 grados (concretamente, se cuantificó en 1.86 grados).

Las complicaciones más frecuentemente observadas al finalizar el período de control, fueron la asimetría (16%), la hipercorrección (14%) y la hipocorrección e irregularidades cutáneas (10% cada una), las cuales podían concurrir en el mismo paciente. Al descartar aquellas complicaciones que se pueden considerar banales por ser fácilmente solventables encontramos que el porcentaje de pacientes con complicaciones destacables (hipercorrección y nodulaciones) se redujo a un 14%. La presencia de algún tipo de complicación a los 12 meses (32% de los pacientes) se relacionó significativamente ($p=0.029$) con los antecedentes de depresión o ansiedad, con un grado mayor de afectación previa ($p=0.005$), y con la presencia de asimetría antes de la intervención ($p=0.010$). La hipocorrección se correlacionó significativamente con la asimetría previa ($p=0.001$) y con la obtención del TA desde la región mamaria ($p=0.046$). Las irregularidades cutáneas se relacionaron con el sexo femenino ($p=0.024$), con la depresión y ansiedad ($p=0.023$), con la talla baja ($p=0.028$) y peso bajo ($p=0.016$). En el resto de complicaciones no se hallaron relaciones con ninguna de las variables estudiadas. La reinyección de TA (8 casos, 16%) o la extracción de éste (6 casos, 12%) se efectuaron a los 12 meses de haberse realizado el

tratamiento y fueron los dos únicos procedimientos quirúrgicos adicionales necesarios en los casos en los que no se obtuvo un resultado satisfactorio, tanto para el paciente como para el cirujano, o en los que hubo que tratar complicaciones. La reinyección de TA se relacionó significativamente con la asimetría previa ($p=0.030$), con la hipocorrección ($p=0.001$), con el aumento de peso respecto al momento de la intervención ($p=0.023$) y con presentar un G1 de AF a los 12 meses de la intervención ($p=0.001$). La extracción de TA se correlacionó significativamente con la hipercorrección ($p=0.001$), con la presencia de nodulaciones ($p=0.001$), y con la asimetría postoperatoria ($p=0.004$).

- Discusión: La buena concordancia entre observadores permitió validar el método de valoración clínica del grado de AF. El método se basa en la exploración física inmediata, lo que permite disponer sin ningún coste de una herramienta sencilla de valoración rápida, útil para la evaluación y diagnóstico de la AF, para determinar su necesidad de tratamiento y la efectividad de éste. Esto resulta especialmente importante al no haberse hallado parámetros objetivos para establecer un diagnóstico fidedigno de AF con el uso de distintos métodos de exploración complementaria (DEXA, RNM, TC, Ecografía, Perfilometría, calibradores cutáneos). Otras clasificaciones de la AF basadas también en la observación son más limitadas, pues carecen de parámetros objetivos sobre los que realizar las determinaciones.

Nuestra población de pacientes con AF presentó características similares a otras poblaciones VIH+ o con AF, pero por lo que respecta a la proporción de géneros, nuestro estudio incluyó una proporción destacable de mujeres. La distribución de pacientes según su grado de AF fue muy homogénea lo que permitió establecer comparaciones entre ellos.

Los grados de AF más graves se correlacionaron con el género masculino y las edades avanzadas, aspectos previamente documentados. Aunque era esperable, no se halló correlación con el estado nutricional, es decir, con más AF con IMC más bajos, ni con tiempos de evolución de la infección o de la LD más largos.

La técnica de inyección de TA se adaptó al tratamiento de la AF puesto que las directrices comúnmente establecidas para la realización de este procedimiento pueden no ser del todo adecuadas en esta entidad. Se estableció un orden de prioridades en las zonas de obtención del TA en función de la presencia o no de acúmulos, se determinó la seguridad de la anestesia local con sedación como una de las alternativas a la anestesia general en estos pacientes, se enfatizó que el marcaje de la zona a tratar debe realizarse en

reposo, sin sonreír, y que para una inyección efectiva del TA debe emplearse la técnica retrotrazadora. También se determinaron los volúmenes necesarios de TA a emplear en cada grado de AF para conseguir su mejoría (41.88 cc entre los dos lados de la cara en el G3, 28.66 cc en el G2 y 27.2 cc en el G1), que se correlacionaron significativamente con el grado de atrofia ($p=0.011$). Debemos obtener el doble del volumen consignado para cada grado de AF dado que el rendimiento del procedimiento de obtención, en volumen de TA purificado, fue aproximadamente de un 50% del volumen extraído. Los volúmenes de TA empleados son relativamente altos comparados con los que se emplean de materiales sintéticos lo que puede explicar el porqué del fracaso con el uso del TA de aquellos que habitualmente emplean estos otros materiales.

Con la inyección de TA los pacientes mostraron una mejoría significativa en el grado de AF a los 3 meses del tratamiento y esta mejoría se mantuvo estable hasta el último control a los 12 meses en el 100% de los pacientes. Ninguno se mantuvo en el grado de partida o empeoró y no fue evidente ninguna tendencia a la regresión. La mejoría esperada con el tratamiento se estimó 1.86 grados, es decir, de entre 1 y 2 grados, más cercano a este último valor. Los factores que determinaron una menor efectividad del tratamiento fueron una afectación previa más severa y la presencia de asimetría previa, posiblemente por la dificultad que implican estas dos condiciones en el cálculo del volumen de TA a emplear.

La aparición de complicaciones se vio influenciada por los mismos factores que limitaron la efectividad del tratamiento al condicionar la técnica quirúrgica. Se observó además una relación entre las complicaciones y el antecedente de depresión y ansiedad que pudo influir en la sobrevaloración de determinadas complicaciones, lo que debería de analizarse más finamente en futuros estudios. Las complicaciones más frecuentemente observadas con el tratamiento, la asimetría, la hipocorrección y las irregularidades cutáneas, pueden resolverse con un sencillo procedimiento de reinyección mientras que la hipercorrección precisa de la extracción de TA que resulta más laboriosa. Cada material de relleno presenta un perfil distinto de complicaciones en función de sus características, aunque las anteriormente mencionadas son comunes a todos. La incidencia de estas complicaciones no se acostumbra a documentar en los estudios pues se asume como un inconveniente común y subsanable.

Comparando la técnica presentada con otras técnicas de tratamiento de AF, se puso de manifiesto que la corrección conseguida era más adecuada y mostraba una estabilidad

mayor que en aquellos casos en los que se emplean materiales reabsorbibles. Respecto al uso de materiales permanentes los resultados podían ser similares pero el perfil de seguridad es mayor con el empleo de TA.

- Conclusiones:

1. Se ha establecido un método de clasificación de la atrofia facial basado en parámetros anatómicos sencillos, que permite una evaluación reproducible para diferentes profesionales implicados en la atención de pacientes VIH+ y que se correlaciona significativamente con el volumen de material necesario a implantar.
2. El método de clasificación consiste en 3 grados de afectación, el Grado 1 muestra un aplanamiento del relieve malar, el Grado 2 un hundimiento de la piel de la mejilla por debajo del borde inferior del hueso malar y el Grado 3 una esqueletización facial por la adaptación de la piel a los relieves óseos y musculares.
3. Para realizar el tratamiento de la atrofia facial mediante inyección de tejido adiposo en aquellos pacientes que presentaban suficiente tejido adiposo subcutáneo (cervicodorsal, abdominal o mamario), se ha podido protocolizar la extracción del volumen de material potencialmente necesario en función del grado de afectación, el procedimiento de marcaje de la zona a tratar y la técnica de inyección.
4. La inyección de tejido adiposo permite mejorar el grado de atrofia facial de forma inmediata y persistente, al menos hasta 12 meses después de su implantación. La intensidad de la mejoría al cabo de 12 meses se ha cifrado en una reducción de entre 1 y 2 grados en la clasificación de la atrofia facial.
5. Un grado más intenso de atrofia facial y la presencia de asimetría facial pueden influir negativamente en la consecución de los objetivos de corrección y en la presentación de complicaciones. Es posible que los pacientes con depresión y ansiedad basal puedan también presentar más incidencias postoperatorias.
6. Las complicaciones halladas son leves y generalmente corresponden a irregularidades cutáneas, asimetrías, hipocorrección e hipercorrección.
7. El coste directo de la inyección de tejido adiposo para el tratamiento de la atrofia facial se ha estimado similar o inferior al de las otras técnicas alternativas de tratamiento actualmente disponibles.
8. La técnica de inyección de tejido adiposo para el tratamiento de la atrofia facial reúne los requisitos de estabilidad, durabilidad, buena tolerancia y bajo coste económico que aproximarían a esta técnica como tratamiento ideal de la atrofia facial en pacientes que dispongan suficiente tejido adiposo subcutáneo en las zonas donantes.

1.2. SUMMARY.

- Introduction: Facial atrophy in patients infected by the HIV is the more visible manifestation of the lipoatrophy related with the lipodystrophy disorder which also produces an evident fat atrophy in the extremities and fatty accumulations in the trunk that can be deforming. Its prevalence has been estimated about 50% of patients under antiretroviral treatment. Its etiology is unknown although the highly active antiretroviral treatment seems to play an important role in its pathogenesis. This lack of understanding of the lipodystrophy mechanism implies that there is not an adequate and easy to use definition of this.

Patients lose fatty tissue of their cheeks gradually, being noticeable the flattening of the malar convexity, sinking of the skin and skeletonization of the face. Since this moment, the different suggested classifications to describe the degree of facial atrophy have not appeared to be useful in the daily clinical practice because of their excessive complexity or because they are not based in easily identifiable parameters and are not reproducible between different observers.

The change induced by the lipoatrophy in the facial appearance in the HIV+ patients reveals their disease, feeling them stigmatized. This results in psychological problems, anxiety and depression, problems of social relationship or reduced adherence to the antiretroviral treatment which increases the risk of treatment failure.

Since it is not possible to treat the cause of the facial atrophy because it is not exactly known, it has been tried to establish a palliative treatment of the physical alterations. The non invasive procedures like the modification of the highly active antiretroviral therapy seeking drugs combinations related with a smaller incidence of lipodystrophy, or the inclusion of other drugs and hormones, can reduce the impact of the lipodystrophy but their results are slow and not enough, so frequently it is necessary to use invasive methods of filling the atrophied area by surgical procedures. These procedures are based on the implantation of autologous or synthetic materials like fat grafts, polyactic acid, polyacrylamide and polyalquylimide gels, and calcium hydroxylapatite. Every suggested treatment presents advantages and inconveniences, and their results are potentially different. The different studies regarding these treatments performed in patients affected of facial atrophy have been mainly focused to describe subjectively the obtained changes in the facial appearance, generally in the short term, or to document quantitatively the

changes in the skin thickness or the satisfaction of the patients, without assessing the real impact on the patient's image in medium or large term.

The fatty tissue grafts using the injection of this material in the atrophied area seems to be a valid option for the treatment of the facial atrophy, because this is an autologous material, biocompatible, non toxic and with a physical features like those of the tissue to restore. But if we review the references to the different invasive treatments we observe that those using materials different to the autologous fat without having used previously this material, are highly critical with their use arguing that it is reabsorbed quickly. This contrasts with the appropriate and durable results obtained by those who have used it.

- Hypothesis and objectives: It is necessary a treatment for the facial atrophy that be effective, innocuous for the patient and with durable results. As an etiologic treatment for the facial atrophy associated to the HIV does not exist, we can formulate the hypothesis that the autologous fatty tissue injection can correct the signs of facial atrophy of the patients affected by the lipodystrophy associated to the HIV in an effective, innocuous and durable way.

With the aim of verify this hypothesis, this work is planned, with the next objectives:

1. To validate a system of classification of the facial atrophy severity degree.
2. To standardize the procedures of fatty tissue obtaining and implantation.
3. To determine the effectiveness of the injection of autologous fatty tissue as a treatment of the HIV-associated facial atrophy at 12 months after the treatment.
4. To establish the baseline factors implied in the consecution or not of the objectives of the intervention.
5. To determine the security of the treatment with autologous fatty tissue injection and the complications related with it and their possible treatment.
6. To compare the direct cost of the fatty tissue injection with that of the injection of other materials.

- Patients and methods: With the aim of quantify the modifications presented in the degree of facial atrophy of the patients treated by means of autologous fatty tissue grafts, we designed a study of the agreement among 9 independent observers (infectologists, plastic surgeons and radiologists) of a facial atrophy classification based on simple anatomical features and assessable in 4 categories (degrees). Standardized photographs of HIV+ patients and healthy subjects were used. From the minor to the major affectation we

described a degree 0 (G0) of normality, a degree 1 (G1) of loss of the malar relief, a degree 2 (G2) of loss of the malar relief with sinking of the skin below the inferior rim of the malar bone and a degree 3 (G3) in which becomes apparent the superficial musculature of the face together with the previously described signs. The level of agreement was measured separately for each category by means of the KAPPA coefficient.

The evaluation of the technique of fatty tissue injection was carried out by means of an intervention prospective study. The previous degree of facial atrophy and the degree after the treatment were recorded by means of the proposed classification scale as well as the different variables of the technique and the incidences presented during the period of observation. The first 50 consecutive patients who received treatment with implants of fatty tissue and completed the established controls were included in the study. The different variables of the evolution of the patients (complications and degree of facial atrophy) were registered at 1 month, 3, 6 and 12 months after the treatment. Detailed definitions of the potential complications that could appear with the treatment were established, their possible appearance was evaluated in a prospective way and their treatment was protocolled.

The fatty tissue for the treatment was obtained by means of liposuction of any area with enough subcutaneous fat to be harvested (hump, abdomen, or mammary), choosing the area based in an order of priorities according to the presence or not of anomalous fatty accumulation. The anesthetic technique performed was local anesthesia and sedation, or general anesthesia according to the case. The fatty tissue obtained was purified by means of centrifugation at 3.000 rpm with the purpose of decanting the materials different to the fatty tissue which can affect the evaluation of the volume to infiltrate and at the same time limit the viability of the fatty tissue graft. The infiltration in the atrophic area was made by means of blunt tip cannulas creating a three-dimensional net of cylinders of fatty tissue, implanting an enough volume to hypercorrect slightly the initial defect and then compensate the predictable partial reabsorption of the implanted fatty tissue.

For the descriptive statistical analysis, the proportion of patients in each category, or the value of the median or the mean was considered, depending if the variable was qualitative or quantitative respectively. To analyze the relationship between the different variables, different tests were used. The qualitative variables were analyzed by means of the chi-squared or the Fisher's exact test, depending on the number of observations in each

category. The quantitative variables were evaluated using the Kruskal-Wallis test. For the analysis of matched data the Wilcoxon's test was applied. By this way the differences in the studied population atrophy degree were evaluated in each control time. A value of $p < 0.05$ was considered significant. The evolution of the atrophy's degree in an individual along the time was evaluated by means of the calculation of the degree's difference with regard to the basal moment. The variation of these changes with regard to the whole period of the study was compared using an Equations Model of Widespread Estimation adjusting for the time.

- Results: The evaluation method of the facial atrophy showed a very good level of concordance for the most extreme categories between the 9 observers (Kappa's coefficient of 0.89 for the G0 and 0.73 for the G3), and moderate but reasonably good for the intermediates (0.59 for the G1 and 0.54 for the G2). In all cases the concordance's coefficient was significantly different of zero ($p < 0.001$ in the four cases). Globally the concordance level was good (0.68, $p < 0.001$).

The studied population ($n=50$) presented a 70% of males and 30% of females, with ages ranging from 29 to 60 years, with a median of 45.72 years. The Body Mass Index presented a range from 18.86 to 34.60 kg/m^2 , with a median of 24.36 kg/m^2 , with a standard deviation of 2.92 kg/m^2 . The median of time that lapsed among the moment of the establishment of the diagnosis of the infection for the HIV and the establishment of the treatment of the facial atrophy was of 8.72 years with a range from 2 to 19 years and among the establishment of the diagnosis of the first sign of lipodystrophy until the treatment of the facial atrophy was of 31.20 months, with a range that varied from 6 to 96 months. The most frequent pathological antecedents were the hypertriglyceridemia, the hypercholesterolemia and the viral hepatitis with 14% of the patients for each one and a 10% of tobacco addiction. 14 patients (28%) presented a facial asymmetry previous to the treatment.

The distribution of the patients according to its atrophy degree was relatively homogeneous being of 30% of the patients in the G1, 36% in the G2 and 34% in the G3. The masculine gender and the advanced age showed a relationship significantly more frequent ($p=0.029$ and 0.011 respectively) with the most severe affectation grades.

The general anesthesia was used in 86% of the cases and local anesthesia plus sedation in 14%. The areas of fatty tissue harvesting were the cervicodorsal (52%), abdominal (36%) and breast (12%), and the median of obtained fatty tissue was of 100.36

cc, (range of 20 to 240 cc) that once purified result in a median of 50.72 cc ready for its use. The median of implanted volume was 32.72 cc among the two sides of the face and of 16.48 cc in each side. In function of the grade of affectation the median of fatty tissue infiltrated in the patients with an affectation of G3 was of 41.88 cc, in the G2 of 28.66 cc and of 27.2 cc in the G1. When the volume of injected fatty tissue was compared according to the initial degree of facial atrophy, it was observed in a coherent way that the necessary volume increased as the degree of facial atrophy increased ($p=0.011$).

Analyzing the evolution of the grade of affectation after the treatment was observed that 100% of the patients improved in their degree of affectation, being already this improvement apparent in the first control at the 3 months after the treatment, keeping its significance ($p<0.00001$) in the controls of the 6th and 12th months. The patients with less severe grades of affectation and those that did not present previous asymmetry showed a significant relationship with the evolution to the normality or G0 ($p=0.002$ and 0.030 respectively). Calculated the value of the expected change as regards the difference in the grade of facial atrophy from the basal moment to the 3rd month after the treatment, when took place the significant changes that kept stable until the 12th month, this value was significantly bigger than 0, between 1 and 2 degrees with more tendency to 2 degrees, specifically, was quantified in 1.86 degrees.

The complications most frequently observed at the end of the period of control were the asymmetry (16%), the hypercorrection (14%) and the hypocorrection and cutaneous irregularities (10% each one), which could concur in the same patient. Discarding those complications which can be considered banal for being easily resolvable, we found that the percentage of patients with outstanding complications (hypercorrection and nodulations) diminished to 14%. The presence of any type of complication at the 12 months (32% of the patients) was related significantly ($p=0.029$) with the previous history of depression or anxiety, with the previous degree of affectation ($p=0.005$), and with the previous asymmetry ($p=0.010$). The hypocorrection was correlated significantly with the previous asymmetry ($p=0.001$) and with the collection of the breast fatty tissue ($p=0.046$). The cutaneous irregularities were related with the feminine sex ($p=0.024$), with the depression and anxiety ($p=0.023$), and with low height ($p=0.028$) and low weight ($p=0.016$). In the other presented complications not was founded any relationship with any of the studied variable. The reinjection of fatty tissue (8 cases, 16%) or the extraction of this (6 cases, 12%) after 12 months of have been carried out the treatment, were the two only additional

surgical procedures that were necessary due to an unsatisfactory result, for the investigator and for the patient, or in those who we had to treat complications. The reinjection of fatty tissue was related significantly with the previous asymmetry ($p=0.030$), the hypocorrection ($p=0.001$), the increase of weight regarding the moment of the intervention ($p=0.023$) and the G1 of facial atrophy presented after 12 months of the intervention ($p=0.001$). The extraction of fatty tissue was significantly correlated with the hypercorrection ($p=0.001$), with the nodulations ($p=0.001$), and with the postoperative asymmetry ($p=0.004$).

- Discussion: The good agreement among observers allows to validate the method of clinical evaluation of the degree of facial atrophy. This method is based on the immediate physical evaluation what supposes to have, without cost, a simple tool of quick evaluation, useful for the diagnosis and assessment of the facial atrophy, to establish the patient's necessities of treatment and its effectiveness. This is especially important on lacking objective parameters to establish a reliable diagnosis of facial atrophy with the use of different methods of exploration (DEXA, MR, CT, Ultrasonography, Profilometry, cutaneous calipers). Other classifications of the facial atrophy also based on the observation are more limited because of these lack of objective parameters to carry out the determinations.

The patients with facial atrophy that we have studied presented similar features to other populations with facial atrophy or HIV+, but regarding the proportion of genders, our study included an outstanding proportion of women. The distribution of the patients according to its degree of facial atrophy has been very homogeneous which allowed us to establish comparisons among them.

The more severe facial atrophy degrees have been correlated with the masculine gender and the advanced age, aspects previously documented, while has not been found any correlation with the nutritional state, with more facial atrophy in those with lower body mass index, neither with longest times of evolution of the HIV infection or the lipodystrophy, just as it was expected.

The technique of fatty tissue implantation has been personalized for the treatment of the facial atrophy since the commonly established guidelines for the execution of this procedure may not be entirely suitable for this entity. An order of priorities was established with regard to the areas of fatty tissue harvesting depending on the presence or not of fat accumulation, the local anesthesia and sedation security has been determined for its use as

an alternative to the general anesthesia in these patients, was emphasized that the markings of the area to be treated must to be carried out in resting position, without smiling, and for an effective injection of the fatty tissue the retrograde technique should be used. The volumes of fatty tissue necessary in each degree of facial atrophy to achieve their improvement were also established (41.88 cc in the G3, 28.66 cc in the G2 and 27.2 cc in the G1), which correlated significantly with the atrophy degree ($p=0,011$). Since the yield of the obtaining procedure, in volume of purified fatty tissue, is about a 50% of the extracted volume, we will obtain for each degree the double of the volume assigned for the treatment. The volumes used of fatty tissue are relatively high compared with those of synthetic materials, what can explain the failure with the use of the fatty tissue of those that habitually use these others.

With the injection of fatty tissue the patients showed a significant improvement in the degree of facial atrophy 3 months after the treatment, and this improvement was maintained stable until the last control at the 12 months in the 100% of the patients, none remained in the initial degree or worsened and there was no evident tendency to the regression. The expected improvement with the treatment was estimated in 1.86 degrees, in other words, between 1 and 2 degrees, nearer to this last value. The factors that determined a smaller effectiveness of the treatment were a more severe previous atrophy and the presence of previous asymmetry, possibly due to the distorting effect of these two conditions in the calculation of the volume of fatty tissue to be implanted.

The appearance of complications was influenced by the same factors that limited the effectiveness of the treatment due to the limitations which these suppose surgical technique. It was also observed a relationship with the previous diagnosis of depression and anxiety which can influence in the overvaluation of certain complications, what must to be analyzed more precisely in future studies. The complications most frequently observed with the treatment, the asymmetry, the hypocorrection and the cutaneous irregularities can be solved with a simple reinjection procedure (12%) while the hypercorrection needs of the extraction of fatty tissue (10%) that is more laborious. Each filler material presents a different rate of complications depending on its features although the aforementioned are common to all of these procedures. The incidence of these complications is not usually reported so it is assumed like common and reparable inconveniences.

Comparing the presented technique with other techniques of facial atrophy treatment, it is relevant that the reached correction was more adequate and showed a better durability than in those cases where reabsorbable materials are used. Regarding the use of permanent materials, the results can be similar but the security profile is bigger with the use of the fatty tissue.

- Conclusions:

1. A method of facial atrophy classification has been established based on simple anatomical parameters, which allows a reproducible evaluation among different professional involved in the care of this patients and which correlates significantly with the volume of material necessary for the implant.
2. The classification method consists in 3 degrees of affectation. The degree 1 shows a flattening of the malar relief, the degree 2 a sinking in the cheek skin under the inferior rim of the malar bone and the degree 3 a facial skeletonization due to the adaptation of the skin to the bony and muscular relieves.
3. To perform the treatment of the facial atrophy by means of fatty tissue injection in those patients with enough subcutaneous fatty tissue (cervicodorsal, abdominal or mammary), the volume of fat potentially necessary depending on the grade of facial atrophy has been standardized, as well as the procedure of marking of the area to treat and the injection technique.
4. The injection of fatty tissue allows to improve the degree of facial atrophy in an immediate and persistent way, as less as 12 months after its implantation. The intensity of the improvement after 12 months was calculated between 1 and 2 grades of the facial atrophy classification.
5. A more intense degree of facial atrophy and the presence of facial asymmetry can influence negatively in the attainment of the optimal correction objectives and can facilitate the presentation of complications. The depression and anxiety can influence in a higher incidence of postoperative complications.
6. The complications presented are mild and they use to be cutaneous irregularities, hypocorrection, asymmetries and hypercorrection.
7. The direct cost of the injection of fatty tissue for the treatment of the facial atrophy is similar or inferior to the other alternative techniques of treatment available at the present moment.

8. The fatty tissue injection technique applied to the treatment of facial atrophy fulfills the requirements of stability, durability, good tolerance and low economic cost which would bring this technique near to the ideal treatment of the facial atrophy in patients who have enough subcutaneous fatty tissue in the donor areas.

2. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Lipodistrofia asociada al VIH fue reconocido en 1.998 a raíz de numerosos informes que describían cambios en la morfología corporal y alteraciones metabólicas en los pacientes infectados por el VIH. Se caracteriza por una pérdida de tejido adiposo asociada o no a una redistribución del mismo, resistencia a la insulina, y hiperlipemia a niveles proaterogénicos. La coincidencia de la descripción del síndrome^{1,2} con la introducción de nuevas terapias para el tratamiento de la infección por el VIH en el año 1.997 sugirió la posible existencia de una relación causal, considerándose actualmente como un efecto adverso de la terapia antirretroviral que no se limita a un fármaco específico o a una clase de fármacos³. La prevalencia de este trastorno llega en algunos estudios a un 83% de los pacientes en tratamiento con fármacos inhibidores de la proteasa de primera generación⁴, causando deformidades físicas que conllevan un fuerte impacto en la vida de estos pacientes una vez que la efectividad de las nuevas terapias antirretrovirales han logrado mejorar la ansiedad asociada a vivir con el VIH.

La distribución y cantidad del TA están controladas por múltiples factores, como la herencia genética, la alimentación, las hormonas y el ejercicio. Con el término "*lipodistrofia*" se acostumbra a referirse en Cirugía Plástica a una distribución anómala del TA corporal, y en Medicina Interna, el término denominaba hasta el momento a un grupo de trastornos del tejido adiposo con pérdida selectiva de TA en distintas zonas del cuerpo. A partir del incremento de pacientes que infectados por el VIH que presentan alteraciones en la distribución del TA, en la literatura especializada, este término se utiliza como sinónimo de trastorno del metabolismo lipídico asociado a la infección por VIH. La vaguedad del término "*lipodistrofia*" ha sido en la mayoría de las ocasiones sustituido por los términos más concretos y descriptivos como "*lipoatrofia*" para la pérdida de TA y trastornos mixtos para la combinación de pérdida y acúmulo de TA.

2.1. EL SÍNDROME DE LIPODISTROFIA.

Las similitudes que presentan los distintos síndromes de LD con la LD que se asocia al VIH hacen que el conocimiento de éstos nos pueda ayudar a llegar a conocer su patogénesis, hasta ahora desconocida⁵.

2.1.1 Definición de Lipodistrofia.

Los síndromes lipodistróficos son un raro y heterogéneo grupo de trastornos congénitos o adquiridos, que se caracterizan por la pérdida selectiva del TA.

Esta atrofia puede ser parcial o generalizada, y es la extensión de la pérdida de grasa lo que determina la severidad de las complicaciones metabólicas: en las localizadas se presentan tan sólo problemas estéticos, mientras que en las generalizadas los pacientes están predispuestos a la resistencia a la insulina y sus consecuencias como diabetes mellitus, dislipemia importante (fundamentalmente hipertrigliceridemia), esteatosis hepática progresiva, acantosis nigricans y un aumento del gasto metabólico basal. En mujeres se puede desarrollar el síndrome del ovario poliquístico (hirsutismo, oligomenorrea y ovarios poliquísticos)⁶. En algunos de los trastornos se puede observar también una acumulación aparente de grasa en otras regiones corporales.

La Tabla 1 recoge las características predominantes de los trastornos lipodistróficos más frecuentes. La clasificación de las lipodistrofias más aceptada distingue dos formas fundamentales: las familiares o congénitas y las adquiridas (Tabla 2). Éstas, a su vez, pueden ser parciales o completas, según la extensión de la LA. No existe un conocimiento claro de las bases moleculares que subyacen a estos trastornos, pero es probable que sean varios los defectos implicados en su génesis dependiendo del tipo de trastorno.

2.1.2 Variedades de Lipodistrofia.

A pesar de que el cuadro clínico de la LD asociada al VIH es muy claro y la incidencia de las otras lipodistrofias es muy baja, no deja de ser importante conocer los

otros trastornos de LD para poder entender los mecanismos patogénicos que subyacen al trastorno y para poder establecer el diagnóstico diferencial.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con lipodistrofia generalizada.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON LIPODISTROFIA GENERALIZADA	
<i>Manifestación clínica</i>	<i>Clínica asociada y otras características</i>
Lipodistrofia	
Acantosis nigricans	Asociada con hiperinsulinemia grave
Hipertrofia muscular	
Hepatomegalia	
Hipertricosis, hirsutismo	Ocasional
Cardiomegalia	Estenosis subaórtica hipertrófica idiopática
Venas prominentes	Ocasional
Retraso mental	
Disfunciones metabólicas	Hiperglucemia (no cetosis) Resistencia a la insulina Hipertrigliceridemia Hipermetabolismo (tasa metabólica aumentada)

Tabla 2. Clasificación de los trastornos lipodistróficos.

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS LIPODISTRÓFICOS	
<i>Lipodistrofia familiar o congénita</i>	<i>Lipodistrofia adquirida</i>
Lipoatrofia generalizada -Síndrome de Seip-Berardinelli	Lipoatrofia generalizada -Síndrome de Lawrence
Lipoatrofia parcial: -Variedad Köbberling -Variedad Dunningan -Variedad de displasia mandibuloacral	Lipoatrofia parcial: -Barraquer-Simons -Patrón dermatoma -Lipodistrofia asociada al VIH
	Lipodistrofia localizada -Inducida por fármacos -Inducida por la presión -Variedad paniculitis -Variedad centrífuga -Idiopática

- Lipodistrofias generalizadas.

Son raras pero nosológicamente muy características, y su prevalencia se ha estimado en menos de un caso por 1.000.000 de habitantes⁶. Pueden ser congénitas, en cuyo caso se habla del síndrome de Seip-Berardinelli, o adquiridas, lo que se denomina síndrome de Lawrence.

- Síndrome de Seip-Berardinelli.

LD congénita, de herencia autosómica recesiva, describiéndose un tipo 1, ligado al gen AGPAT2, y un tipo 2 al gen *seipin*. El defecto resultante probablemente sea un desarrollo pobre del TA metabólicamente activo. Se conocen unos 250 casos. La clínica aparece en los primeros dos años de vida. Durante la infancia son característicos el apetito voraz, una aceleración del crecimiento y del gasto metabólico basal y una edad ósea avanzada. Otras anomalías son la presencia de acantosis nigricans, abdomen distendido a expensas de hepatomegalia por esteatosis, que puede evolucionar a cirrosis, musculatura prominente y desarrollo prematuro de los caracteres sexuales secundarios y en algunos casos retraso mental. El TA con función mecánica, en la órbita, la boca, la lengua, las palmas, las plantas, las regiones perineal y periarticulares no parece alterado⁷. Los trastornos metabólicos que se asocian con mayor frecuencia son: resistencia a la insulina, hiperglucemia sin cetoacidosis e hipertrigliceridemia. La hipertrigliceridemia se acompaña de concentraciones elevadas de partículas lipoproteicas (VLDL-TG) y quilomicrones, ocasionando pancreatitis aguda e hígado graso. Los niveles séricos de leptinas y adiponectinas son extremadamente bajos.

- Síndrome de Lawrence.

LD adquirida con una apariencia clínica muy similar a la forma congénita, excepto que se desarrolla en un período de días a semanas, en un paciente joven o adulto previamente sano. Sólo se han comunicado unos 80 casos, casi todos en raza blanca⁸. Su etiopatogenia parece de índole infecciosa, al describirse el comienzo de la enfermedad después de infecciones como varicela, sarampión, tos ferina, neumonía u otras. Los análisis histológicos de TA subcutáneo de algunos pacientes han evidenciado la presencia de paniculitis. También se han detectado anticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana adipocitaria en unos pocos pacientes y su coexistencia con otros procesos

autoinmunes como dermatomiositis infantil, artritis reumatoide juvenil, tiroiditis de Hashimoto, vitíligo, anemia hemolítica o hepatitis crónica activa. Clínicamente la pérdida de grasa ocurre en un período de semanas, meses o incluso años, predominando en el género femenino. Las venas superficiales y la musculatura se hacen prominentes, y la presencia de hepatomegalia es un hallazgo casi constante. El resto de manifestaciones clínicas y metabólicas son similares a las de la variedad congénita.

- Lipodistrofias parciales.

Existen varias formas de lipodistrofias parciales o localizadas, incluyendo varios síndromes diferentes de LA regional, a menudo familiares, y que se acompañan de una hipertrofia del TA no afectado.

- Síndrome de Dunnigan y de Köbberling

El Síndrome de Dunnigan es una variedad de LD que se caracteriza por la presencia de TA normal en la cara y LA en el tronco y las extremidades, de inicio en la pubertad. La prevalencia se ha estimado en menos de un caso por 15 millones de habitantes. Su transmisión es autosómica dominante. La alteración se ha localizado en el cromosoma 1q21-22, y afecta a la síntesis de laminas nucleares A y C, proteínas de la envoltura nuclear que organizan la arquitectura nuclear mediante uniones estructurales. Los pacientes pueden desarrollar una acumulación excesiva de grasa en el hueco supraclavicular y, más tarde, alrededor de la cara. Al igual que en otras LD pueden desarrollarse acantosis nigricans, hirsutismo e hiperandrogenismo ovárico. La distribución del TA es normal en la grasa intraabdominal e intratorácica, así como en la médula ósea, en la grasa facial y en la órbita. Las alteraciones metabólicas más prominentes son la presencia de diabetes, que puede aparecer después de los 20 años de edad y que suele acompañarse de hipertrigliceridemia (hiperquilomicronemia), concentraciones plasmáticas bajas de colesterol HDL y concentraciones plasmáticas elevadas de ácidos grasos libres. El síndrome de Köbberling, o "*lipodistrofia parcial familiar*", es un trastorno muy raro, tan parecido fenotípicamente al de Dunnigan que se cree que pueda tratarse del mismo síndrome. Se caracteriza por la pérdida del TA en las extremidades y por la presencia de TA normal en el resto del cuerpo. Se han comunicado sólo unos pocos casos de mujeres afectadas, y no se conoce la patogenia del cuadro⁹.

- Lipodistrofia asociada a displasia mandibuloacral.

De herencia autosómica recesiva, se caracteriza por la presencia de lipodistrofia junto a hipoplasia mandibular y clavicular, y otras alteraciones osteoarticulares. Se han descrito tan solo unos 40 casos. Las alteraciones metabólicas que suelen acompañar a estos pacientes son resistencia grave a la insulina, diabetes no cetósica e hiperlipemia importante.

- Síndrome de Barraquer-Simons.

También denominado "*lipodistrofia cefalotorácica parcial adquirida*", se caracteriza por la pérdida de TA en la cara y la parte superior del tronco, durante un período de tiempo que oscila de meses a años, respetando o con aparente aumento de adiposidad del resto del cuerpo. Se han comunicado cerca de 200 casos. Patogénicamente la mayoría de los pacientes tiene activado el factor del complemento C3 y una inmunoglobulina sérica tipo IgG, que se cree es la causa de la pérdida del TA mediante la expresión de una proteína, la adiposina. La heterogeneidad en la expresión de esta proteína, en distintas áreas de TA, puede explicar la pérdida selectiva de grasa en estos pacientes. Clínicamente se detecta en la infancia o en la adolescencia, generalmente en mujeres y tras un proceso febril. En estos pacientes se pueden asociar enfermedades autoinmunes como dermatomiositis, hipotiroidismo, anemia perniciosa, artritis reumatoide, arteritis de la temporal y enfermedad renal con glomerulonefritis mesangiocapilar, entre las más frecuentes. Algunos pacientes presentan acantosis nigricans y manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo ovárico. Los depósitos de grasa intramuscular, intraperitoneal, perineal, de la médula ósea, mediastínica y orbitaria son normales. Las alteraciones metabólicas van de la hiperinsulinemia, pero sin resistencia a la insulina, la diabetes y la hiperlipemia hasta la presencia de anticuerpos antinucleares y presencia de anti-ADN de doble cadena.

- Lipodistrofias localizadas.

Las lipodistrofias localizadas se caracterizan por la pérdida de la grasa subcutánea en pequeñas áreas corporales, y la ausencia de resistencia a la insulina y otros trastornos metabólicos. Algunos fármacos, como la insulina, los glucocorticoides y determinados antibióticos, pueden también causar LD localizada en lugar de aplicación⁶. Otras causas más raras de LA localizada incluyen la inducida por presiones repetidas en cualquier parte del cuerpo, como el área que comprime el cinturón, y las formas de LA que ocurren como

parte de un raro síndrome, denominado "*Lipodistrofia Centrifuga Abdominal Infantil*". Se caracteriza por una pérdida centrífuga del TA en el abdomen, con áreas eritematosas y discretos cambios en la periferia, y habitualmente acontece antes de la edad de tres años. Como hecho diferencial respecto otros trastornos de LD, más de la mitad de los pacientes se recupera de forma espontánea a lo largo de su vida. Finalmente, existen formas de LA localizada, denominadas idiopáticas, en pequeñas áreas del TA del tronco o de partes de los miembros, sin causa conocida.

- Otras causas de atrofia de la grasa facial.

Además de las lipodistrofias otras entidades pueden cursar con pérdida de TA facial, algunas de ellas se pueden considerar procesos fisiológicos como el adelgazamiento o el envejecimiento. Estos influyen de muy distinta forma en cada individuo dependiendo de su anatomía, siendo más patente la disminución de volumen en aquellos individuos que presentan hipoplasia del malar y tercio medio facial. En el envejecimiento facial convergen distintos factores que determinan que éste sea más o menos evidente: la pérdida de masa ósea, la redundancia cutánea y pérdida de elasticidad de la piel, y la atrofia grasa¹⁰. Estos factores influyen en la apariencia atrófica de la cara envejecida resultando difícil poder diferenciar en cada caso cuál de ellos prevalece¹¹.

En otros casos el origen puede ser iatrogénico como por ejemplo en la cirugía de resección de las bolsas adiposas de Bichat que se realiza en algunos individuos que desean unas mejillas con una apariencia menos redondeada, o en las pequeñas liposucciones de la mejilla propuesta por algunos autores para el tratamiento de la redundancia de tejidos blandos al nivel de los surcos nasogenianos o para disminuir el volumen de las mejillas¹². Del mismo modo, la agresión quirúrgica que supone el lifting cervicofacial puede comportar la pérdida de un determinado volumen del TA subcutáneo donde se centran las maniobras de despegamiento fundamentales para este procedimiento. El tratamiento radioterápico en el área facial para ciertos tumores craneofaciales como el retinoblastoma, el rabdomiosarcoma, el sarcoma de Ewing, el neurofibrosarcoma, o carcinomas de orofaringe, produce una hipoplasia de los tejidos blandos faciales y en edad pediátrica una hipoplasia ósea¹³.

Distintos procesos patológicos cursan con pérdida de TA a nivel facial, siendo el signo principal presente en el Síndrome de Parry-Romberg y en la hemiatrofia facial. La

etiología de ambas es desconocida. La hemiatrofia facial se considera una forma localizada de lipodistrofia, muchas veces se clasifica fuera de éstas por su particular localización, como una entidad aparte. Afecta principalmente a mujeres y se caracteriza por la pérdida de TA en un lado de la cara, aunque puede ser en ocasiones bilateral, comenzando en la adolescencia o en los primeros años de la vida y tiene un carácter lentamente progresivo. En las etapas más avanzadas, el lado afecto de la cara aparece demacrado, la piel delgada, arrugada y de coloración más oscura. La enfermedad de Parry-Romberg presenta las mismas manifestaciones e incide con más frecuencia en la población femenina, con un ratio de 1.5 a 1, pero a diferencia de la anterior entidad se acompaña de atrofia de musculatura y de las estructuras óseas. Se inicia sobre los 8 años de edad, en un área localizada para expandirse de forma progresiva dentro del dermatoma de una o más ramas del nervio trigémino. Es conveniente realizar el seguimiento fotográfico de la evolución de la enfermedad para plantear el tratamiento quirúrgico en el momento que se observa la estabilización del defecto¹³. En la esclerodermia y en el lupus eritematoso cutáneo está presente junto con otras manifestaciones cutáneas y sistémicas siendo la principal alteración presente en las formas localizadas de la esclerodermia¹⁴. En los distintos síndromes que cursan con atrofia del tercio medio facial, habitualmente congénitos (Síndrome de Treacher-Collins, microsomía hemifacial...), es una de sus manifestaciones junto con otras alteraciones músculo-esqueléticas. En el acné juvenil grave el proceso inflamatorio crónico a nivel cutáneo condiciona la atrofia del TA subyacente, adquiriendo el área afecta un aspecto atrófico una vez el trastorno ya ha sido resuelto^{11,15}. De la misma manera los traumatismos de la zona, habitualmente asociados a lesión ósea y con un importante componente de retracción cicatricial posterior, y las infecciones graves necrotizantes como abscesos de origen odontógeno pueden conllevar la pérdida de TA subcutáneo. En los pacientes afectados de parálisis del nervio facial puede observarse cierta pérdida de grosor del TA facial junto con la musculatura del lado afectado.

El diagnóstico diferencial de estas entidades con la AF asociada a la LD en pacientes VIH+ viene dado por los antecedentes del paciente (Tabla 3). Puesto que se trata de entidades de escasa incidencia, ante un paciente infectado por el VIH con AF de nueva aparición en la edad adulta deberemos pensar en una manifestación de la LD en primer lugar. La forma de presentación también facilita el diagnóstico, pues en los pacientes VIH+ se acostumbran a presentar como un proceso bilateral de inicio en la edad adulta, frente a otras entidades congénitas que cursan de forma unilateral. Más difícil puede resultar el

diferenciar si la AF es una manifestación exclusiva de la LD o del envejecimiento y la pérdida de peso.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de la AF.

Causas atrofia grasa facial o pérdida de volumen de TA centrofacial
Fisiológicas
<i>Envejecimiento</i>
<i>Adelgazamiento</i>
Yatrógenas
<i>Tratamientos quirúrgicos estéticos (resección bolsa adiposa de Bichat, liposucción, lifting)</i>
<i>Radioterapia</i>
Patológicas
<i>Lipodistrofias</i>
<i>Enfermedad de Parry-Romberg (Hemiatrofia facial progresiva)</i>
<i>Hemiatrofia facial</i>
<i>Hipoplasia congénita del tercio medio facial</i>
<i>Esclerodermia y otras paniculitis</i>
<i>Acné juvenil grave</i>
<i>Secuela de traumatismos e infecciones graves</i>
<i>Parálisis facial</i>

2.2. CARACTERÍSTICAS DE LA LIPODISTROFIA ASOCIADA AL VIH.

2.2.1 Patogenia.

Se trata de una LD parcial adquirida que se caracteriza por atrofia del TA periférico, sobre todo en extremidades y en la cara, depósito central de grasa, en especial en la región dorsocervical, el tronco y la cavidad abdominal, y presencia de alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina e hiperlipemia.

Entre los diversos factores implicados encontramos la edad avanzada, el tratamiento actual y la duración total del mismo con fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN)¹⁶, y los inhibidores de las proteasas (IP) pero no con los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN). El uso de terapias combinadas usando dos ITIAN y un IP muestra una fuerte relación con la presentación de LA severa¹⁷. Menos clara está la asociación con el sexo (quizás con el femenino), el diagnóstico de SIDA, la mayor respuesta al tratamiento de los linfocitos CD4 y el VIH ARN, bajo peso previo a la terapia, niveles elevados de péptido C y triglicéridos

tras una año de terapia, el uso de una combinación de IP, ritonavir con saquinavir, y el uso de los análogos de la timidina (especialmente la estavudina). Aunque existe una jerarquía de fármacos responsables del trastorno, no ha sido posible todavía aclarar el papel que también juega la duración del tratamiento para cada fármaco y grupo de fármacos⁴ (Tabla 4). La raza blanca parece también tener una relación significativa con el desarrollo de LA.

Tabla 4. Factores que pueden influir en el desarrollo de la LD en los pacientes VIH+.

FACTORES DE RIESGO POTENCIAL DE PADECER LD	
<i>Factor asociado</i>	<i>Intensidad de la asociación</i>
Incremento en la edad	Consistente
Tratamiento actual con terapia antirretroviral con IP o ITIN	
Duración de la terapia antirretroviral con IP o ITIN	
Sexo	Poco consistente
Raza blanca	
Diagnóstico de SIDA	
Mayor respuesta al tratamiento antirretroviral de CD4 y VIH RNA	
Bajo peso previo al tratamiento	
Péptido C y triglicéridos elevados tras 1 año de terapia.	
Uso de combinación de Ritonavir-Saquinavir	

Se han formulado diferentes hipótesis sobre la etiología de la LA asociada al VIH y a su tratamiento. Éstas incluyen cambios en el ADN mitocondrial o en la función mitocondrial, y cambios en la expresión de varios genes del adipocito o alteraciones a nivel local de varias citoquinas inflamatorias, tales como el factor-alfa de necrosis tumoral (TNF- α).

La denominada “hipótesis de Carr” trata de relacionar el desarrollo de la LD en pacientes con el VIH con la utilización de inhibidores de la proteasa¹⁸. Estos inhiben proteínas de regulación de los lípidos y de los adipocitos que presentan una homología parcial con la porción catalítica de proteasa del VIH, a la que todos los inhibidores de las proteasas se unen.

Se ha postulado sobre si los adipocitos centrales y dorsocervicales pueden ser metabólicamente más activos que los periféricos. El reducido almacenamiento periférico y la hiperlipemia asociada con el tratamiento con IP pueden llevar a un acúmulo preferencial de la grasa en una localización central¹⁹ (Figura 1).

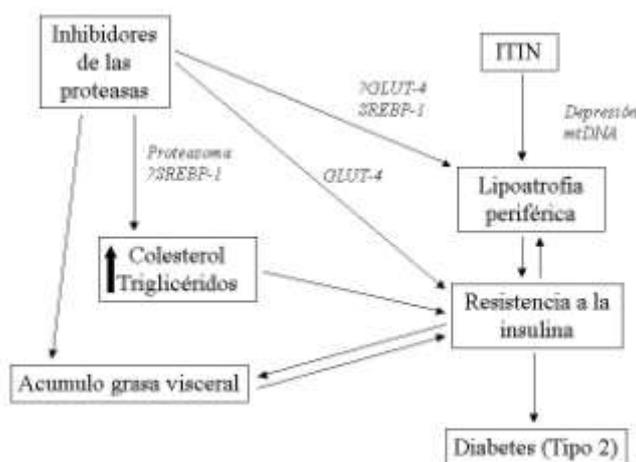


Figura 1. Posible patogénesis de la lipodistrofia, dislipemia y resistencia a la insulina.

Los estudios in vitro sugieren que los IP pueden inducir la LA inhibiendo la diferenciación del adipocito mediante una reducción en la expresión de la proteína 1 de unión al elemento regulador de esteroles (SREBP1), un factor clave de la transcripción del adipocito²⁰. El indinavir no afectó al crecimiento del pre-adipocito o la sensibilidad a la insulina, ni al paso inicial de diferenciación de los adipocitos²¹. Las células que se desarrollaron fueron resistentes a la insulina, lo que implica que su capacidad para almacenar triglicéridos puede estar afectada. Sin embargo, la rosiglitazona, un agonista del factor- γ activador de la proliferación de los peroxisomas, puede revertir estos efectos del indinavir⁴.

Sin embargo, lo anteriormente expuesto no puede explicar aquellos casos de LD que aparecen en pacientes infectados por el VIH que nunca han recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa²². Es más, no todos los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa desarrollan el síndrome, y no siempre se demuestra una asociación entre dichos fármacos y la redistribución grasa.

Esto ha impulsado el interés por buscar otros mecanismos que expliquen la patogenia del síndrome. La LA asociada a ITIAN puede ser debida en parte a la inhibición de la polimerasa gamma del ADN en el interior de los adipocitos, lo que provoca una depleción del ADN mitocondrial que a su vez causa una disminución de la síntesis de las proteínas mitocondriales y que finalmente conduce a una disfunción mitocondrial. De esta forma, Brinkman y col.²³ enunciaron en 1999 una nueva hipótesis que se basaba en el efecto inhibidor de los ITIAN en la replicación del ADN mitocondrial. Se fundamentaban en la similitud entre la LD observada en los pacientes infectados por el VIH y la de los pacientes que sufren el síndrome de Madelung, ya que en ambas situaciones existe una alteración mitocondrial. La disminución de la lipólisis en los adipocitos de la grasa parda localizada en el abdomen, ricos en mitocondrias, podría ser la causa de la acumulación de la grasa visceral abdominal. La pérdida de grasa subcutánea en la cara y las extremidades podría estar determinada por la inhibición de la ADN polimerasa mitocondrial²⁴ y la depleción del ADN mitocondrial²⁵. Además, la disfunción mitocondrial puede dar lugar a diferentes cuadros clínicos, atribuidos a distintos ITIAN, tales como acidosis láctica cuya presencia indica un elevado riesgo de LA²⁶, neuropatía, miopatía, miocardiopatía, pancreatitis, pancitopenia y esteatosis hepática²⁷. De ellos, el que más se ha relacionado con la pérdida de masa grasa subcutánea ha sido la estavudina, de forma más rápida y temprana que la zidovudina^{25,28,29}. Aunque los IP se han relacionado más directamente con la resistencia a la insulina y el acúmulo de TA, los ITIAN parece que actuarían sinérgicamente con los IP para acelerar la pérdida de TA²⁸. En otros estudios, como los de Côté y col.³⁰, se ha demostrado la disminución de niveles de ADN mitocondrial en células sanguíneas en pacientes con acidosis láctica y LD que se encontraban en tratamiento con ITIAN, pero también se han repetido estos hallazgos a nivel de TA en pacientes VIH+ sin LD que no estaban siendo sometidos a TARGA, por lo que el papel que juega el VIH por sí solo y los antirretrovirales queda por determinar³¹. Por otro lado, un reciente estudio molecular in vivo³² ha demostrado que la disfunción mitocondrial inducida por los ITIAN era independiente de la depleción del ADN mitocondrial, sugiriendo que éstos no causan la disfunción mitocondrial obligatoriamente por inhibición de la polimerasa gamma del ADN. En el mismo estudio, los ITIAN redujeron la expresión del ARN mitocondrial, lo cual coincidió con un bloqueo simultáneo de la expresión de los genes del metabolismo lipídico, proporcionando una explicación adicional para la LA inducida por ITIAN.

La resistencia a la insulina que frecuentemente se asocia con LD se debe, al menos en parte, al incremento de los lípidos circulantes, que interfieren con la captación de glucosa y reducen la secreción de insulina, lo que conlleva a una disminución de la tolerancia a la glucosa. La resistencia a la insulina acostumbra correlacionarse con la obesidad intra-abdominal, y está relacionada con niveles elevados del receptor tipo 2 del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). El TNF- α es una citocina activadora del proceso de apoptosis de los adipocitos y en estos pacientes se ha evidenciado un aumento de su acción a través del aumento de los niveles séricos de su receptor. El incremento en la apoptosis ha sido propuesto como el mecanismo de pérdida de TA subcutáneo³³. Los niveles de TNF- α pueden ser usados como indicador de la activación inmune y están relacionados con la evolución de la infección por el VIH y con la resistencia a la insulina en la obesidad. Esto sugiere que los mecanismos de la inflamación pueden contribuir a la patogénesis de la lipodistrofia y la resistencia a la insulina³⁴. La infección por VIH, a pesar del tratamiento antirretroviral eficaz, se acompaña de un incremento de citoquinas proinflamatorias como TNF- α . Su aumento podría correlacionarse con la elevación de los valores plasmáticos de triglicéridos, colesterol y apolipoproteína-B. Además, el TNF- α estimula la síntesis hepática de triglicéridos y su incremento sérico se seguiría de una acumulación en la grasa visceral abdominal. También esto explicaría en parte la resistencia a la insulina observada en estos pacientes, ya que el TNF- α puede aumentar la presencia de ácidos grasos libres en el plasma, descendiendo la captación de glucosa por los tejidos e inhibiendo la transmisión de señal en los receptores de la insulina³⁵. Por otro lado, los inhibidores de la proteasa interfieren con la función transportadora de glucosa del transportador de glucosa 4 (GLUT-4) mediada por la insulina, que puede ser resultado de una traslocación reducida del GLUT-4 a la superficie celular³⁶.

Otro posible mecanismo del desarrollo del proceso tendría una base genética. Existe una mutación en el codón 64 del gen que codifica el receptor beta-3 adrenérgico, que se relaciona con obesidad troncular, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2. Se ha demostrado que los pacientes infectados con el VIH, en tratamiento antirretroviral y con lipodistrofia, presentan una mayor prevalencia de esta mutación^{37,38}. Maher y col.³⁹ por su parte hallaron una posible relación entre los polimorfismos del gen promotor del TNF- α y su influencia en el desarrollo de la LD en pacientes VIH+.

Las hormonas esteroides y sus alteraciones también han sido relacionadas con alteraciones de la LD⁴⁰. En particular, el balance alterado entre cortisol y dehidroepiandrosterona que se halla en estos pacientes, con aumento relativo del primero, y que conlleva una alteración entre la lipólisis y la lipogénesis.

También se ha propuesto una teoría neurogénica para explicar los cambios de la distribución del TA en los pacientes infectados por VIH⁴¹. La grasa blanca se encuentra bajo el control de factores humorales y neuronales, de tal manera que la inervación simpática activa la lipólisis mientras el parasimpático ejerce un efecto anabólico. El TA subcutáneo y el visceral tienen un predominio distinto en cuanto al origen de su inervación, de tal manera que un aumento de la actividad simpática respecto al parasimpático resultaría en una pérdida de TA subcutáneo mientras que un aumento de la parasimpática resultaría en un acúmulo visceral. Este desequilibrio lo provocarían los fármacos en el sistema nervioso central, en las vías autonómicas. Este daño podría ser reversible si sólo estuviera alterada la función neuronal, o ser irreversible si hubiera muerte neuronal.

También al propio VIH se asocia a la génesis de la LA⁴². Algunos estudios han encontrado una asociación entre la redistribución grasa y la carga viral elevada antes del tratamiento⁴³.

2.2.2 Manifestaciones clínicas y alteraciones metabólicas.

La observación clínica de pérdida significativa de grasa subcutánea y el incremento en la grasa del tronco resultan difíciles de definir por las grandes variaciones que presentan los depósitos de grasa en la población general, y porque no se han detectado características físicas ni metabólicas propias de este trastorno, lo que dificulta el diagnóstico y el conocimiento de su epidemiología¹⁷. La importancia de establecer un consenso en cuanto a los criterios diagnósticos se hizo evidente en un estudio en el que en una misma muestra de pacientes VIH+ se observó una distinta prevalencia del trastorno al aplicarles distintos criterios para el diagnóstico de la LD⁴⁴. Una definición objetiva y estandarizada de la LD supondría que los clínicos, los investigadores, la industria farmacéutica y las autoridades sanitarias podrían realizar mejores valoraciones al respecto de las variables de la

enfermedad, como la prevalencia e incidencia de las distintas poblaciones de pacientes, los factores de riesgo, la patogénesis, su prevención y su tratamiento⁴⁵.

Se han propuesto algunas definiciones de LD, elaboradas a partir de datos clínicos, metabólicos y de la composición corporal, pero presentan muchas limitaciones por no capturar totalmente la condición de LD, por su complejidad y por su difícil aplicación⁴⁵. Un ejemplo de limitación que presentan en ocasiones estas definiciones es su elaboración a partir de grupos escasos de pacientes o compuestos mayoritariamente por hombres^{42,46}. Debido a todo esto no han sido capaces de superar al método habitual de diagnóstico, en base a la opinión de los médicos y de los pacientes, aunque diste de ser el método ideal.

- Epidemiología.

Determinaciones realizadas en pacientes ambulatorios VIH+ han mostrado que en el 40-50% de los casos presentan alteraciones en la composición y distribución de TA corporal⁴⁷. Las tasas de prevalencia de la LD varían ampliamente según la población estudiada. En la revisión realizada por Grinspoon y Carr¹⁷ fue de un 11% a un 83%, o de un 30 a un 62% según la de Tien y Grunfeld⁴⁸, que además desglosaron la prevalencia según el tipo de alteración, resultando la prevalencia de los acúmulos grasos de 18 a 45% y la LA de un 22 a un 38%. En una población de 457 pacientes VIH+ ambulatorios en Brasil, Santos y col.⁴⁹ encontraron que el 64.3% de éstos habían percibido cambios en la distribución de la grasa corporal. Las mujeres y aquellos individuos que tomaban IP presentaban más frecuentemente cambios asociados a acúmulos grasos mientras que los problemas de LA fueron más frecuentes en los individuos más mayores, los que habían tomado estavudina por largo plazo o los que no habían tenido una correcta adherencia al tratamiento antirretroviral.

Las tasas de LA variarán dependiendo de las características de la cohorte estudiada, aumentado en las que predomine el sexo masculino, la edad avanzada, y posiblemente la raza blanca. Otros factores de la cohorte que influirán serán el tipo de terapia antirretroviral (la LA aumenta en los que reciben una terapia antirretroviral combinada), el tiempo de duración del tratamiento (a más prolongado más LA), los criterios de cambios en la composición corporal, y la población con la que se compara⁴⁴ (Tabla 4).

Por lo que respecta a su incidencia, en un estudio basado en las valoraciones realizadas por los propios pacientes, Galli y col.⁵⁰ han determinado dicha tasa en 12.7 casos por cada 100 pacientes-año para pacientes que iniciaban la terapia antirretroviral por primera vez. En otro estudio de similar metodología, Heath y col.⁵¹ estimaron en 29 casos por 100 pacientes-año, hallándose una relación entre la presentación de alteraciones morfológicas y metabólicas con el uso de IP, pero no con el uso de ITIN o ITIAN. También se halló un mayor riesgo en las mujeres de presentar signos morfológicos o de que éstos se presenten de forma más temprana con el tratamiento antirretroviral. En nuestro medio, Martínez y col.⁵² en un estudio en el que el diagnóstico de LD se basaba en el acuerdo respecto a los cambios físicos entre médico y paciente, la estimación fue de 11.7 casos por cada 100 pacientes-año.

Desglosada la incidencia según el tipo de trastorno, el estudio de Heath y col.⁵¹, muestra una incidencia acumulativa a los 12 meses de iniciado el tratamiento de un 29% para los acúmulos, un 23% para la atrofia, un 9% para la dislipemia y un 13% para el trastorno mixto, mientras que el de Rakotoambinina y col.⁵³ indica que el 29% de los pacientes presentan cambios morfológicos tras 20.0 ± 6.1 meses de tratamiento TARGA, de los cuales un 31.37% presentaban tan solo atrofia periférica, 58.83% un síndrome mixto y el 9.8% solo acúmulos centrales. Estos últimos investigadores hallaron en su estudio una relación significativa entre la presentación de LA y un mayor tiempo de evolución de la infección por VIH y la exposición previa a ITIAN. En el estudio de Martínez y col.⁵² la obesidad central fue de 7.7 casos por cada 100 pacientes-año, y para la LA, de 9.2 casos por cada 100 pacientes-año. Por lo que respecta específicamente a la incidencia de la LA en cualquier localización corporal, un estudio prospectivo realizado por Lichtenstein y col.⁵⁴ basado en observaciones realizadas por los médicos en pacientes en tratamiento, la han estimado en un 13.1% en 20 meses de control, y los factores de riesgo significativos fueron la raza blanca, unos valores de linfocitos CD4 menores de 100 por mm^3 , y un índice de masa corporal $< 24 \text{ kg/m}^2$, aumentando el riesgo la disminución en 1 kg/m^2 de IMC, y aumentando el riesgo de acúmulo graso el incremento en 1 kg/m^2 , mientras que cualquier variación de 2 kg/m^2 se relacionó con la LA. No se observó relación con ningún agente antirretroviral en concreto ni con el tiempo de uso de los mismos.

Según el tipo de tratamiento podemos generalizar que los ITIAN se han asociado más con la LA y los IP con el síndrome metabólico y los acúmulos adiposos⁵⁵.

- Cambios físicos.

Las diversas manifestaciones morfológicas de la LD asociada a la infección por el VIH se presentan, en general, varios meses después de iniciar el TARGA. Los cambios más frecuentes son la LA, con pérdida de la masa grasa subcutánea en la cara, glúteos y miembros superiores e inferiores, aunque también se puede encontrar en el tronco¹⁷. La pérdida de TA periférico se ha estimado en pacientes en tratamiento antirretroviral en 0.13 kg al mes⁵⁶. Junto a las manifestaciones de atrofia se presentan las de acúmulo de grasa, más frecuentes en mujeres^{57,58}, a nivel central o visceral, en localización intra-abdominal, en las mamas y en la región dorsocervical⁵⁹⁻⁶². Un estudio reciente comparando pacientes con individuos sanos ha observado que el acúmulo adiposo en localización central en controles a 5 años se hace también presente en mujeres no infectadas⁶³. En varones se ha apreciado un aumento de los casos de ginecomastia⁶⁴. Otras formas de manifestación de la LD son los lipomas subcutáneos o la infiltración grasa intramuscular y en el hígado¹⁷.

El aspecto que presentan estos pacientes es de extremidades y glúteos delgados donde se hace especialmente patente el entramado de venas subcutáneas y la musculatura subyacente. La AF acostumbra a hacerse notable posteriormente a la aparición de signos de atrofia en estas regiones. Esta delgadez contrasta con el aspecto obeso del tronco, con aumento del perímetro torácico y abdominal, y la presencia del característico acúmulo dorsocervical conocido como “*giba*” o “*giba de búfalo*” al que acostumbra a acompañar un aumento de la grasa submental o “*papada*”, recordando al aspecto de los pacientes afectados de síndrome de Cushing o de la enfermedad de Madelung⁶² (Figura 2).

Estudios prospectivos sobre la composición corporal en pacientes que iniciaban el tratamiento antirretroviral por primera vez, mostraron inicialmente un incremento en la grasa de las extremidades y pasados unos pocos meses una progresiva disminución, a razón de un 14% anual. En cambio la grasa del tronco ya muestra un incremento desde el principio y en los sucesivos dos años se mantiene estable. Los cambios en la masa grasa de extremidades y tronco son clínicamente evidentes en un 20 a 35% de pacientes tras unos 12 a 24 meses aproximadamente de tratamiento antirretroviral combinado^{17,58}.

Uno de los problemas más importantes para estudiar este trastorno es la falta de métodos estandarizados de medida de la grasa para cada región así como unos valores de referencia de la normalidad, lo que a su vez dificulta la existencia de criterios de diagnóstico objetivos que permitan establecer una definición objetiva de LD³.

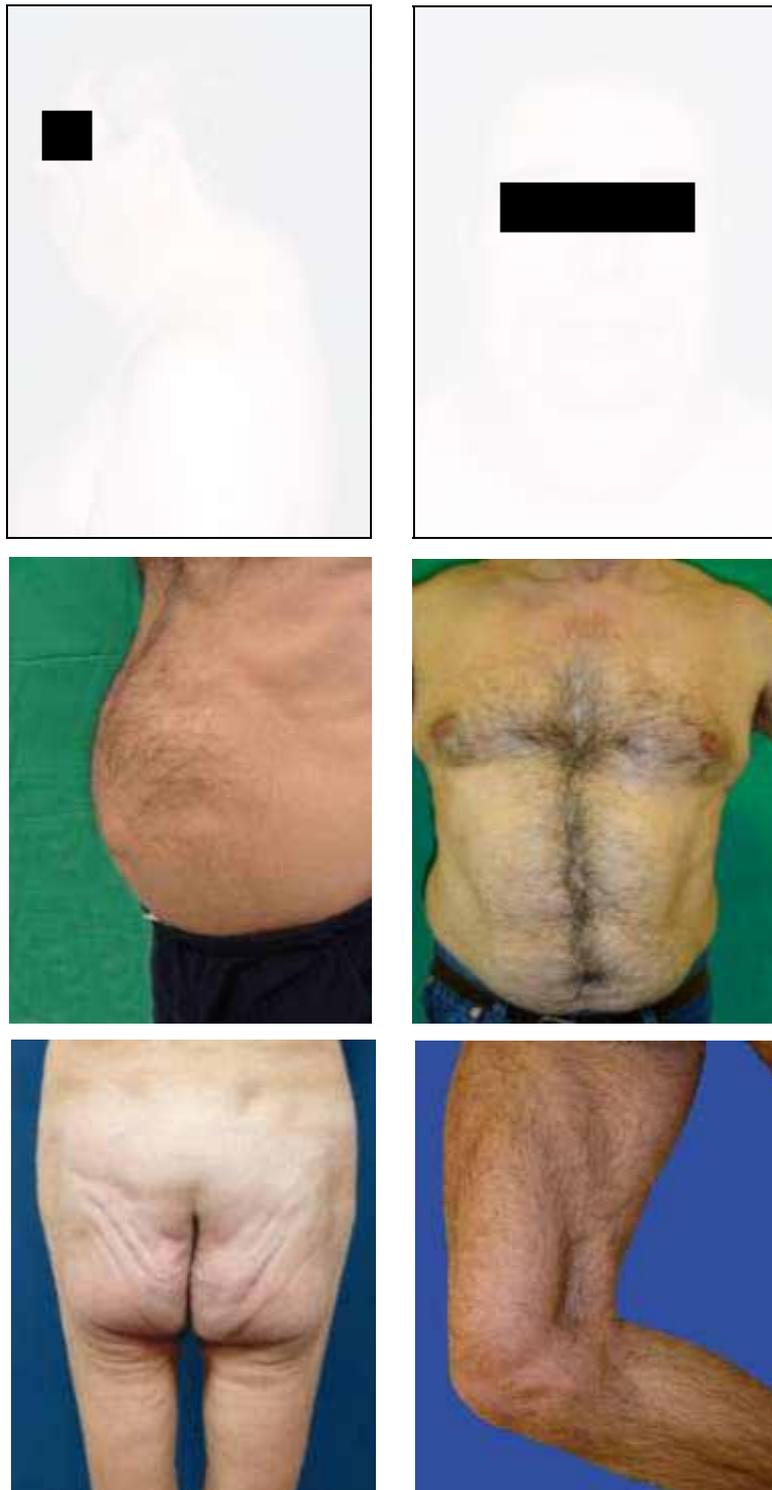


Figura 2. Ejemplos de zonas con atrofia i zones con acúmulos. Fila superior: atrofia facial, "giba de búfalo" y acúmulo submental. Fila intermedia, a la izquierda, acúmulo intra-abdominal, a la derecha ginecomastia y acúmulo torácico lateral y subcutáneo abdominal. Fila inferior izquierda, atrofia glútea, derecha, atrofia en las piernas especialmente evidente en los septos intermusculares.

- Alteraciones metabólicas.

Las alteraciones en el perfil lipídico asociadas con la LD comprenden la hipertrigliceridemia, la elevación del colesterol total y las fracciones VLDL y LDL⁶⁵. Las personas que reciben tratamiento con IP desarrollan, con frecuencia, un síndrome de resistencia a la insulina (hiperinsulinemia y valores elevados de péptido C), con intolerancia a los hidratos de carbono (35% de los pacientes VIH+ respecto a un 5% de la población sana) y, algunas veces, con desarrollo de diabetes (7% de los pacientes VIH+ respecto a un 0.5% de la población sana)^{17,66,67}. IP como el indinavir y el lopinavir tienen efectos sobre la sensibilidad a la insulina a corto plazo. Por el contrario el atazanavir y el saquinavir pueden tener mínimos efectos. Se han comunicado casos de acidosis láctica y de hiperglucemia reversible asociados al tratamiento con los ITIAN²⁶.

En cuanto a su relación con los cambios físicos, la hiperinsulinemia parece independientemente asociada a la presencia de acúmulos dorsocervicales⁶².

Las alteraciones metabólicas pueden llevar a un incremento de las enfermedades cardiovasculares en estos pacientes, y actualmente se cuenta con bastantes casos documentados de enfermedad coronaria prematura en pacientes sin riesgo cardiovascular que recibieron tratamiento con IP⁶⁸. El incremento en el riesgo se ha estimado en base a las ecuaciones de Framingham en un 1.4 de accidentes cardiovasculares por mil años de tratamiento⁴. También se han encontrado asociaciones entre éstos y la disfunción endotelial, así como con la presencia de lesiones ateromatosas carotídeas^{69,70}. Los pacientes con diabetes o alteración de la tolerancia a la glucosa presentan un riesgo incrementado respecto a la media de enfermedad microvascular como retinopatía, neuropatía y nefropatía a largo plazo⁴.

La lactoacidosis es un problema poco frecuente (alrededor de 1 caso por cada 1.000 pacientes en tratamiento) en pacientes VIH positivos en tratamiento con ITIAN⁷¹. Se ha descrito en pacientes bajo tratamiento con zidovudina, didanosina, estavudina o lamivudina durante varias semanas o meses. En líneas generales, suelen encontrarse valores plasmáticos de lactato por encima de 2 mmol/l, siendo asintomática en la mayor parte de los casos. Las manifestaciones clínicas asociadas incluyen malestar general, sensación nauseosa, vómitos, dolor abdominal e hiperventilación. Dejada a su evolución natural, si no

se instaure un tratamiento más o menos inmediato, puede conducir a un fallo multiorgánico y a la muerte.

Por último, la osteopenia/osteoporosis es un problema frecuente entre los pacientes VIH+, afecta a un 50% de los pacientes con enfermedad avanzada, con un riesgo incrementado de fracturas⁷², y también se han registrado necrosis avascular de cadera⁷³. El papel que juega en su patogénesis el tratamiento antirretroviral y el propio VIH está todavía por discernir⁷⁴.

2.3. LA IMPORTANCIA DE LOS CAMBIOS FÍSICOS.

Las manifestaciones clínicas pueden causar problemas psicológicos inmediatos, por la modificación más que notable de la imagen corporal, al implicar diversos y acusados cambios estéticos (Figura 3). La cuantificación del impacto psicológico de la LD es difícil al no existir instrumentos específicos que la midan adecuadamente⁷⁵, por lo que se recurren a cuestionarios estandarizados para otros procesos crónicos dermatológicos, oncológicos, etc.

Diversas razones justifican la necesidad de tratar la AF en los pacientes infectados por VIH, pues los cambios en la grasa corporal no representan tan solo un problema estético sino que pueden comportar además problemas negativos en la vida psicológica y social de estos pacientes al percibir estos signos como si de un estigma se tratara, especialmente la AF que lo identifica como enfermo por el VIH, causando impacto en su calidad de vida.

El impacto psicológico incluye la erosión de la imagen corporal y de la autoestima, problemas en sus relaciones sociales, pérdida del autocontrol, ansiedad y tendencia a la depresión. Las repercusiones psicológicas pueden ser tan significativas para algunos pacientes que les lleva a una pérdida en el seguimiento de los complejos regímenes de terapia antirretroviral^{76,77}. Rankin y Borah⁷⁸ observaron que las deformidades faciales tienen un efecto negativo en la percepción que tienen los demás de la funcionalidad social de quien la padece. Modificaron digitalmente las fotografías de 10 pacientes con deformidades faciales para corregir sus estigmas y las presentaron a 210 observadores, mezclando estados de normalidad y de alteración. Se les cuestionó por su opinión al respecto de los sujetos en

cuanto a su honestidad, capacidad de trabajo, credibilidad, optimismo, efectividad, habilidad, inteligencia, popularidad y atractivo. En todos estos parámetros, las fotografías con una alteración del aspecto facial obtuvieron calificaciones significativamente inferiores que las mismas fotografías corregidas digitalmente.

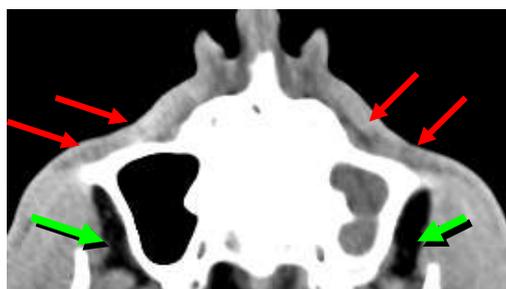
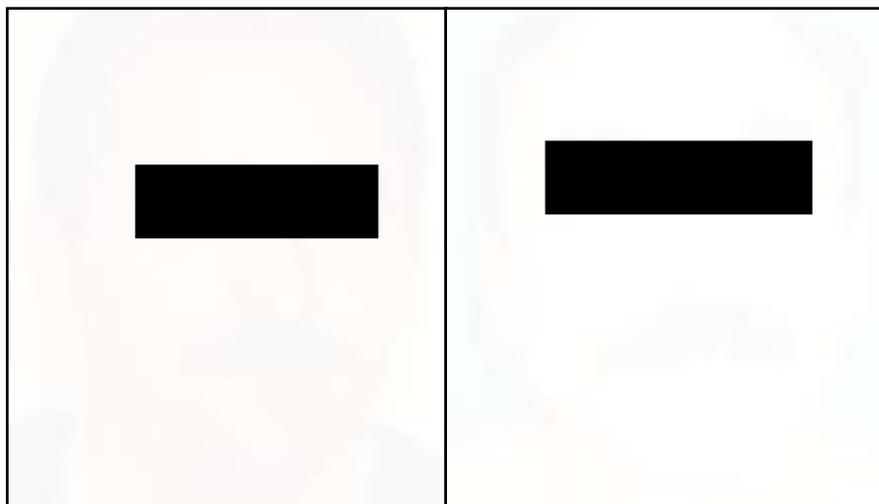


Figura 3. Observamos a la izquierda una fotografía del paciente 8 años antes de la fotografía de la derecha. En la izquierda el paciente no padecía AF, en la derecha en cambio presenta una AF manifiesta. En el centro se muestra un TC de la cara del paciente donde se observa una ausencia prácticamente absoluta de grasa subcutánea (flechas rojas) con bolsas adiposas de Bichat conservadas (flechas verdes).

Algunos estudios han demostrado que la LD ocasiona alteraciones importantes en la calidad de vida de los pacientes VIH+ en tratamiento antirretroviral, especialmente en aspectos como la autoestima, las relaciones sociales, las relaciones sexuales, laborales, etc., provocando ansiedad y depresión e incluso con repercusiones económicas, llegando algunos a sentir que resulta más difícil convivir con la LD que con el VIH^{79,80}. Un reciente estudio de impacto de la LD en la calidad de vida⁸¹ mostró que en un 65% de los pacientes sus cambios físicos habían influido en la forma de vestir, en el 49% les producían sentimientos de vergüenza y en un 27% habían alterado su vida sexual. Sin embargo, el

impacto de la LD en la calidad de vida depende de las propias características de cada paciente más que de la LD en sí misma^{81,82}, pues no se encontraron diferencias significativas en la calidad de vida, en general, entre los pacientes con o sin LD, aunque los pacientes homosexuales, los pacientes sin empleo y los pacientes que estaban en tratamiento psiquiátrico mostraban una mayor afectación en algunas de las subescalas de la calidad de vida.

2.4. LA ATROFIA FACIAL EN LOS PACIENTES VIH+.

2.4.1 Anatomía normal de los tejidos blandos faciales.

Los tejidos blandos faciales se encuentran dispuestos en capas que de superficial a profundo, a nivel de la mejilla, se dividen en: la piel, seguido de la grasa subcutánea que se encuentra especialmente engrosada en el pómulos, donde se le denomina *paquete graso malar*, y en el surco nasolabial y a nivel preplatismal. Seguidamente encontramos el sistema musculoaponeurótico superficial que contiene la musculatura superficial de la mímica facial (músculos zigomáticos mayores, menores y risorio). Por debajo encontramos la fascia facial profunda cubriendo los paquetes grasos faciales profundos (bolsa de Bichat o paquete graso bucal), el conducto parotídeo y el nervio facial, siguiendo en profundidad con la musculatura profunda y finalmente la mucosa de la cavidad oral o las estructuras óseas faciales según el nivel⁸³. Se estima que el 56% del TA facial se encuentra superficial y se presenta como una capa continua no homogénea de lóbulos pequeños amarillos, mientras que el 44% restante se encuentra profundo y se presenta como lóbulos grandes blancos. Cabe destacar que estas capas, especialmente el componente muscular del sistema musculoaponeurótico superficial y los paquetes grasos profundos, no se presentan como una capa uniforme sino que presentan discontinuidades y diferencias de grosor según la zona, que quedan cubiertas por el TA subcutáneo circundante, proporcionando el aspecto uniforme, sin oquedades, de la cara.

2.4.2 Características anatómicas de la atrofia facial en los pacientes VIH+.

Si retirásemos completamente el TA subcutáneo facial nos encontraríamos que la piel se adapta directamente sobre la fina capa músculo-aponeurótica y sobre los relieves óseos, de tal manera que, a nivel de la región yugal, la piel se va a hundir por debajo del relieve malar hasta adaptarse a la fosa canina y al reborde alveolar del maxilar en su aspecto superior y al reborde alveolar de la mandíbula en su aspecto inferior, produciéndose una oquedad en la mejilla. Al adaptarse la piel sobre la musculatura de la mímica facial que se encuentra embebida en esta capa músculo-aponeurótica, además de la oquedad vamos a observar unos relieves correspondientes a estas estructuras musculares. El músculo zigomático mayor, por su grosor va a ser el más ostensible pero también se puede observar el zigomático menor⁸⁴ (Figura 4).

Utilizando el modelo de clasificación de la atrofia grasa facial propuesto por Fontdevila y col.⁸⁴ en el 2003, se puede decir que en los grados menores de afectación se observa una pérdida del relieve malar y a medida que progresa la atrofia grasa se van haciendo más manifiestas las estructuras profundas no grasas de la cara, musculares y óseas que habitualmente están cubiertas por el manto del tejido celular subcutáneo, haciéndose especialmente evidentes las oquedades que delimitan estas estructuras (Figuras 4 y 5). Paralelamente los pacientes presentan también un hundimiento de la piel a nivel de la fosa temporal, que es más marcado cuanto mayor es el grado de atrofia de la grasa facial, mostrando un abultamiento preauricular que se corresponde con un engrosamiento de la glándula parótida que puede responder a distintas causas, como la linfocitosis infiltrativa difusa, quistes linfoepiteliales o infiltración grasa, revertiendo esta última al suprimir el TARGA⁸⁵. La atrofia del resto del TA subcutáneo facial favorece que este engrosamiento sea más manifiesto, adquiriendo estos pacientes un aspecto característico de cara plana y ensanchada⁸⁶.

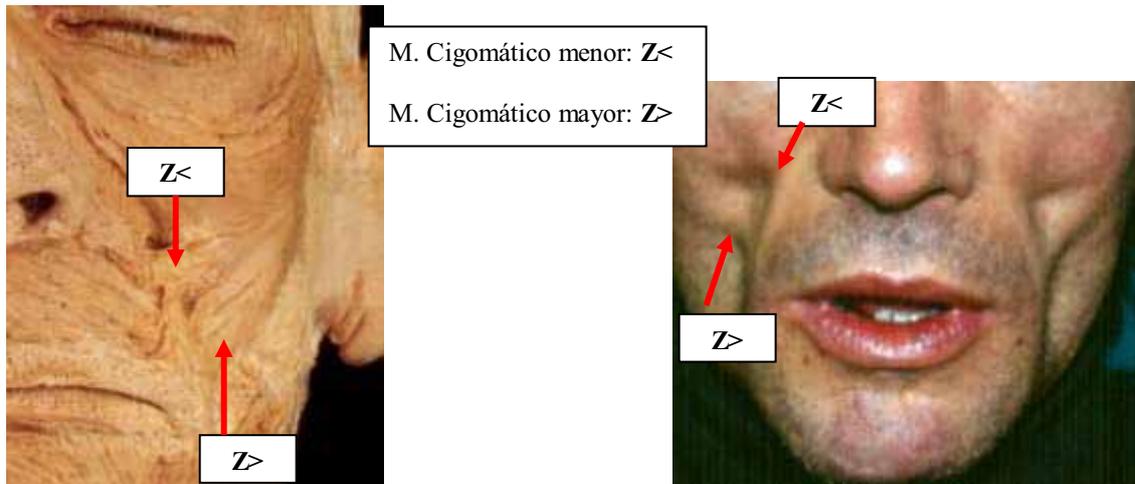


Figura 4. Base anatómica de las alteraciones observadas a nivel de la mejilla la AF. A la izquierda se observa una disección de la musculatura facial en cadáver donde podemos observar el músculo cigomático menor (Z<) y el músculo cigomático mayor (Z>). A la derecha, sobre la fotografía de un paciente, se indica el relieve de estos músculos. La pérdida de la grasa subcutánea en esta zona provoca que se manifiesten las oquedades existentes entre dichos músculos, confiriendo al paciente un aspecto típico de este proceso.

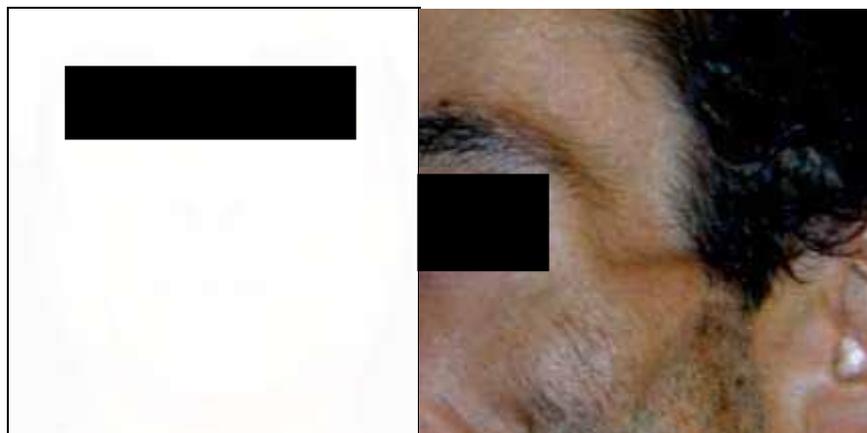


Figura 5. Observamos en estos pacientes hundimientos e irregularidades en la zona centrofacial, un reforzamiento del surco nasogeniano, y hundimiento alrededor del arco cigomático que hace más manifiesta esta estructura ósea, signos que muchos casos se asocian a un ensanchamiento de la cara por la presencia de hipertrofia parotídea.

2.4.3 Base histopatológica de la atrofia facial en el paciente VIH+.

En cuanto a los cambios que se producen en las distintas estructuras histológicas faciales, nos encontramos con que hasta la fecha no se han efectuado estudios histológicos en este área, pero los realizados en otras áreas con LA, especialmente en extremidades, han demostrado atrofia de la grasa subcutánea con adipocitos de diferentes tamaños, mayores que los adipocitos de sujetos normales, y de aspecto irregular, junto con la presencia de histiocitos y células gigantes, y lipogranulomas focales. Los capilares parecen anormalmente numerosos y prominentes, simulando el tejido adiposo inmaduro⁸⁷. Aplicando técnicas específicas se ha determinado que en las zonas de atrofia grasa subcutánea uno de los mecanismos de pérdida celular es la apoptosis de los adipocitos y también de células endoteliales, por lo que existe un daño vascular añadido que puede contribuir a la atrofia grasa³³. A nivel celular se encuentra rotura de la membrana adipocitaria, bordes citoplasmáticos fragmentados con gotas de lípido en el tejido conjuntivo y también se aprecian adipocitos multiloculares de citoplasma abundante y rico en mitocondrias a semejanza del tejido adiposo marrón. Las mitocondrias acostumbran a presentar dilatación de sus crestas⁸⁸. Más recientemente se ha revisado la incidencia de la apoptosis en el TA subcutáneo utilizando técnicas más sensibles para esta determinación (amplificación del ADN) y al parecer no se ha encontrado diferencia entre individuos VIH+ con LD y individuos con VIH+ sin LD o con individuos no infectados⁸⁹. De todas formas, se trata de estudios puntuales en el tiempo, quedando abierta la posibilidad de que el proceso de apoptosis sea más acelerado en determinados periodos de la enfermedad.

De los cambios histológicos descritos, especialmente de la apoptosis de los adipocitos, se puede suponer que la capacidad de regeneración del TA puede estar seriamente comprometida, haciendo muy improbable la mejoría de la atrofia.

Para conocer un poco mejor, de forma indirecta, lo que sucede a nivel tisular contamos con estudios basados en exploraciones por imagen. Mediante TC se ha evidenciado un adelgazamiento de las estructuras superficiales de los tejidos blandos faciales con un aumento de su densidad. En cambio, y contrariamente a lo que se creía en los primeros tiempos de la aparición de la LD, los paquetes grasos profundos no juegan

ningún papel en las manifestaciones físicas de la LD, pues esta estructura no se afecta especialmente en comparación con los individuos sanos^{90,91}. Este hecho coincide con observaciones previas en que el paquete graso bucal no presenta destacables variaciones a lo largo de la vida del individuo, incluso no parecen haber diferencias entre sexos, mostrando la estabilidad de esta estructura anatómica⁹²⁻⁹⁴. La falta de estudios que correlacionen los cambios experimentados por estos pacientes con la redistribución del TA subcutáneo que se produce al avanzar la edad, limita el poder realizar una adecuada valoración de la afectación por el proceso de LD⁴⁸.

Recientemente, un estudio realizado mediante RM comparando 15 pacientes afectados de LD con 15 pacientes VIH+ no afectados, ha concluido que hay pérdida de masa grasa, de un 50%, tanto en el tejido subcutáneo como en las bolsas adiposas faciales, aunque comparativamente, la pérdida en el subcutáneo fue mayor (55% respecto a los controles) que en las bolsas (40%)⁹⁵. El cálculo del volumen medio perdido fue de 20 ml por cada lado. La musculatura facial no mostró signos de atrofia, al contrario de los pacientes que se encuentran afectados por el “*Síndrome de emaciación*”, siendo de ayuda esta determinación para discernir entre los pacientes afectados de LD o de emaciación. La grasa orbitaria no mostró alteraciones, tal y como se ha descrito en pacientes con extrema emaciación.

Los ultrasonidos también se han utilizado para la valoración del TA en el área facial pero sólo han reportado datos cuantitativos sobre el grosor de los tejidos, sin describir cambios volumétricos o de masa adiposa⁹⁶.

En la Tabla 5 se resumen los distintos métodos de medición de la grasa corporal potencialmente aplicables a la región facial.

Tabla 5. Métodos de medición del TA aplicables al área facial.

Métodos	Ventajas	Inconvenientes
Valoración antropométrica	Sencilla Rápida Barata	Variabilidad en las técnicas de medición Subjetiva Depende de las características físicas Necesita entrenamiento del personal que lo realiza (gran variabilidad según el observador)
TAC	Preciso Fiable Reproducible Sencillo	Radiación, aunque despreciable si se efectúa una exploración limitada por debajo del globo ocular.
RMN	No utiliza radiaciones ionizantes Excelente resolución de contraste	Costosa Lenta No se puede emplear en: pacientes con marcapasos, con cuerpos extraños, claustrofóbicos, no colaboradores o inestables Los tejidos pueden presentar diferentes rangos de intensidad de señal Coste muy elevado. “Distorsión magnética”: las medidas no son reales.
Ecografía	Rápida Simple Barata Sin radiaciones ionizantes	Subjetiva: Depende de la experiencia del operador
Láser-scanner	Preciso Reproducible Rápido Económico	Poca especificidad: mide cambios de contorno no de variación de contenido de TA.
Fotografía 3D	Preciso Reproducible Rápido Económico	Poca especificidad: mide cambios de contorno no de variación de contenido de TA. No ha sido validada en pacientes con LD

2.4.4 Métodos de estudio y cuantificación de la afectación por la AF.

Cuando se presenta la AF, según la gravedad de la afectación del TA subcutáneo el aspecto clínico va a ser distinto. Teniendo en cuenta las consideraciones anatómicas es posible describir distintos estadios o grados de afectación que nos ayudaran a clasificar el alcance del trastorno en cada paciente.

Hasta el momento la LA ha sido difícil de investigar en estudios clínicos por no existir un método apropiado y objetivo de medida. En general, la LA se acostumbra a diagnosticar de forma subjetiva, generalmente por la presencia de signos de LA en el examen físico o porque así lo refiere el paciente⁴.

Algunos trabajos han descrito los cambios en el grosor del TA a nivel facial con algún método cuantitativo como la determinación del grosor de los tejidos mediante ultrasonidos⁹⁶, mediante TC y medición del calibre de los pliegues cutáneos⁹⁷, mediante RM⁹⁵, mediante escáner láser tridimensional^{98,99} o fotografía tridimensional¹⁰⁰, no habiendo ninguno de ellos clasificado los pacientes según grado de afectación.

Pero todos los métodos mencionados presentan limitaciones. La RM tiene como ventajas ser precisa (medidas reproducibles) y como inconvenientes están el coste y la necesidad de realizar las determinaciones (barrido y análisis). El TC helicoidal puede proporcionar unas buenas determinaciones de los tejidos blandos faciales pero comparte los inconvenientes de la RM y con el inconveniente añadido de la irradiación. Los ultrasonidos permiten de forma sencilla, económica y sin irradiación realizar determinaciones del grosor de la grasa malar pero en un estudio aleatorizado¹⁰¹ no se ha mostrado útil para medir cambios. El láser escáner ha mostrado ser un método preciso y reproducible, rápido y económico¹⁰², pero no es capaz de diferenciar si los cambios en el contorno facial son atribuibles específicamente a cambios en el tejido adiposo, mientras que la fotografía tridimensional presenta las mismas características pero no ha sido validada para la medida de LA⁹⁵.

Por lo que respecta a la evaluación de la AF por observación clínica, algunos autores^{45,47,54,103-105} han utilizado escalas cualitativas (atrofia leve, moderada, severa) sin una definición de las mismas, dejando a juicio del observador la asignación en una o otra categoría. En cambio, otros han basado estas variables en una definición con una base más objetiva, centrándose en la determinación de ciertos rasgos faciales que varían según la severidad de la AF, pero ninguno de ellos han validado su método de clasificación. James y col.¹⁰⁶ que describen 4 grados (leve, moderada, grave, muy grave) basados en la observación de determinados rasgos junto con la asignación subjetiva de una mayor o menor gravedad de afectación, siendo difícil precisar el límite entre ellos. Fontdevila y col.⁸⁴, describen 3

grados de afectación basados en referencias anatómicas concretas, disminuyendo de esta forma la subjetividad de las valoraciones.

2.4.5 Epidemiología de la atrofia facial en pacientes VIH+.

La AF es un aspecto de la LD poco estudiado por los distintos estudios en este ámbito, quizás por la dificultad para establecer una definición precisa del trastorno y unos criterios diagnósticos objetivos de fácil aplicación⁴⁸. Las distintas casuísticas publicadas sitúan la prevalencia de la AF entre un 1% a un 68%⁵⁸. Este amplio rango está motivado por la disparidad de criterios a la hora de establecer el diagnóstico de AF. Generalizando podemos considerar que en término medio, la AF se situaría alrededor del 50% de los pacientes en tratamiento con IP, mientras que los pacientes en tratamiento con ITIAN mostrarían una prevalencia similar pero requerirían de más tiempo de tratamiento para desarrollarla que los IP.

En nuestro ámbito, la población de pacientes VIH+ controlados en el Hospital Clínic de Barcelona, contamos con datos de 2 estudios. El de Blanch y col.⁸¹ que tenía como objetivo determinar los factores asociados al impacto de la LD en la calidad de vida de los pacientes VIH+, y en el que se observó que de 150 pacientes (105 hombres y 45 mujeres), 84 (56%) referían cambios lipodistróficos, y de estos que presentaban cambios la AF estaba presente en un 86% (72 pacientes) lo que representa el 48% de pacientes VIH+. En el de Fontdevila y col.⁸⁶ de 117 pacientes VIH+ (66 varones y 51 mujeres) que consultaban por presentar algún tipo de trastorno compatible con LD, se encontró que 101 pacientes (86.32% del total de pacientes que consultaron) presentaban algún cambio en su aspecto facial compatible con la AF asociada a la LD. De estos pacientes que presentaban AF, 64 eran varones (media de edad de 47 años) y 37 mujeres (media de edad de 44 años) representando el 96.96% y 72.54% respectivamente, del total de pacientes que consultaron por LD, mostrando una significativa diferencia en cuanto a la distribución de este trastorno por sexos. En un estudio sobre otra población mediterránea se ha evidenciado también esta distinta distribución entre sexos⁵⁷ en cuanto a la forma de presentación de los trastornos de LD hallando que en las mujeres la LD es más frecuente y presentan más polimorfismos, con unos factores de riesgo respecto al tratamiento y severidad de la enfermedad iguales

que los varones; quedando todavía por determinar en qué medida pueden influir los mecanismos hormonales. En el global de los pacientes afectados de LD el estudio también diferenció entre aquellos que presentaban solo atrofia de cualquier localización (56.32%), o aquellos que presentaban acúmulos con o sin atrofia (43.68%). Se encontró que al correlacionar con el IMC, los pacientes que consultaron por atrofia presentaban una media de IMC de 20.89 kg/m², mientras que en los que consultaron por acúmulo, con o sin atrofia, esta media era de 22.72 kg/m² (Figura 6). Esto que muestra que aquellos pacientes con menor masa corporal tienden a presentar atrofia, mientras que con una masa corporal más alta la tendencia es a presentar acúmulos, lo que coincide con las observaciones de otros autores^{54,107}.

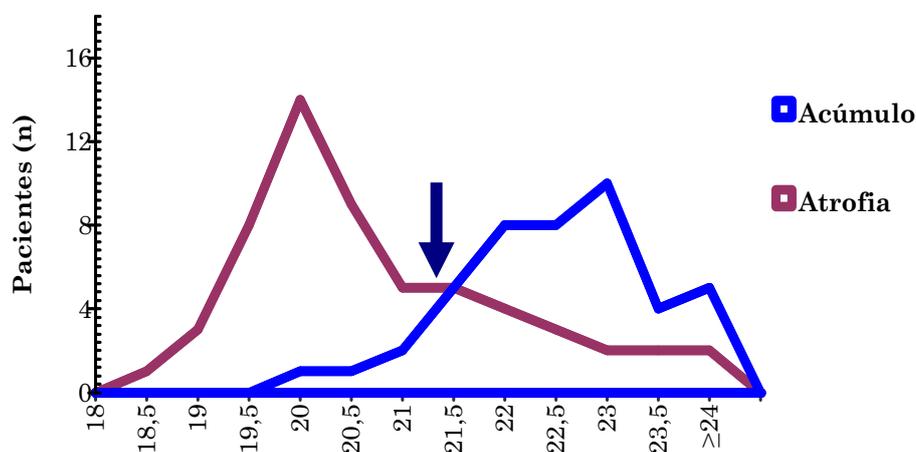


Figura 6. Distribución de una muestra de 117 pacientes por segmentos de IMC (Kg/m²) dentro de la población a la que pertenecen los sujetos motivo del presente estudio según la manifestación primordial de su LD, por atrofia o por acúmulo con o sin atrofia. Se observa que los que fundamentalmente presentaban atrofia se distribuyen alrededor de un IMC por debajo de 20 kg/m² mientras que en los que consultaban por acúmulo su IMC se encontraba en valores superiores a 20 kg/m². Entre los rangos de IMC de 20.5 a 21.5 kg/m² los dos grupos de pacientes describen un valle (flecha azul) por un descenso en el número de pacientes afectados de atrofia a medida que aumenta el IMC, mientras que los casos de acúmulo son escasos. Con el aumento de IMC se sale de esta zona de valle incrementándose los casos de pacientes con acúmulos. Los autores proponían este rango de IMC (20.5-21.5 kg/m²) como una "área" de protección respecto al riesgo de sufrir alteraciones físicas asociadas a la LD

2.5. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA ATROFIA FACIAL EN EL PACIENTE VIH+.

Los cambios faciales que experimentan estos pacientes son altamente estigmatizantes, desenmascaran su condición de VIH+, afectan a sus relaciones sociales y personales, y confieren al individuo afecto un aspecto enfermizo. Para solventar este problema han sido propuestos cambios en los regímenes de tratamiento antirretroviral pero estos no son aplicables a todos los pacientes y no parecen ser plenamente efectivos, y si lo son, no son suficientemente rápidos en aquellos en los que el trastorno está ya establecido. Por este motivo, las autoridades sanitarias en algunos países europeos como el Reino Unido o Francia y en EUA (Food and Drug Administration) han aprobado la posibilidad de establecer un tratamiento quirúrgico para estos pacientes mediante materiales de relleno. Los estudios evaluando las posibilidades de estos materiales en este caso son muy escasos¹⁰⁸.

Hay que recordar que ha día de hoy no existe ninguna terapia manifiestamente eficaz para ninguna de las manifestaciones físicas ni metabólicas de la LD.

2.5.1 Terapias no invasivas de la AF.

La atribución de los trastornos de distribución de la grasa corporal a diversos factores ha llevado a evaluar intervenciones que puedan evitar o incluso hacerlos revertir. Globalmente podrían clasificarse en a) *substituciones de fármacos antirretrovirales*, que consiste en cambiar los fármacos presumiblemente responsables por otros menos implicados o incluso su sustitución total, sin incluir un otro en su lugar, b) *adición de medicamentos no antirretrovirales* que por su mecanismo de acción podrían contribuir a revertir la lipodistrofia, y c) *otras medidas complementarias* que pueden contribuir a la mejoría de los síntomas.

- Substituciones de fármacos antirretrovirales:

A finales de la década de los 90, la relación temporal existente entre la introducción de los inhibidores de la proteasa y la aparición de los primeros casos de LD llevó a creer que los fármacos eran los únicos responsables de ésta. A partir de ese momento múltiples grupos de investigadores diseñaron nuevas estrategias de tratamiento sustituyendo los IP por un ITIN, efavirenz o nevirapina, o por un tercer nucleósido, generalmente abacavir¹⁰⁹⁻¹¹¹. Lamentablemente no se encontró ninguna mejoría en los cambios morfológicos.

Posteriormente, la implicación de los ITIN en la génesis de la LD a través de la toxicidad mitocondrial llevó al diseño y ejecución de ensayos clínicos en los que se reemplazaba un fármaco con elevada toxicidad mitocondrial (fundamentalmente estavudina y zidovudina) por otro fármaco menos tóxico¹¹²⁻¹¹⁴. Uno de los estudios más representativo en este campo, el estudio MITOX, mostró una recuperación significativa de la grasa subcutánea en extremidades y abdominal tras la sustitución del análogo de timidina por abacavir, en comparación con los que mantuvieron zidovudina o estavudina^{112,113}. El estudio RAVE, en el que la zidovudina o la estavudina eran sustituidas por abacavir o tenofovir, mostró resultados parecidos a las 48 semanas de seguimiento¹¹⁴. En la actualidad se está explorando la posibilidad de que la reducción de dosis de estavudina, que se asocia con menos efectos tóxicos derivados de la toxicidad mitocondrial, como la neuropatía periférica, pudiera resultar beneficiosa en la reducción del desarrollo de lipodistrofia.

Otros estudios realizados a nivel de extremidades indican que la sustitución a largo plazo (104 semanas) de los análogos de la timidina, estavudina o zidovudina, por abacavir, logran una reversión parcial de la LA, aumentando la masa grasa de las extremidades un 36% pero permanece por debajo de los niveles normales, siendo los cambios no evidentes a efectos clínicos¹¹⁵⁻¹¹⁸. Bergersen y Sandvik observaron en un grupo de 47 varones que tras el diagnóstico de la LD, la LA mejoraba significativamente transcurridos 44 meses sin poder determinar exactamente las causas de esta mejoría que podría estar relacionada con el cambio del régimen terapéutico una vez detectada la LD. Los pacientes que habían estado menos de 36 en tratamiento con estavudina presentaban un mejor pronóstico de reversión de la LA¹¹⁹.

En el caso más extremo de esta estrategia, se ha planteado evitar por completo los ITIN en el régimen de tratamiento. Las denominadas *combinaciones aboradoras de análogos de nucleótido* muestran resultados alentadores en cuanto a la mejoría de la función mitocondrial al retirar los nucleótidos y la posible reversión de los cambios en la grasa corporal. En el estudio NEKA, en el que se administró nevirapina con lopinavir más ritonavir en ausencia de análogos de nucleótido, se observó una mejoría del daño mitocondrial y un menor número de casos con lipodistrofia, comparado con los pacientes que siguieron con combinaciones que incluían nucleótidos¹²⁰. Recientemente se han presentado los resultados de un estudio con 101 pacientes que recibían análogos de la timidina, los cuales demuestran el beneficio de la retirada de dichos análogos y la continuación con nevirapina combinada con lopinavir más ritonavir o la sustitución de dichos análogos por abacavir, en cuanto a la redistribución de la grasa corporal¹²¹.

Datos prospectivos procedentes de estudios en individuos que han empezado regímenes de tratamiento con ITIN como abacavir con lamivudina, tenofovir con lamivudina, y didanosina con emtricitabina, han documentado menos casos de LA, incluso a largo plazo. Estos datos permiten esperar un descenso en la prevalencia de la AF en el futuro en comparación con la actual generación de pacientes que empezaron tratamientos basados en análogos de la timidina e inhibidores de la proteasa¹⁰⁸.

Por último, aunque la mayoría de estudios se han realizado en pacientes con LA, se han comunicado algunas observaciones en relación con la sustitución de medicamentos para la reversión de los acúmulos^{77,111,122}. Algunos autores han comunicado la reversión dramática de pacientes con lipoacumulación secundaria a la administración de IP, al sustituirle el agente presumiblemente implicado por atazanavir¹²³. Se trata de datos preliminares y la posibilidad de que el atazanavir pudiera hacer revertir la lipoacumulación se está investigando actualmente en ensayos clínicos.

- Interrupciones del tratamiento antirretroviral

La evidencia de la existencia de una relación entre el tratamiento antirretroviral y la LD llevó a plantear la utilidad de las interrupciones controladas del tratamiento, las denominadas “vacaciones terapéuticas” y los tratamientos intermitentes en un intento de evitar al máximo la toxicidad de los antirretrovirales.

Paradójicamente, los datos extraídos de los estudios de interrupción son menos concluyentes que los estudios de sustitución de los análogos de la timidina en los que se mantiene el tratamiento antirretroviral. La mayoría de los estudios de interrupción descartan la mejoría significativa en los cambios de la grasa corporal tras períodos prolongados sin tratamiento, aunque otros evidencian algún beneficio especialmente a nivel del metabolismo lipídico¹²⁴ puede tener como efectos adversos la aparición de resistencias a los antirretrovirales y la progresión virológica o inmunológica de la enfermedad³.

Es preciso señalar que las estrategias mencionadas (sustitución o interrupción) en ningún caso se han asociado con mejoría clínicamente perceptible por el paciente o por el médico de los cambios morfológicos^{113,115,116,125}. La pérdida de TA periférico parece ser resistente a la mayoría de las intervenciones terapéuticas al contrario que los componentes metabólicos del síndrome que son más susceptibles de mejorar^{126,127}. Probablemente sean precisos períodos más prolongados de observación para la recuperación clínica de la LD, pero existe también la posibilidad de que los cambios asociados, fruto de la apoptosis de los adipocitos, sean irreversibles en determinados sujetos.

En el área facial se hace más difícil documentar la efectividad de estas modificaciones terapéuticas pues hasta el momento, ninguna técnica ha sido validada para medir la LA en dicha zona¹⁷.

- Adición de medicamentos no antirretrovirales.

Poco después de la descripción del síndrome se iniciaron ensayos clínicos destinados a evaluar medicamentos que, por su mecanismo de acción, podrían contribuir a revertir la lipodistrofia.

1) Agentes sensibilizadores de la insulina: Los tratamientos hipolipemiantes no influyen aparentemente sobre la distribución del TA pero los hipoglicemiantes (metformina) si que pueden mejorar los acúmulos grasos centrales aunque pueden reducir la grasa periférica^{77,128,129}. Las tiazolidindionas, como la rosiglitazona o la troglitazona se han mostrado útiles para tratar la alteración en la distribución grasa en las LD de origen

genético. Pero en pacientes VIH+ ha mostrado una discreta mejoría en la distribución del TA evidenciando un aumento en la sensibilidad a la insulina y quizás un aumento de los acúmulos grasos anómalos^{8,55}. Otros estudios^{130,131} han evidenciado que la rosiglitazona a dosis máximas no mejora la masa grasa en la LA, empeorando la dislipemia a pesar de la mejoría de la sensibilidad a la insulina, independientemente de la terapia antirretroviral que recibían, mientras que la pioglitazona sí mostró efectos positivos en ausencia de fármacos ITAN¹³². Por este motivo, junto con los modestos efectos sobre la LA, no se pueden recomendar el uso generalizado de las glitazonas en estos pacientes¹³³, además de evitar su uso en aquellos con afectación hepática por ser hepatotóxicos. Su mayor beneficio puede ser en los individuos que combinan LA con resistencia a la insulina¹⁷.

2) Esteroides anabolizantes: Algunos agentes que han sido propuestos como posible tratamiento de la LD pueden ser inapropiados como los esteroides anabolizantes, que incluyen la testosterona y derivados de esta, que son anabólicos para el músculo pero no para la grasa¹²⁹ con lo que se logra tan sólo camuflar el trastorno corrigiendo la pérdida de volumen pero no el aspecto atrófico de la piel. Incluso el acetato de megestrol puede empeorar los acúmulos intrabdominales¹³⁴. Además estos fármacos tienen efectos hiperlipemiantes y hepatotóxicos por lo que en muchos pacientes VIH+ puede empeorar estas condiciones preexistentes.

3) Hormona del crecimiento: La hormona del crecimiento recombinante también puede aportar beneficios a estos pacientes por reducir el acúmulo de triglicéridos y aumentar la lipólisis, habiéndose demostrado en pacientes VIH+ una disminución de su concentración media basal¹³⁵. Puede disminuir los acúmulos cuando es administrada localmente pero de forma parenteral a altas dosis (6 mg/día) puede empeorar la LA o la diabetes, además de aparecer los efectos secundarios típicos como edemas, dolores osteoarticulares, parestesias, etc^{136,137}. Al cesar el tratamiento los efectos beneficiosos se revierten por lo que es necesario establecer unas dosis de mantenimiento como 4mg a días alternos, habiéndose propuesto también dosis de 1 mg o 2 mg al día¹³⁸. A estos niveles más fisiológicos posiblemente se reduzcan los acúmulos adiposos sin tantos efectos paralelos¹³⁵. La hormona liberadora de hormona del crecimiento al actuar por una vía más fisiológica puede ayudar a conseguir estos niveles¹³⁹. En el ámbito de la LA, este tratamiento sólo puede aportar beneficios a nivel de la extremidades mejorando su aspecto a expensas de un aumento de volumen muscular pero no aumenta el TA subcutáneo periférico^{129,140}.

4) Leptinas: El déficit completo de estas hormonas producidas por los adipocitos implicadas en la homeostasis energética, se asocia a una marcada obesidad. En pacientes

con LD no relacionada con el VIH, la terapia sustitutiva con leptinas parece poder corregir los niveles elevados de lípidos y la resistencia a la insulina, reduciendo el peso del paciente con pérdida de la grasa intrabdominal, pero no pueden normalizar las áreas corporales atróficas¹⁴¹. Su uso en pacientes VIH+ se está evaluando.

5) Estatinas: Pueden proporcionar cierta mejoría habiéndose observado en un estudio¹⁴² el incremento de volumen de grasa subcutánea en las extremidades tras 12 semanas de tratamiento con 40 mg de pravastatina aunque de momento solo se dispone de esta experiencia.

- Otras medidas complementarias.

1) Ejercicio físico: Algunos estudios han mostrado un papel protector de la actividad física respecto a la posibilidad de padecer alteraciones en la distribución de la grasa²⁹. En general, los pacientes con infección por VIH deben realizar ejercicios de musculación para mantener y reponer la masa muscular, y aeróbico para reducir los niveles de lípidos y glucosa así como el peso y los acúmulos grasos¹⁴³. Entre las distintas recomendaciones que se pueden dar a un paciente afecto de AF están el control sobre la cantidad y tipo de ejercicio físico realizados pues el ejercicio intenso puede suponer una mejoría de los acúmulos grasos centrales pero un aumento de la atrofia grasa periférica.

2) Dieta: En cuanto a la dieta no hay ninguna pauta específica establecida para estos pacientes excepto evitar aquellos alimentos que pueden interferir con el tratamiento antirretroviral y establecer dietas hipocalóricas en aquellos que presenten sobrepeso, al igual que en los pacientes de la población general, y en los pacientes con bajo peso intentar aumentar su peso con dietas específicas y a veces ayudadas por estimulantes del apetito como el acetato de megestrol, la ciproheptadina, etc. La reducción en la ingesta de ácidos grasos poli-insaturados, colesterol, alcohol y un aumento de la ingesta de fibra alimentaria ha mostrado una mayor relación con las alteraciones metabólicas de la LD que con la edad, el sexo o con los IP¹⁴⁴.

3) Suplementos dietéticos:

a) L-carnitina: Este aminoácido no esencial se puede conseguir fácilmente como suplemento dietético. Actúa como cofactor en el transporte de los ácidos grasos dentro de la mitocondria y está implicado en la respiración celular mitocondrial. Un estudio en

pacientes con un patrón de LD con acúmulo y atrofia no encontró efectos adversos por su uso pero tampoco encontró cambios en el peso o la distribución grasa¹⁴⁵.

b) Uridina: La demostración de que in vitro la uridina tiene un efecto beneficioso sobre la recuperación de la función mitocondrial ha motivado el inicio de ensayos clínicos con el fármaco¹⁴⁶. El tratamiento con uridina mediante suplementos dietéticos se ha observado que bloquea algunos de los efectos dañinos de los fármacos análogos de los nucleósidos utilizados en los tratamientos antineoplásicos. Su efecto se basa en la reposición del déficit de pirimidinas asociado al tratamiento con análogos de los nucleósidos, más concretamente análogos de la timidina, recuperándose la actividad mitocondrial. Por este motivo se ha supuesto que podía tener efectos beneficiosos en su uso para paliar los efectos colaterales de los tratamientos antirretrovirales. Se comercializa bajo el nombre de NucleomaxX[®] (Pharma Trade Healthcare AB, Box 8134, S163-08, Spanga, Suecia). Su principio básico es el extracto de caña de azúcar y su posología es de 36g tres veces al día durante 3 días cada mes¹⁴⁷. En un reciente estudio realizado por Sutinen y col.¹⁴⁸ se observaba que los pacientes que toman dicho suplemento mejoraban significativamente respecto los controles con placebo, mediante registros con DEXA y RNM, en cuanto al contenido de tejido adiposo en extremidades y abdomen. Otro grupo¹⁴⁹ paralelamente también estudió este suplemento y su repercusión en la lipodistrofia, aunque sin mediciones objetivas, observando una mejoría importante en la LA. Se desconoce si este efecto se mantiene estable si se suspende la toma del suplemento, aunque todavía se precisa de una experiencia más prolongada para determinar sus indicaciones y repercusiones clínicas. Tampoco constan datos al respecto de su efectividad a nivel facial.

4) Intervención psicológica: Puede ser también de ayuda para estos pacientes al igual que lo es para otros pacientes afectados de otras enfermedades mutilantes o deformantes (mastectomía, obesidad mórbida...), pero queda por determinar cual es el abordaje psicológico más adecuado para estos pacientes⁷⁵ (Tabla 6).

Como conclusiones prácticas sobre los tratamientos no invasivos podemos decir que los estudios realizados hasta el momento permiten establecer algunas recomendaciones para evitar en alguna medida el desarrollo de LD o evitar su progresión. En primer lugar, para el manejo de la LA, parece sensato evitar el uso de análogos de timidina (principalmente estavudina, pero también zidovudina). La disponibilidad de múltiples alternativas entre los análogos de nucleósidos no timidínicos (abacavir, tenofovir, didanosina, lamivudina, emtricitabina) permite la construcción de regímenes eficaces con

estos fármacos. Se recomienda, además, el cambio proactivo de los análogos de timidina en personas que se encuentran ya en tratamiento. En caso de pacientes controlados con estavudina, en los que un cambio de fármaco pudiera poner en riesgo el éxito virológico por la presencia previa de mutaciones de resistencia, la disminución de dosis de estavudina se presenta como una alternativa atractiva. No es recomendable la adición de otros medicamentos (rosiglitazona, metformina) para el control de la LA ya que no son efectivos y pueden asociarse con toxicidad. Su uso debe limitarse al tratamiento de pacientes con resistencia a la insulina. Por último en pacientes con lipoacumulación es recomendable la sustitución del IP por un fármaco de familia diferente (nucleósidos, no nucleósidos) o, si precisa un IP, por atazanavir.

Tabla 6. Posibilidades terapéuticas en la AF en pacientes VIH+ y su eficacia. En verde, aquellas que han mostrado su efectividad, en ámbar las que tienen una dudosa o limitada efectividad y en rojo las inefectivas.

Niveles de actuación en el tratamiento de la atrofia facial	
Dieta hipercalórica	Mejoría en pacientes con bajo peso sin acúmulos
Ejercicio	Puede empeorar si intenso y sostenido
Sustituir IP por ITINN o ABC	Sin efecto sobre la atrofia
Suprimir ITIN (estavudina/zidovudina)	Mejora lentamente la atrofia periférica.
Interrupción tratamiento	Aumento de la grasa total y regional
Metformina	Empeora la atrofia
Tiazolidinedionas	Pueden mejorar lentamente (si no hay ITIAN)
Fibratos	No provocan cambios.
Estatinas	Posible mejoría pero datos preliminares
Testosterona	Puede empeorar
Esteroides anabolizantes	Pueden empeorar
Hormona del crecimiento (GH)	Empeora la atrofia
Hormona liberadora de GH	Puede mejorar??
Leptinas	Sin efecto sobre la atrofia
L-Carnitina	Sin efecto sobre la atrofia
Uridina	Posible mejoría pero datos preliminares
Implantes para volumizar	Mejoría rápida del aspecto facial
Intervención psicológica	Paliar los efectos emocionales del trastorno

2.5.2 Terapias invasivas de la AF.

Los procedimientos quirúrgicos constituyen en la actualidad el único modo posible de paliar los efectos de la LD, cualquiera que sea su manifestación (atrofia, acumulación, mixto) o su localización. Los cambios notorios que puede proporcionar la corrección

quirúrgica de los signos de la LD han hecho que sea una técnica ampliamente solicitada por los pacientes¹⁵⁰.

Debido a las consecuencias psicológicas de la afectación por la LD, y más especialmente su expresión más visible, la AF, se convierte en prioritario establecer un tratamiento con resultados a corto plazo y a la vez duradero en el tiempo. Las técnicas no invasivas en general pueden proporcionar cierta mejoría de la AF pero esta puede ser lenta y no llegar a corregir el estigma.

En base a los conocimientos de técnicas de aumento volumétrico y relleno de partes blandas aplicadas en cirugía y medicina estética sabemos que el objetivo de rapidez y efectividad se puede conseguir utilizando estos conocimientos, pero hasta el momento la experiencia de su aplicación en LD es limitada, especialmente por lo que respecta a los resultados que se pueden obtener a largo plazo.

Ciertas técnicas de aumento de volumen facial como los colgajos libres utilizados para otras patologías que afectan al volumen del tercio medio facial (hemiatrofia facial o síndrome de Romberg, microsomía hemifacial, síndrome de Goldenhar, secuelas de radioterapia, traumatismos y quemaduras, etc.) no se comentan aunque puntualmente se ha informado su utilización en AF en pacientes VIH+¹⁵¹ puesto que en general se consideran técnicas demasiado complejas y agresivas, pues precisan de un abordaje quirúrgico de múltiples zonas, en ocasiones múltiples intervenciones y sus resultados pueden no ofrecer una buena relación entre coste y beneficio¹⁵². Como posible ventaja sobre otras técnicas más simples se puede considerar el hecho que no implican la utilización de materiales sintéticos ya que aportan tejido autólogo vascularizado. La utilidad de los procedimientos de ritidectomía cervicofacial es limitada pues estos se limitan tan solo a tensar la piel que se ha relajado por la pérdida de masa de tejido blando, obteniéndose resultados pobres y generalmente transitorios, requiriéndose de procedimientos complementarios para el relleno de las concavidades restantes^{108,153}.

2.5.2.a Visión global de los materiales de relleno subcutáneo.

Determinados materiales pueden ser introducidos en el área facial para añadir volumen. Además de prótesis de mayor o menor rigidez que requieren de un abordaje

quirúrgico, el interés se ha centrado en el desarrollo de materiales implantables por vía percutánea, más simples de aplicar. Estos materiales acostumbran a presentar como característica común una viscosidad baja o una composición a base de partículas de pequeño tamaño que se introducen a través de un tubo hueco de pequeño calibre (por ejemplo, aguja, trocar, cánula, catéter...).

La Dirección General de Farmacia Española, en una nota del 2 de octubre del 2002, define los materiales de relleno como “productos sanitarios que se aplican mediante inyección u otro medio de aplicación y cuya finalidad es modificar la anatomía y que en el campo de la cirugía y medicina estética se utilizan para aumentar el volumen de determinadas zonas como labios o para corregir mediante el aporte de volumen arrugas, pliegues y otros defectos. Estos materiales no ejercen su acción principal por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, pero a cuya función pueden contribuir estos medios.”

Actualmente la utilización de estos productos es muy común por conseguir resultados gratificantes, prácticamente inmediatos, con pocos efectos secundarios y complicaciones, especialmente si se utilizan de forma adecuada¹⁵⁴.

Las cualidades que determinan la idoneidad o no de un material se resumen en la Tabla 7. A estas características generales se puede añadir que para que un material de relleno se pueda considerar idóneo para su utilización en el tratamiento de la AF en VIH+ debe ser económico pues el defecto va a requerir mucho más volumen de material que en las indicaciones habituales.

Tabla 7. Cualidades de idoneidad de un material de relleno¹⁵⁵.

No carcinogénico
No teratogénico
Esterilizable
No inmunogénico (Hipersensibilidad o alergias) ni irritante (inflamación)
Estabilidad química en el tiempo y en cualquier emplazamiento
Características físicas similares al tejido original donde se implanta
Durabilidad
No migratorio
Económico (<i>especialmente para lipodistrofia</i>)

Los implantes se pueden clasificar basándose en muchas de sus características como por ejemplo, según su origen (biológicos, sintéticos, o combinados), según su textura (fluidos o sólidos); pero la que quizás mejor define a un implante es su periodo de permanencia en el tejido (rápidamente reabsorbibles, lentamente reabsorbibles y irreabsorbibles o permanentes) (Tabla 8).

Tabla 8. Clasificación de los materiales de relleno de uso más común en el ámbito de la Cirugía y Medicina Estética.

Materiales de relleno en Cirugía y Medicina Estética		
Rápidamente reabsorbibles	Lentamente reabsorbibles	Irreabsorbibles
Ácido hialurónico	Ácido poliláctico	Polimetilmetacrilato
Colágeno homólogo	Alcohol polivinílico	Polidimetilsiloxano (Silicona), líquido o sólido
Colágeno heterólogo	Hidroxiapatita cálcica	Poliacrilamidas
Elastina		Polialquilimidas
Tejido adiposo autólogo?*	Tejido adiposo autólogo?*	Tejido adiposo autólogo?*
		Politetrafluoroetileno expandido

* Variable según los autores.

El baremo que determina si un material reabsorbible lo es lenta o rápidamente es arbitrario y no hay consenso al respecto. Muchas veces esta calificación depende también de intereses comerciales, pues la constante aparición de nuevos productos obliga a que estos, se supone, mejoren a los anteriores, llevando a los laboratorios a previsiones demasiado optimistas en términos de durabilidad y que después no se corresponden con los resultados en la práctica clínica¹⁵⁵. Podemos decir que aquellos productos que han mostrado una total reabsorción en un año son rápidamente reabsorbibles, mientras que aquellos que lo superan son lentamente reabsorbibles. Se debe tener en cuenta la dificultad que representa el determinar la durabilidad de estos productos una vez implantados pues esta viene influenciada por la técnica de implantación (profundidad, volumen...), la localización (vascularización, movimientos, actividad metabólica) y factores individuales (hidratación de la piel, tipo de piel, etc.), con lo que no se puede estandarizar, siendo muchas veces la práctica clínica de cada uno la que establece esta duración. El problema es mayor en la aplicación para AF donde la experiencia con ellos es reciente y escasa.

En cuanto al material de relleno ideal, la tendencia actual es considerar que los materiales lentamente reabsorbibles reúnen las mejores características^{156,157}, porque en ellos los efectos secundarios, si los hay, suelen ser transitorios. Los resultados no son definitivos, pudiéndose corregir y adaptar al desarrollo y cambios del paciente, mientras que la reabsorción prolongada evita el inconveniente de repetir periódicamente el implante. La aparición de alguna reacción adversa suele ir acompañada de una reacción inflamatoria que aumenta la vascularización y el metabolismo local, lo que facilita la pronta desaparición del material, aunque en algunos casos puede presentarse una reacción granulomatosa o fibrosis difícil de corregir¹⁵⁸. El elevado coste de estos productos, que muchas veces iguala en precio a los permanentes, junto con el coste añadido de repetir el tratamiento cada cierto tiempo, lleva a que muchos pacientes opten por la opción de los materiales permanentes.

Los materiales permanentes representan la opción más económica a largo plazo. A pesar de que algunos pueden extraerse, esta extracción siempre va a ser parcial, excepto en aquellos cuya forma de presentación sólida permite el explante en su totalidad. Por tanto, si el paciente presenta algún tipo de efecto indeseable ocasionado por el producto esto puede suponer un problema crónico al haber siempre un remanente del implante. Las ventajas de la utilización de cada tipo de material quedan resumidas en la Tabla 9 y las contraindicaciones a la utilización de los materiales de relleno se detallan en la Tabla 10.

Tabla 9. Ventajas de la aplicación de cada tipo de material de relleno en base a su permanencia.

Reabsorbibles	Irreabsorbibles
Muy moldeables	Predictibilidad del resultado
Absorción en caso de efecto adverso	Ausencia de necesidad de reinyección
Permiten correcciones	Algunos, posibilidad de explante
Ideal pacientes dudosos de tratamiento	Económicos
Posibilidad de utilizar materiales distintos en la misma zona	

Tabla 10. Contraindicaciones generales para la implantación de los materiales de relleno.

Contraindicaciones de la implantación de materiales de relleno
Colagenopatía grave
Infección o proceso inflamatorio en el lugar de implante
Diabetes mal controlada
Inmunodepresión
Evitar uso en embarazo por falta de estudios al respecto en muchos materiales
Implantes previos en la zona (puede no serlo para el implante previo de TA)

Los materiales sintéticos acostumbran a tener un efecto más duradero. No obstante, estos materiales son más antigénicos que los tejidos propios del paciente y pueden presentar una incidencia mayor de infecciones y otras complicaciones¹⁵³.

En cuanto a los efectos adversos ya mencionados los podemos dividir entre los inmediatos, normalmente asociados a la técnica de implantación, y efectos tardíos más relacionados con la sustancia implantada. Los inmediatos acostumbran a ser el eritema, edema (variable de un producto a otro), equimosis y hematomas relacionados todos con la manipulación, y la posibilidad de infección como en cualquier implante, por lo que es aconsejable la profilaxis antibiótica, más especialmente para los irreabsorbibles, así como posibles reacciones alérgicas dependiendo de la naturaleza del producto. Los tardíos consisten en reacciones a cuerpo extraño en materiales heterólogos, infección y contaminación crónica en irreabsorbibles, migración o extrusión, formación de granulomas, induración y fibrosis. En la aparición de estas influye notablemente la técnica de implante por lo que es necesario un buen conocimiento del material que se implanta, del método adecuado de implantación y de las condiciones locales y generales del paciente. Los riesgos de utilizar materiales permanentes pueden manifestarse tras años de su aplicación, y además las complicaciones, sean inmediatas o tardías, pueden ser difíciles si no imposible de tratar^{154,159}. Otro factor a tener en cuenta en la utilización de materiales permanentes son las consecuencias estéticas a largo plazo. Con el paso del tiempo el contorno facial se modifica y los tejidos blandos pierden turgencia, momento en el que el material permanente que primero ofrecía unos resultados satisfactorios pasa a ser más visible o tener una apariencia artificial, siendo, por la naturaleza permanente del material, un efecto intratable sino es mediante un procedimiento quirúrgico¹⁶⁰.

En resumen podemos decir que el material ideal de momento no existe y el que más se aproxima por sus características al ideal sería el TA aunque las referencias estadísticas en cuanto a su viabilidad todavía son escasas¹⁶¹.

2.5.2.b Materiales de relleno empleados en la AF en pacientes VIH+.

Así como la aplicación de las sustancias previamente mencionadas para las indicaciones clásicas (arrugas, labios, pómulos, etc.) se encuentra bien establecida desde hace dos décadas¹⁶¹, las referencias de su aplicación en la AF en las LD ya sean congénitas o adquiridas son anecdóticas.

- **Siliconas:** Desde los años 60 distintas formas de AF se habían tratado mediante inyecciones de silicona líquida¹⁶². Su aplicación se realizaba en múltiples sesiones donde se inyectaba no más de 1-2 cc, en forma de microgotas con un volumen máximo de 0.01 cc para evitar su migración o la formación de nódulos visibles. La finalidad no es tanto aumentar el volumen a expensas del de silicona, sino crear una fibrosis que expanda el volumen local a la vez que circunscribe al implante en un nodo de inflamación localizado. Alrededor de la silicona se forma una cápsula que deja un espacio avascular que potencialmente puede contaminarse, estableciéndose una reacción inflamatoria crónica de células gigantes a cuerpo extraño¹⁵³. En pacientes VIH+ encontramos una referencia de su uso en un caso clínico tratado de esta manera de forma exitosa según Orentreich y Leone¹⁶³ a la que unos pocos meses más tarde se añade la serie de Jones y col.¹⁶⁴ de 77 pacientes tratados y 800 en proceso de tratamiento. El autor refiere conseguir de forma progresiva resultados muy satisfactorios, de características muy parecidas a los tejidos naturales, duraderos y con una buena relación calidad-precio, aunque advierte que la seguridad del procedimiento aun no se ha establecido. Actualmente el uso de silicona líquida como implante subcutáneo está prohibido en Europa, y en Estados Unidos sólo se puede usar de forma compasiva, pues puede causar efectos indeseables, incluso transcurridos muchos años de la implantación^{159,165}, como granulomas, cambios inflamatorios por una respuesta alérgica en la zona tratada a largo plazo, alteraciones en el color de la piel del área inyectada, ulceraciones y puede migrar de la zona de implantación¹⁶⁶. Al no tratarse de un material biodegradable permanece en los tejidos e incluso puede hallarse en el hígado. La incidencia de complicaciones serias se desconoce pero se ha estimado en un 1%¹⁵³.

- **Colágeno:** A principio de los 80, aparecen y se generaliza el uso de los materiales de relleno reabsorbibles¹⁶⁷. Su aplicación en la AF asociada a la LD resulta excesivamente costosa y molesta para el paciente pues se requiere de repetidos procedimientos en pocas semanas debido a la rápida reabsorción del implante¹⁶⁸, presentando potenciales

complicaciones como cicatrices, nódulos subcutáneos¹⁰⁸ e incluso necrosis cutáneas¹⁶⁹. En pacientes VIH+ tan solo se ha informado su uso como coadyuvante de otras técnicas⁹¹, y los autores de algunos estudios con series amplias de pacientes reconocen la persistencia de tan solo un 20 a 30 % del material infiltrado a los 6 meses^{168,169}.

- **Ácido poli-L-láctico (APL):** Dentro de los materiales reabsorbibles aparece a finales de los 90 el ácido poliláctico (New Fill[®], Aventis Ltd., Kent, UK), que se presenta en viales de 0.15 g. El producto de origen sintético se presenta como micropartículas de ácido poli-L-láctico, de la familia de los alfa-hidroxi-ácidos, que debe reconstituirse antes de su uso. Es biocompatible, biodegradable y inmunológicamente inerte y las zonas de aplicación indicadas son los surcos nasolabiales, labios, cicatrices de acné, arrugas, alteraciones en el contorno de manos y postliposucción, y en la LD de las mejillas. Numerosos estudios toxicológicos y su aplicación a lo largo de muchos años en cirugía ortopédica y reumatología parecen demostrar su seguridad¹⁵³. Este material ha sido motivo de numerosos estudios para su aplicación en AF en pacientes VIH+^{100,103-105,125,157,170-176}. Su mecanismo de acción es por una parte directo, por el aumento del volumen proporcionado por el implante, y por otra parte es indirecta, con aumento de volumen por la reacción local que se produce en su reabsorción, en la que hay un depósito progresivo de colágeno. La reabsorción total lleva unos 2 ó 3 años. Estos dos mecanismos llevarían a un aumento del grosor dérmico¹⁷⁷. El método de aplicación del material en estos estudios es la inyección en dermis profunda en 3-6 sesiones según la afectación, con la ayuda o no de anestesia local, y realizado de forma ambulatoria.

El común denominador en estos trabajos sobre el ácido poliláctico es el corto tiempo de control de los resultados (24 semanas)¹⁷⁸, sobretodo teniendo en cuenta que se trata de un material reabsorbible, destacando todos ellos los buenos resultados obtenidos por valoración subjetiva del aspecto del paciente, por mediciones del grosor de la dermis y en términos de satisfacción del paciente. Pero dos de estos trabajos han alcanzado los 18 meses de control con valoraciones discordantes de los resultados. Valantin y col.¹⁷² a pesar de que observan una disminución progresiva del grosor dérmico valoran positivamente el tratamiento, mientras que Higuera y col.¹⁷³ observan en este periodo una pérdida de volumen tan importante que lleva a los investigadores a considerar el tratamiento sólo para aquellos pacientes con una afectación menor. En el estudio de Moyle y col.¹⁰³ los autores observan una corrección limitada de la AF, no consiguiendo restaurar el aspecto “normal” del paciente. El trabajo de Valantin y col.¹⁷² también observa a las 96 semanas de control

que un 44% de pacientes presenta nódulos subcutáneos en las zonas tratadas. Es conocido que este material puede producir reacción granulomatosa a cuerpo extraño, que se presenta como nódulos en la zona de implante, que pueden ser dolorosos, y que en ocasiones requiere de su exéresis quirúrgica si fracasa el tratamiento médico (corticosteroides ó 5-fluorouracilo intralesionales, hidroxiclороquina oral), habiéndose descrito numerosos casos en la literatura^{160,179,180}.

- **Ácido hialurónico:** El ácido hialurónico de origen sintético no animal (Restylane; Q-Med AB, Uppsala, Suecia) o derivado de cresta de gallo (Hylaform, Genzyme Corporation, Cambridge, MA, USA), es un material rápidamente reabsorbible, que ha sido usado puntualmente en 7 pacientes por Ritt y col.¹⁸¹ con resultados satisfactorios aunque temporales, limitados a 6-12 meses. Gooderham y Solish¹⁸² que trataron 5 pacientes con Perlane[®] (Medicis, Scottsdale, AZ, USA) observando la misma temporalidad de resultados. Se han documentado complicaciones a largo plazo con ácido hialurónico de origen no animal en forma de granulomas en la zona inyectada^{158,180} y su prevalencia ha sido estimada en un 2% de los pacientes tratados acostumbrándose a resolver mediante la inyección de corticoides y cremas antihistamínicas combinadas con masaje local¹⁶⁰. Hay que evitar el uso del producto de origen animal en aquellos pacientes con alergias relacionadas con los pájaros.

- **Polimetilmetacrilato (PMMA):** Dentro de los materiales permanentes, encontramos una serie de materiales que entroncan desde el punto de vista de su origen químico con los metacrilatos, y que se vienen usando desde tiempo atrás para la fabricación de lentes de contacto. El tratamiento con inyecciones de Metacrill[®] (Nutricel Laboratorios, Río de Janeiro, Brasil), una solución de PMMA al 30% con metilcelulosa y lidocaína, destaca por ser el estudio de tratamiento de la AF con materiales implantables que presenta resultados a más largo plazo (5 años) y el número más amplio de sujetos tratados (504 pacientes)¹⁸³. Los resultados fueron satisfactorios y sin referir complicaciones, aunque en el estudio falta un registro sistemático de la seguridad del producto.

El producto Artecoll[®] (Rofil Medical Internacional, Breda, Holanda) consiste en una mezcla de microesferas de PMMA con colágeno bovino al 0.3% y lidocaína al 0.3%. El colágeno bovino se reabsorbe rápidamente permaneciendo el PMMA, que genera nuevo colágeno. Puntualmente ha sido utilizado en estos pacientes, al parecer con no muy buenos resultados por un pobre efecto voluminizador, quizás porque al tratarse de un material

permanente se administran volúmenes bajos para evitar sobrecorrecciones perennes¹⁵³. Con este producto también se han descrito reacciones granulomatosas a cuerpo extraño como efecto indeseable a largo plazo que a veces requieren de tratamiento quirúrgico^{160,182,184}.

- **Gel de Polialquilimida (GPAI):** Emparentados químicamente con las acrilamidas encontramos las polialquilimidias y las poliacrilamidas. Estas moléculas actúan mediante una acción hidrofílica, así la mayor parte del volumen que aportan proviene del agua que captan.

Dentro de las polialquilimidias el único producto comercializado es Bioalcamid[®] (Polymekon, Brindisi, Italia). Se presenta como un gel viscoso transparente compuesto de un 3% de polialquilimida reticulada y un 97% de agua, por lo que no interfiere en las valoraciones radiológicas. El material no es biodegradable. Se inyecta subcutáneamente, con una aguja o trocar de un calibre amplio (14-16G) en forma de acúmulo de material localizado, con la intención de formar una cápsula que mantenga localizado el producto para evitar su migración y permitir su extracción como si de una prótesis se tratara. Por este motivo se le califica a veces como de semipermanente pues ante una sobrecorrección o un efecto adverso es posible de extraerse mediante punción. Al presentar un pH neutro, se puede aplicar en grandes volúmenes. Un estudio ha seguido durante 3 años la evolución de pacientes con AF por LD tratados con este producto, mencionando unos “excelentes” resultados sin encontrar en ningún caso desplazamiento del implante, migración, granuloma o reacción alérgica¹⁸⁵. Otro estudio en 100 pacientes¹⁸⁶ mostró resultados satisfactorios y permanentes en el 100% de los pacientes, realizando el tratamiento en 2 a 4 sesiones, con un plazo máximo de recuperación posquirúrgica de 3 días. Tan sólo refieren 2 efectos adversos no especificados que se resolvieron sin comprometer el resultado final. Se tomaron biopsias que evidencian la ausencia de signos de inflamación crónica o de granuloma. No especifican el tiempo de seguimiento de los pacientes. Lafarge y Rabineau¹⁸⁷ presentan su experiencia en 50 casos de infiltración refiriendo la posibilidad que presenta el producto de ser retirado o de complementar el tratamiento con un nuevo implante. Treacy y Goldberg¹⁸⁸, tratan 11 pacientes con un seguimiento de 18 meses, con volúmenes de 15 cc a 30 cc por paciente, Estos autores comentan la necesidad de controles a más largo plazo para determinar la seguridad del producto y en especial, para ver el posible desplazamiento gravitacional del volumen de material implantado.

Recientemente dos grupos distintos, entre los que se encuentra el autor del presente trabajo, han informado de numerosas complicaciones relacionadas con el uso de Bioalcamid[®], en forma de tumefacción recidivante de las zonas implantadas, migración del producto, la aparición de nódulos y ulceraciones cutáneas, siendo dichas complicaciones de difícil tratamiento¹⁸⁹⁻¹⁹¹.

- **Gel de Poliacrilamida (GPAA):** El producto Aquamid[®] (Contura International A/S, Sydmarken 23, Soeborg, Dinamarca), un polímero por unión covalente de monómeros de acrilamida, se presenta como un gel viscoso transparente que contiene un 2.5% de poliacrilamida y un 97.5% de agua. Se inyecta en el tejido subcutáneo de forma retrograda. Su inocuidad se ha estudiado en humanos en tejido mamario con un periodo máximo de control de 8 años¹⁶⁵. El fabricante documenta 3 estudios piloto en estado de realización para documentar su utilidad y fiabilidad en AF en pacientes con LD¹⁹². Resultados parciales de estos han sido presentados en un grupo de 66 pacientes referenciándose una adecuada tolerancia del tratamiento, con buenos resultados sin complicaciones destacables y estables en el tiempo a los 24 meses de control¹⁹³. Orlando y col.¹⁹⁴ presentaron recientemente una serie de 41 pacientes tratados con este producto y controlados durante 52 semanas, momento en el que observaron una mejoría física y psicológica significativa sin efectos adversos destacables ni aparición de nódulos.

Eutrophill[®] (Laboratoire Procytech, 33650 Martillac, Francia) es otro producto que contiene polímeros de acrilamida que se reabsorbe en 5 años tras una degradación enzimática, liberando cadenas de bajo peso molecular, y del cual se ha informado recientemente de su uso en pacientes con LA facial por parte de Carbonnel y col.^{195,196} en 249 pacientes, controlados durante 5 años. La evaluación se llevó a cabo mediante fotografías, medición del pliegue cutáneo y ecografía del grosor dérmico, pero no detallaron los resultados. Sólo mencionan que se doblaron los grosores del pliegue cutáneo y de los registros ecográficos de la dermis, y que valoraron muy positivamente el procedimiento observando solamente 15 casos con complicaciones: 13 con nódulos palpables y 2 con inflamación transitoria unilateral.

Para todas las presentaciones de GPAA hay que mencionar que aunque la degradación del polímero no sea especialmente manifiesta, los monómeros de acrilamida se han mostrado como potentes neurotóxicos, genotóxicos y teratógenos¹⁹⁷, habiéndose descrito complicaciones en forma de procesos inflamatorios crónicos en la zona de

inyección y granulomas^{198,199} y un estudio reciente basado en observaciones histológicas ha evidenciado una alta bioactividad, con infiltración celular e integración en los tejidos²⁰⁰. De Bree y col.²⁰¹ describieron un caso de reacción granulomatosa severa a la inyección facial de poliacrilamida. Un estudio analizó la reacción histológica y los efectos sistémicos del gel de poliacrilamida inyectado de forma subcutánea en ratas. Observaron una obvia toxicidad en el riñón, una reacción local e histológica escasa, y que la cápsula formada alrededor del implante se volvía con el tiempo cada vez más rígida. Debe mencionarse que los polímeros no polimerizados se consideran neurotóxicos y nefrotóxicos, y que diferentes geles de poliacrilamida pueden contener cantidades variables de monómeros acrílicos no polimerizados¹⁶⁹. A nivel local la tolerancia fue muy buena para Breiting y col.²⁰² que realizaron una revisión de 104 pacientes no HIV+ con un seguimiento medio de 3.9 años, aunque el 31% de ellos presentaban nódulos subcutáneos palpables.

- **Hidroxiapatita cálcica (HAC):** Este material se ha venido usando en forma sólida como implante facial con óptimos resultados. Los preparados inyectables contienen un 30% de microsferas de HAC suspendidas en un 70% de gel de carboximetilcelulosa (Radiesse[®], BioForm Medical Inc., San Mateo, CA, E.U.A). El gel es lentamente reabsorbido quedando la HAC que actúa como de entramado alrededor del cual se deposita colágeno. Hasta el momento se han usado para el tratamiento de arrugas y aumento de labios. Es radiopaco lo que permite trazar su localización y se inyecta de forma subcutánea mediante agujas de pequeño calibre (25-27G). En el área del implante se genera una fibrosis de características no cicatriciales que añade volumen¹⁵³. El preparado se reabsorbe transcurrido unos años, dependiendo de la cantidad y zona de aplicación. Los problemas descritos incluyen el endurecimiento y fibrosis que requieren de tratamiento con corticoesteroides. Los datos al respecto de su uso en AF en pacientes VIH+ pertenecen a trabajos muy recientes. En el 2005, Neavin y col.²⁰³ informan de su experiencia con 200 casos tratados con óptimos resultados en controles realizados a los 6 meses y 1 año, observándose que pocos pacientes mantienen el volumen de inyección inicial transcurridos 18 meses. En el 2006, Silvers y col.¹⁶⁸ informan del uso en 100 pacientes con LA en un estudio prospectivo del que concluyen que se trata de un tratamiento apropiado y bien tolerado, mostrando un perfil de seguridad excelente, causando un aumento inmediato de las partes blandas proporcionando una mejoría relativamente duradera en la apariencia del paciente con una satisfacción muy alta por parte de estos. En el mismo año, Jansen y Gravier²⁰⁴ emplean la HAC en 609 pacientes en el área facial con distintas finalidades, de

éstos, 14 pacientes se encuentran afectados de LA facial asociada a la infección por el VIH. No especifican los resultados obtenidos en estos pacientes sino que se refieren a todos los tratados, afirmando que el grado de satisfacción es elevado, lo que les lleva a aconsejar el uso de este material para aquellos que busquen un efecto temporal pero duradero, que puede llegar a los 12 - 24 meses.

- **Microesferas de polivinilo:** Se ha informado del uso aislado de microesferas de polivinilo, concretamente del preparado Evolution[®] (ProCytech Laboratoires, Bordeaux, Francia), un material permanente con buenos resultados al año de control²⁰⁵.

- **Implantes sólidos:** Se ha propuesto también el implante de prótesis maxilares de silicona sólida desde un abordaje intraoral, complementándose con inyecciones de colágeno en el surco nasogeniano cuando el implante maxilar no logra corregir el aspecto más inferior de la deformidad^{91,206}. La aplicación de una prótesis adaptada a la forma de la fosa canina se ha utilizado por Burres²⁰⁷ en 3 pacientes y también por Binder y Bloom²⁰⁸ en 22 pacientes.

Môle²⁰⁹ ha utilizado en 19 casos el implante de politetrafluoroetileno expandido (Gore-Tex[®], W.L. Gore and Associates, Flagstaff, Arizona, USA), refiriendo buenos resultados, pero éste a veces proporciona un aspecto de nódulo endurecido, puede desplazarse, se infecta, inflama y se extruye²¹⁰, especialmente cuando la cobertura de partes blandas es escasa. También se han documentado reacciones granulomatosas a cuerpo extraño¹⁷⁹.

En conclusión, dada la suposición que el proceso de la AF en pacientes VIH+ no es reversible, está justificado el interés por centrar el estudio de materiales irreabsorbibles, especialmente de los que son susceptibles de ser retirados ante cualquier contingencia^{106,108}. Pero también algunos autores piensan que, si el proceso de recuperación del TA continúa tras la modificación del tratamiento antirretroviral, una corrección óptima de volumen puede convertirse en el futuro en una sobrecorrección permanente si se utilizan materiales irreabsorbibles¹³³.

2.5.2.c El tejido adiposo como material de relleno.

En las distintas situaciones, patológicas o no, que se caracterizan por una pérdida de TA subcutáneo, la utilización de injertos de TA es la opción de tratamiento más sugerente teniendo en cuenta que habitualmente disponemos de una cantidad suficiente, de una sustancia autóloga que puede ser transferida a bajo coste y con poca morbilidad para el paciente, reemplazando de “igual a igual” el tejido perdido, y ofreciendo una potencial permanencia de la corrección²¹¹.

Es conocido prácticamente desde el inicio de su empleo que los materiales sintéticos utilizados para el aumento de volumen facial presentan potenciales efectos indeseables, puede presentar un aspecto poco natural de la zona tratada, interferir con la funcionalidad o ser temporales. Por este motivo existe el interés por la utilización de tejidos autólogos, especialmente los injertos de TA pues presentan, al menos teóricamente, muchas de las características propias del material de relleno ideal: biocompatibilidad, versatilidad, estabilidad, durabilidad y apariencia natural^{15,212}.

Al margen de su utilidad para aportar volumen en el tejido subcutáneo el injerto de TA se ha utilizado en otras áreas de la cirugía como en neurocirugía para tratar defectos de la dura, cráneo o cerebro, en cirugía ortopédica en zonas de tenolisis y anquilosis de articulaciones, en urología para tratamiento de la incontinencia urinaria y defectos tras la prostatectomía, en otorrinolaringología para medializar las cuerdas vocales en casos de parálisis, en las sinusitis crónicas y defectos tras cirugía de mastoides. Prácticamente se han utilizado o utilizan en todas las áreas de la cirugía, mediante distintas técnicas de implantación, con mejores o peores resultados²¹³.

La utilización de injertos de TA autólogo ha estado caracterizada desde el inicio de su empleo por la discrepancia sobre la permanencia o no del tejido implantado, discusión que sigue viva todavía en nuestros días^{159,212}. Los estudios realizados difieren ampliamente según el método de obtención del injerto, el número de veces en que se realiza el procedimiento, el área tratada y el método de evaluación de los resultados obtenidos²¹⁴.

- Antecedentes históricos.

La primera referencia a la utilización del TA como material de relleno la encontramos en 1893 cuando Neuber²¹⁵ lo utiliza para la corrección de cicatrices deprimidas y sugiere que se implante en forma de pequeños fragmentos de tejido, del “tamaño de una almendra”, para mejorar su integración pues él ya observa que los fragmentos de mayor volumen implantados presentan una mayor pérdida de volumen. Czerny²¹⁶ realiza en 1895 un aumento mamario trasplantando un lipoma de la región lumbar al lecho de resección de un fibroadenoma. En 1910, Lexer²¹⁷ utiliza con buenos resultados la grasa autóloga para reparar áreas deprimidas por fractura de arco cigomático, en forma de un bloque de TA abdominal. Posteriormente, en 1919, asegura que la mejor técnica es la que emplea injertos de mayor tamaño pues estos se mantienen como tejido graso mientras que los pequeños se convierten en cicatriz, a la vez que observa que el promedio de reabsorción es de unos 2/3 del material injertado, proponiendo la sobrecorrección.

La primera referencia al injerto de TA autólogo aplicado en forma de inyección subcutánea del material la encontramos en 1911 cuando Bruning utiliza pequeñas porciones de grasa obtenida quirúrgicamente que implanta mediante una aguja y jeringa para corregir depresiones postrinoplastia²¹⁸, refiriendo unos resultados tempranos excelentes pero con una decepcionante reabsorción posterior¹⁵⁵.

Kanavel en 1916 percibe que la supervivencia del injerto de TA mejora si no se usan suturas para asegurar el injerto, con una adecuada hemostasia, y asepsia en el lecho de implantación.

En 1926, Miller describe sus experiencias con la infiltración de TA a través de cánulas, refiriendo buenos resultados pero la técnica que él describe nunca llegó a popularizarse^{15,212}.

La visión que se tenía del TA cambia en 1948 cuando Wertheimer y Shapiro afirman que el TA no es tan solo un depósito de grasa sino que su estructura celular y tisular es más compleja de lo que se conocía hasta el momento²¹³.

En 1950 Peer demuestra que el TA debe ser trasplantado en forma de pequeñas porciones obteniendo un 50% de permanencia del injerto al año de control y en 1956

asegura que la supervivencia del TA depende de la formación de neoanastomosis tempranas y cree que la dermis unida al TA puede facilitarlas^{219,220}.

Bames en 1953 propone utilizar los injertos dermograsos para mantener la viabilidad de la vascularización del TA subcutáneo²¹³. Aplicando la superficie de la dermis del injerto sobre la fascia del músculo pectoral, en defectos de la mama, conseguía un 90% de permanencia. En 1957, Schorcher utiliza TA sin otros componentes para el tratamiento de micromastia en 8 pacientes²¹³, llegando a la conclusión que los elementos del tejido conectivo del injerto siguen intactos mientras hay una reducción de las células grasas de hasta un 25% del contenido inicial y afirma que si el injerto se realiza en pequeñas piezas se facilita la revascularización desde el lecho del injerto.

Durante las décadas de los 60 y 70 se cae en un relativo desinterés por los autoinjertos de grasa, quizás por la incertidumbre en cuanto a la viabilidad del injerto, la variabilidad en los resultados clínicos y el creciente interés por los materiales aloplásticos y la silicona inyectable.

Saunders y col.²²¹ en 1981 estudian la supervivencia de los injertos de TA en el humano y en el ratón. En humanos, colocaron los injertos sobre la dura tras laminectomías. Tras un control de 2 años, tanto en el humano como en el ratón, se observó un tejido adiposo normal pero con un volumen significativamente menor.

Illouz²²² reintroduce el concepto de la implantación del material mediante inyección de TA en 1984, con una novedad respecto a las técnicas preexistentes en cuanto a la obtención del TA que marcará el posterior desarrollo de técnicas de injerto graso: la lipectomía aspirativa. Illouz propone utilizar el material resultante de la aspiración de zonas de acúmulo para rellenar depresiones.

Smahel²²³ en 1985 demuestra experimentalmente la necesidad de revascularización de los injertos de TA para la supervivencia del injerto, como ya había mencionado Peer, al demostrar el fracaso de los injertos de TA colocados en el interior de una cápsula formada alrededor de un implante previo de silicona. Para él, los injertos de TA compuestos por porciones pequeñas de éste, presentan una mayor reabsorción al ser implantados pues hay una superficie mayor de lóbulos expuestos al traumatismo quirúrgico que se necrosan y al necrosarse limitan la revascularización, además de aumentar el área a revascularizar dificultándose este proceso.

Fournier en 1986 introduce la necesidad de realizar esta aspiración con jeringas convencionales y agujas de pequeño calibre a lo que denomina “microlipoinyección”, concepto que mejorado llegará hasta nuestros días¹⁵⁵. Paralelamente Ellenbogen propone la utilización de los injertos de grasa en “perlas”, técnica que consiste en obtener el TA en bloque y posteriormente se desmenuza en pequeños fragmentos de 5-8 mm que se introducen por una incisión en zonas de depresión cutánea²²⁴. Se empieza a consolidar el concepto de que los injertos de TA muestran mayor permanencia a menor tamaño de estos. También en 1986 Chajchir y Benzaquen presentan resultados satisfactorios en la región facial en prácticamente todos los pacientes mediante la utilización de TA obtenido por liposucción. Observaron que aproximadamente un 50% del material implantado había presentado reabsorción, e introdujeron el concepto del manejo cauteloso del material a injertar para evitar lesionar el tejido porque ello puede condicionar la supervivencia del injerto^{225,226}.

Vila-Rovira y Serra-Renom²²⁷ proponen en 1987 la inyección de TA en zonas de atrofia facial mediante un dispositivo de pistola para la inyección de grasa especialmente diseñado para este fin. Este mismo año, Klein introduce otro concepto que marcará el futuro de la lipectomía aspirativa y la obtención de injertos de TA: la infiltración anestésica tumescente. Esta técnica permite anestesiar extensas áreas cutáneas con una duración anestésica prolongada, minimizando el sangrado y el riesgo anestésico²²⁸⁻²³⁰. También en 1987 el Comité de Nuevos Procedimientos de la American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons, llega al consenso de que sólo un 30% de la grasa inyectada persiste al año de su implante y que por tanto es necesaria la sobrecorrección al realizar estos procedimientos, concluyendo que los resultados son impredecibles y que el tejido cicatricial formado por la reacción inflamatoria local puede contribuir positivamente al aumento de volumen²³¹.

Asken²³² en 1990 abre una década decisiva en el futuro de los injertos de TA remarcando la importancia de que cuanto más pequeña es la cánula, menores son las molestias de los pacientes y mejores los resultados estéticos. El trabajo de Ersek en el año 1991²³¹ que describe una técnica de procesamiento del TA a infiltrar con unos resultados decepcionantes a los 3 años del procedimiento, va a tener una gran repercusión dentro aquellos interesados en esta técnica y supondrá el contrapunto negativo a todos los trabajos que documentarán logros positivos en las técnicas de injerto de TA²¹².

En resumen podemos concluir que el siglo de historia de los injertos de TA ha estado marcado por las discrepancias sobre su utilidad por la disparidad de resultados entre los distintos autores siendo la técnica de obtención de los injertos el aspecto que ha presentado una evolución más sustancial. (Figura 7)

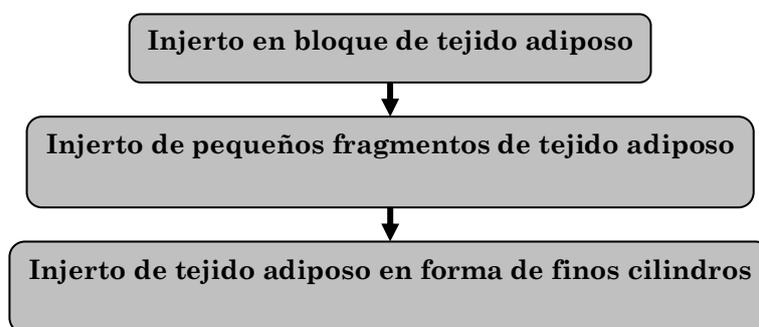


Figura 7. Evolución histórica de las técnicas de injerto de TA

- Principios biológicos de los injertos de tejido adiposo.

A través de las investigaciones de autotrasplantes de grasa realizados en modelos animales se han desarrollado dos líneas de pensamiento al respecto del comportamiento de los injertos de TA. Los estudios histológicos muestran siempre una rotura de los adipocitos en las fases tempranas del injerto con la formación de depósitos císticos de grasa y la presencia de un gran infiltrado histiocitario.

La primera línea de pensamiento es la de la teoría de la reposición por el receptor según la cual los histiocitos toman todo el material lipídico y eventualmente reemplazan todo el TA del injerto que había desaparecido. La segunda, basada en estudios experimentales de Peer en 1950, se denomina teoría de la supervivencia de la célula y propone que los histiocitos actúan sólo retirando los lípidos y no reemplazan el tejido adiposo injertado²³³. Parte de este TA sobrevive y permanece tras la reacción inicial del receptor (Figura 8).

Esta última teoría, junto con el papel que puede jugar el preadipocito, es la que en los últimos años muestra una mayor aceptación. Los últimos estudios histológicos llevan a suponer que el adipocito ante las condiciones de isquemia y carencia de nutrientes en el periodo inicial de la implantación del injerto de TA, presenta necrosis o desdiferenciación en preadipocitos. Cuando se restablece el aporte sanguíneo, en el cuarto día postimplante

según determinados estudios, los precursores adipocitarios se pueden diferenciar en tejido adiposo maduro aunque de menor volumen^{213,234,235}.

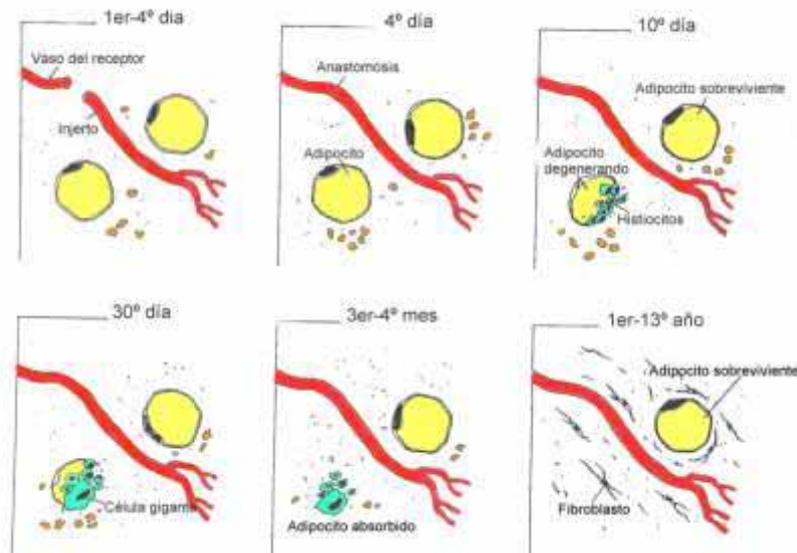


Figura 8. Teoría de la supervivencia celular

La supervivencia o no de los adipocitos en los injertos de TA obtenidos por aspiración ha sido motivo de controversia desde que en la década de los 80 aparecieran las técnicas de lipectomía aspirativa y con ella la posibilidad de obtener fácilmente el tejido para el implante. La mayoría de los trabajos que hacen referencia a esta circunstancia no basan sus conclusiones en estudios histológicos, o si los han realizado estos no han utilizado un método de valoración específico de la viabilidad del adipocito, y en muchas ocasiones los resultados se contradicen²¹⁴. Además, de los estudios histológicos existentes sobre el destino en la zona receptora del TA injertado la mayoría de referencias pertenece a estudios sistemáticos en animales, no en humanos.

La evidencia clínica de esta permanencia, mediante la determinación de la corrección a largo plazo de los defectos de tejidos blandos, es una tarea difícil por distintas razones como la dificultad para cuantificar la mejoría tridimensional con los registros fotográficos en 2 dimensiones, la ausencia de una técnica estandarizada para la comparación entre distintos estudios, la imposibilidad de documentar con marcadores bioquímicos o de otro tipo para demostrar la permanencia en vivo del TA implantado, el progreso del proceso de envejecimiento que puede desvirtuar con el tiempo el resultado obtenido inicialmente y las diferencias entre individuos que alteran la respuesta al tratamiento de una persona a otra²³⁶.

Hemos clasificado los estudios realizados hasta el momento sobre la viabilidad de los adipocitos en los injertos de TA en función de en qué momento de la técnica han realizado las determinaciones (en la obtención o tras la implantación).

a) Estudios sobre la viabilidad de los adipocitos en el TA obtenido para el injerto.

La viabilidad de los adipocitos tras su obtención por aspiración es motivo de controversia en muchas publicaciones y trabajos con resultados variables e inconsistentes²³⁷. En algunos suponen que el adipocito es una célula demasiado frágil como para poder soportar este tipo de procedimientos, y por tanto, una vez injertados, son reabsorbidos siendo este el motivo de la pérdida de volumen más o menos rápida que se observa en ocasiones. Por este motivo diversos autores han intentado determinar cuál es el alcance y significado de este posible daño adipocitario.

En humanos, y utilizando métodos de determinación adecuados para evidenciar la viabilidad celular, como la determinación de la presencia del enzima intracelular glicerol-3-fosfato deshidrogenasa (G3PDH) en el espacio extracelular o la tinción con azul tripán de los adipocitos lisados, Lalikos y col. y Schuller-Petrovic en 1997, observaron que no existía un incremento del daño celular comparando la obtención del TA por excisión con la obtención por aspiración²¹⁴. Novaes y col.²³⁸, también en humanos, utilizaron tinción de Negro Sudán y encontraron diferencias en cuanto al número de adipocitos viables por mm³ dependiendo de si la muestra se había obtenido mediante aspiración con liposuctor o con jeringa, bajo la misma presión de aspiración (510 mm/Hg), siendo superior la viabilidad en la muestra obtenida con jeringa (15.700 adipocitos/mm³ respecto a 14.000 adipocitos/mm³). Demostraron así, que una menor presión de aspiración garantiza una mayor viabilidad celular, aunque estadísticamente esta diferencia no es significativa. Har-shai y col.²³⁹ utilizaron como tinción para marcar los adipocitos viables la acridina naranja fluorescente que aumenta su fluorescencia con el transporte de glucosa mediado por la insulina a través de la membrana celular. Comparando agregados de adipocitos obtenidos por aspiración evidenciaron que los agregados de menor diámetro (<1.000 μm ø) presentaban una mayor intensidad de tinción que los de mayor diámetro (>4.000 μm ø).

En un estudio con 6 mujeres, Rohrich y col.²⁴⁰ mostraron, mediante examen histológico del material obtenido en LAC, que tan solo de un 5 a un 25% de los adipocitos

presentaban roturas. Cifras similares se encontraron utilizando ultrasonidos externos. Sin embargo, cuando se practicaba con ultrasonidos internos esta cifra subía a un 70-90% de daño celular. Curiosamente, el análisis enzimático de los niveles de G3PDH mostraba que su actividad es inferior en la aplicación de ultrasonidos externos respecto a la LAC, indicando un menor daño celular, por lo que quedaría abierta la posibilidad de utilizar esta técnica como un método menos traumático de obtención.

MacRae y col.²⁴¹ realizaron un estudio de viabilidad adipocitaria de TA obtenido por aspiración de piezas de abdominoplastia. Para determinar la actividad mitocondrial se empleó la prueba del MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difenil brómido tetrasodio] detectando por colorimetría la transformación de este compuesto. Se buscaron diferencias en cuanto a la viabilidad de los adipocitos contenidos en el TA para injerto obtenido y tratado por distintos procedimientos (insulinización, centrifugado, extrusión por diferentes tipos y tamaños de agujas, y congelado) no hallando ninguna diferencia entre ellos por lo que concluyeron que otros factores como el área de obtención y de implantación o diferencias entre individuos debían ser las responsables de la variable viabilidad de los injertos de grasa.

Shiffman y Mirrafati²⁴² realizaron un estudio comparativo entre distintas técnicas de obtención (cánulas de distinto grosor y distinta presión de aspiración), de procesamiento (distintos tiempos de centrifugado, aplicación de ultrasonido externo, masaje), y de aplicación (distintos calibres de aguja, infiltración con pistola), para observar su efecto sobre la viabilidad de los adipocitos. El método de valoración de la viabilidad celular fue la observación histológica de la integridad del adipocito. No observaron ninguna diferencia significativa con la aspiración a distintas presiones (desde -250 a -700 mmHg), la obtención con cánulas de 2.5 mm, 3 mm o 18G de diámetro, la inyección con cánulas de 18G, la centrifugación a 3.600 revoluciones por minuto durante de 10 segundos a 1 minuto ni con el uso de ultrasonidos externos. El promedio fue de un 98 a un 100% de adipocitos viables, observando más viabilidad en las zonas centrales que en la periferia de las porciones de TA obtenidas, siendo más manifiesta esta diferencia cuanto más elevada había sido la presión de aspiración. Curiosamente, tan solo el masaje externo previo con un sistema automatizado resultó en un 20% de daño adipocitario.

Más recientemente, Pu y col.²³⁷ obtuvieron TA a partir del abdomen de mujeres mediante aspiración con cánulas de 3 a 5 mm de grosor que posteriormente centrifugaron.

Tras la digestión enzimática del estroma, los adipocitos viables fueron determinados mediante tinción de azul de tripán y la actividad celular mediante un estudio de la actividad de la enzima G3PDH, realizándose además un estudio histológico del material obtenido para observar los cambios en la estructura tisular. Los resultados fueron comparados con una muestra de control obtenida mediante incisión. Los estudios mostraron que no había diferencias estructurales entre los dos métodos de obtención ni tampoco diferencias significativas en el número de células viables, pero sí hallaron una actividad de la G3PDH significativamente disminuida en el material obtenido por liposucción. La actividad de la G3PDH fue calificada de sub-óptima e incompatible con la viabilidad celular a menos que el adipocito sea capaz de recuperarla una vez implantado. Por este motivo los autores pensaron que la aspiración puede tener un mayor impacto negativo en la función celular que en la estructura del tejido.

La diferencia entre la viabilidad de los adipocitos en los distintos estratos del centrifugado también ha sido estudiada en humanos. Boschert y col.²⁴³ establecieron tres estratos en las jeringas con centrifugado de TA obtenido por aspiración y hallaron un 250% más de adipocitos viables, determinado por tinción con azul tripán, en el estrato inferior del centrifugado que en el superior, sugiriendo que para asegurar unos óptimos resultados es aconsejable seleccionar el TA contenido en este estrato.

b) Estudios sobre la supervivencia del TA implantado.

Nguyen y col.²³⁵ compararon la supervivencia del TA obtenido de la región inguinal por succión o aspiración y por escisión en el conejo de Nueva Zelanda. El TA obtenido fue implantado en el aspecto posterior de la oreja y en el músculo recto abdominal del animal. El análisis de las muestras se realizó mediante estudios subjetivos de las preparaciones observando una ausencia completa de células grasas a los 9 meses. Extrapolaron que estos adipocitos no eran viables. De todos modos su trabajo sólo describió los cambios en la estructura pero no pudo determinar si realmente se había producido la muerte celular. La misma metodología emplearon Kononas y col.²⁴⁴, excepto para el implante en el músculo, determinando la evolución del volumen de TA implantado en la zona receptora, hallando a los 9 meses una permanencia de aproximadamente un 30% del volumen en el TA aspirado y de un 40% en el TA obtenido por escisión. En el estudio histológico de sus muestras se halló una mayor fibrosis, mayor presencia de cavidades císticas y más células espumosas en

el injerto de TA obtenido por aspiración que en el obtenido por escisión. Fagrell y col.²³³ también utilizaron el mismo tipo de modelo experimental con injertos de grasa obtenida por escisión y por aspiración, implantándolos en pequeños bolsillos disecados bajo el cuero cabelludo o en la oreja del animal. Sacrificando a los especímenes a los 6 meses determinaron, mediante microscopía óptica y análisis computerizado, que aproximadamente un 60% del material implantado se reabsorbía en el caso del TA obtenido por aspiración, permaneciendo prácticamente invariable el obtenido por escisión.

Guerrerosantos y col.²⁴⁵ infiltraron TA en 120 ratas en situación subcutánea e intramuscular, hallando posteriormente que este TA se mostraba viable. Sin embargo, en el músculo, el TA había aumentado de volumen, a diferencia del situado a nivel subcutáneo.

Nishimura y col.²⁴⁶ realizaron un estudio en rata Wistar con el objetivo de conocer el papel de la revascularización, fundamental en el prendimiento de los injertos de piel y de tejido óseo, y la apoptosis en los injertos de TA. Implantaron mediante inyección, TA de la región inguinal obtenido por escisión, en la espalda del animal donde no existe TA entre la dermis y el músculo subyacente. Sacrificado el animal y estudiado el injerto de TA encontraron una reducción del peso del injerto a los 180 días respecto al momento del trasplante. Histológicamente, a los 90 y 180 días era manifiesta la fibrosis entre los adipocitos y una reducción del número de éstos, mientras que en el día 7 y 30 hallaron adipocitos apoptóticos. En los días 7 y 30 encontraron células con positividad para el marcaje del factor endotelial de crecimiento vascular, pero no se encontró más allá del día 90. Los microvasos se incrementaron hasta el día 7, mostrando después un leve descenso. Por lo tanto, este estudio evidenció la importancia de la revascularización en la supervivencia del injerto y que en la pérdida de contingente de adipocitos puede influir, además de la lesión de adipocitos en el procedimiento de obtención, la muerte celular programada inducida por factores del ambiente del injerto lo que explicaría la reducción de volumen a largo plazo.

Baran y col.²⁴⁷ presentaron en el año 2.002 un trabajo en el que obtenían injertos grasos de la región inguinal del conejo de Nueva Zelanda, en forma de fragmento de tejido que troceaban a mano (según terminología utilizada por el autor) y los implantaban en el dorso del animal introduciéndolos a través de una incisión. En la mitad de la superficie injertada, previamente se había inducido la formación de una cápsula mediante el implante de una lámina de silicona, con el objetivo de aumentar la vascularización de la zona.

Evidenciaron al año, mediante observación histológica, una casi completa reabsorción. Pero en sus conclusiones defendieron el uso de la grasa frente a los materiales sintéticos pues para ellos es mejor un material autólogo reabsorbible que un sintético, ya sea temporal o permanente. Hay que destacar que realizaron el estudio en ratas y que tanto la técnica de obtención del material a inyectar, como la técnica de injerto difiere completamente de las técnicas de inyección de TA que actualmente se acostumbran a utilizar en humanos.

Rieck y Schlaak²³⁴ resolvieron, en los estudios histológicos, el problema metodológico de cómo determinar en el tejido donde se ha realizado el implante, si un adipocito corresponde al tejido implantado o ya se encontraba previamente al implante en la zona receptora. Otros investigadores habían optado previamente por injertar el TA en áreas anatómicas del animal experimental desprovistas de TA subcutáneo, pero entonces las condiciones del lecho receptor no eran extrapolables a la situación clínica habitual de necesidad de implantar el TA en zonas con TA pero donde éste se encuentra en cantidad insuficiente. Ellos utilizaron un marcador de la superficie celular, el PKH26, para marcar el TA obtenido del paquete adiposo epididímico de ratas Lewis macho. Tras tratar con colagenasa el TA obtenido, obtuvieron una suspensión de adipocitos que implantaron mediante inyección en distintas localizaciones del animal (tejido subcutáneo de la espalda, paquete graso epididímico, cápsula perirrenal, región inguinal e intramuscular en el músculo cuádriceps) y observaron los cambios a los 4 días, 8 días, 1 mes, 2 meses, 3 meses y 6 meses. Los mejores resultados en cuanto a supervivencia del implante fueron en el tejido subcutáneo con una media de 30.4% y los peores en el músculo con un 6.07%. De acuerdo con la teoría de la supervivencia de la célula de Peer, también observaron una reducción del tamaño celular en los primeros días posteriores al implante seguido de un progresivo aumento del mismo.

Aygit y col.²⁴⁸ estudiaron el destino de los injertos de TA implantados de forma intramuscular en el muslo de ratas. El método de cuantificación de la viabilidad del material implantado fue el Tc^{99m} HMPAO (hexametilpropilenaamina oxima), un trazador radiactivo lipofílico y mediante valoración histopatológica. El estudio mostró que parte del TA implantado en músculo era viable a los 120 días, aproximadamente un 50% del material implantado.

En humanos, Gormley y Eremia²⁴⁹ realizaron mediciones en 18 sujetos mediante un sistema de perfilometría óptica tridimensional. A éstos se les inyectó de forma subcutánea

TA obtenido mediante aspiración con jeringa. Transcurrido un año, evidenció que en un 44% de los casos se mantenía al menos un 30% del volumen inyectado, concluyendo que siempre resta un determinado volumen de TA pero este volumen restante es difícilmente predecible previamente al tratamiento.

Hörl y col.²⁵⁰ utilizaron la inyección de TA para la corrección de defectos faciales. En 10 pacientes realizaron un estudio mediante resonancia magnética para controlar la evolución del injerto. Observaron una reducción del 49% del volumen introducido antes de llegar a los 3 primeros meses del implante, que aumentó a un 55% a los 6 meses pero a partir de ese momento no observaron más pérdida de volumen ni en el control a los 9 meses o al año del procedimiento.

Carpaneda y Ribeiro²⁵¹ analizaron histológicamente piezas de resección de abdominoplastia en las que previamente, desde 60 días antes de su obtención y en distintos intervalos de tiempo, se había injertado TA. Observaron que alrededor del injerto se formaba una cápsula y respecto a ésta el TA se mostraba viable hasta unos 1.5 mm de media y un margen de ± 0.5 mm. También hallaron en la zona de TA viable un 60% de reabsorción del volumen inicial introducido. De su trabajo se extrae una importante conclusión práctica: a mayor cantidad de TA infiltrado en una única zona, menor será el porcentaje de TA que se integre.

Niechajev y col.²⁵² realizaron un estudio en 6 pacientes afectados de atrofia grasa malar causada por el envejecimiento, tomando biopsias a través de una incisión de ritidectomía en la región previamente infiltrada (entre los 7 y 36 meses) con TA. Evidenció una media de diámetro de los adipocitos menor respecto a otras mediciones en pacientes no tratados, no pudiendo determinar el significado de este hallazgo.

Har-Shai y col.²³⁹ Observaron en 1 paciente un aumento de volumen correspondiente al 50% volumen de TA inyectado transcurrido un año del procedimiento. Emplearon un método de determinación de volumen por TC tridimensional, que permite la medida de volúmenes antes y después del tratamiento. Jauffret y col.²⁵³ mediante resonancia magnética y por análisis histológico en 10 pacientes, y tras 18 meses de control, verificaron la permanencia de TA viable que previamente habían inyectado, sin observar diferencias con el TA circundante.

Sadick y Hudgins²⁵⁴ analizaron en 6 mujeres el patrón de ácidos grasos del TA de la nalga y los de la región nasolabial encontrando en la nalga más ácidos grasos monoinsaturados y menos saturados. Obtuvieron a este nivel TA por aspiración que se implantó en el surco nasogeniano de las mismas. Se tomaron controles del TA de la zona infiltrada, del lado contralateral, tanto para la zona donante como la receptora, a los 4, 6 y 12 meses. Tan solo 1 mujer presentó un patrón de ácidos grasos igual al de la región glútea en todos los controles, el resto había adoptado el patrón de la zona receptora, por lo que el TA injertado pudo haber sido reabsorbido o transformado su patrón de ácidos grasos al de la zona receptora.

Von Heimburg y Pallua²⁵⁵ describieron un caso de implante de TA en el párpado inferior que fue retirado a los 2 años de su implante. Los párpados representan un área corporal desprovista de TA subcutáneo por lo que el implante resulta fácil de identificar. En el estudio histológico hallaron que un 40% del material correspondía a fibrosis y quistes oleosos, el resto estaba compuesto por TA de características normales.

Serna y col.²⁵⁶ empleando por primera vez en la determinación de la viabilidad de injertos de TA técnicas de estereología, basadas en un estudio informático de las imágenes obtenidas de los tejidos por microscopía óptica, observaron en humanos que el TA abdominal que se había implantado en la región facial disminuía el décimo mes, momento en el que la caída en la supervivencia del injerto continúa hasta el 18º mes, momento en el que se estabiliza. Estimaron mediante estudios histológicos una supervivencia del injerto de un 66% de volumen implantado, observando una parcial sustitución por fibrosis, siendo estos hallazgos compatibles con la teoría de la supervivencia celular de Peer.

La conclusión a la que se puede llegar una vez evaluados los resultados de los distintos estudios es que éstos son discordantes pues también hay grandes diferencias metodológicas de uno a otro en cuanto al método de obtención del TA (calibre de cánula, tipo de cánula, presión de vacío), el tratamiento previo al estudio de la viabilidad celular (centrifugado, preparación de la muestra con procedimientos físicos, químicos o enzimáticos) y con el método de determinación de la misma, pero parece que cuanto más objetivo es el método de valoración, más datos se obtienen a favor de la viabilidad de los injertos de TA.

- Estado actual de su uso.

En los últimos tiempos los injertos de TA han estado marcados más por la variabilidad de técnica entre cirujanos que por la uniformidad, con una escasez de datos objetivos, predominando los trabajos con recomendaciones y experiencias anecdóticas, aunque la mayoría de los cirujanos están de acuerdo en que la técnica de implantación por inyección de TA mejora la supervivencia del injerto^{236,241}, evidenciándose en la literatura un interés por técnicas más allá del clásico injerto abultado obtenido por escisión. La experiencia clínica ha llevado a asumir la idea que los injertos de TA funcionan mejor cuando se implantan en zonas que ya contienen adipocitos, es decir, cuando se injerta TA en TA. La mayoría de los cirujanos que refieren buenos resultados con los injertos grasos utilizan la obtención del TA por aspiración de baja presión con jeringa y lo aplican en forma discretas cantidades de volumen dispersas en el tejido receptor¹⁵⁵. En este sentido, Sydney Coleman ha sintetizado en su técnica denominada “Injerto Graso Estructural”, citada en la mayoría de los trabajos más actuales sobre infiltración de TA, los conceptos con mayor consenso en cuanto al manejo del TA: obtención atraumática de cilindros de pequeño calibre de grasa, procesamiento del material obtenido para obtener un injerto de TA libre de impurezas y un método de implantación que respete la estructura del injerto de TA sin dañar el tejido receptor. Desde el punto de vista histológico, se trata de un injerto de fragmentos de tejidos, no de células aisladas, pues considera, tal y como ya mencionaba Peer, que la revascularización a través de la formación de neoanastomosis entre el tejido receptor y el implante es capital para la supervivencia de la mayor proporción posible de adipocitos. Obtiene el injerto utilizando una cánula roma de dos orificios mediante aspiración manual con jeringa de 10 cc para realizar la mínima presión negativa. Posteriormente purifica el material obtenido mediante centrifugación de las jeringas a 3.000 rpm durante 3 minutos obteniendo tres estratos en las jeringas diferenciados por densidad conteniendo el estrato central el TA que será utilizado para el implante. La inyección del material es realizada de forma retrógrada con cánulas de 17-18G, tejiendo un entramado tridimensional de túneles lineales, evitando acúmulos esféricos localizados, pues de esta manera se aumenta el área de exposición al tejido circundante, facilitando la nutrición del injerto por imbibición y posterior revascularización, a la vez que evita potenciales desplazamientos del material. Para Coleman, el mantenimiento de la estructura tisular original es esencial para el éxito del injerto como lo es en otros tejidos en los que se

realizan injertos en humanos (piel, cartílago, córneas, hueso). Realiza el implante a nivel de cualquier estrato de los tejidos blandos faciales, incluso adyacente a estructuras óseas, depositando un volumen de TA que proporcione una ligera sobrecorrección para compensar las impurezas que puedan quedar en el injerto y el falso efecto voluminizador del edema provocado por el traumatismo del propio procedimiento. Recomienda que en cada retirada de la cánula se deposite el menor volumen posible de TA. Al implantar el injerto en distintos planos y tejidos faciales pretende asegurar que el TA injertado se encuentra rodeado de la máxima superficie de tejido bien vascularizado para lograr una adecuada revascularización, asegurando que se integre el mayor volumen posible del injerto. Aporta inicialmente una experiencia de más de 1.000 casos de pacientes tratados en distintas áreas faciales y por distintas patologías, y advierte que los pacientes y otros profesionales médicos ajenos al procedimiento acostumbran a decir que el TA implantado ha desaparecido porque son incapaces de percibir el implante. Por este motivo aconseja realizar un buen registro fotográfico del paciente para poder demostrar la permanencia de los cambios^{15,257,258}.

A pesar del consenso respecto a esta sistematización de la técnica de injerto de TA, la centrifugación del material obtenido es el punto en el cual más disienten otros autores con series largas de pacientes tratados que se acercan a los 2.000 pacientes. Se argumenta que la centrifugación puede lesionar los adipocitos y optan por el lavado con soluciones isotónicas o el filtrado del material para eliminar las impurezas en el material obtenido por aspiración²⁵⁹⁻²⁶¹.

Otra forma de utilización de TA combinada con otros materiales es la propuesta de Erol²⁶² que propone utilizar lo que denomina un “coctel” de tejidos, que consiste en un troceado de dermis, grasa fascia, músculo o cualquier tejido no epidérmico refiriendo un 90-95% de permanencia de los injertos al año, frente al 80% de los injertos de fascia y dermis o el 50% de los de TA. No menciona con qué procedimiento cuantifica esta supervivencia. Hasta el momento no disponemos de referencias de su utilización en AF en pacientes seropositivos.

- Aplicación de los injertos de tejido adiposo en el tratamiento de la AF en pacientes VIH+.

Pocos son los trabajos que documentan la aplicación de los injertos de TA en el tratamiento de AF en pacientes VIH+, y estos a su vez cuentan con series muy cortas de pacientes.

En general podemos dividir estos trabajos entre aquellos que han obtenido resultados satisfactorios o en aquellos en que los resultados no han satisfecho a los investigadores.

a) Referencias positivas respecto a la efectividad de los injertos de tejido adiposo en atrofia facial.

El TA se puede utilizar solo o de forma combinada con otros tejidos, como la dermis, denominados entonces injertos dermograsos. De forma combinada como injerto dermograso se ha utilizado en pacientes seropositivos con AF, implantado en la región malar desde incisiones en el vestíbulo bucal. La serie de pacientes que presentan se limita a 5 casos en los que refieren satisfactorios resultados con un seguimiento máximo de 30 meses. El empleo de esta técnica es justificada por sus autores por las referencias existentes de su relativa mejor revascularización respecto a los injertos que sólo contienen TA²⁶³.

Los primeros en utilizar la inyección de TA en LD fueron Hurwitz y Sarel que en 1.982 informan de su utilización en una lipodistrofia parcial²⁶⁴. Posteriormente Garg apuesta también por este enfoque terapéutico en los casos de LD parciales adquiridas^{6,8}. Cortese y col.²⁶⁵ informan de la utilización de los injertos de TA en el tratamiento de la AF de 4 pacientes con el diagnóstico de LD, aunque no especifica la etiología de esta LD. Refiere haber obtenido resultados entre buenos y muy buenos tras la realización del tratamiento en 3-4 sesiones, pues observa una reabsorción del 75 al 80% del material inyectado, aunque no utiliza medidas objetivas para realizar esta determinación así como tampoco documenta el seguimiento de los casos en el tiempo.

Las primeras referencias de la utilización de la inyección de TA autólogo en el tratamiento de la AF en pacientes VIH+ las encontramos en el año 2.000 por parte de Levan y col.²⁶⁶, los cuales publican su trabajo en el año 2.002²⁶⁷ documentando los

resultados logrados en el tratamiento de 15 pacientes, 12 hombres y 3 mujeres. El método elegido fue el de lipoestructura preconizado por Coleman, obteniendo la grasa del abdomen con aspiración con cánula roma, centrifugado del material y posterior infiltración, no especificando el calibre de las cánulas. Realizan un registro previo al tratamiento de variables psicológicas, fotografías y resonancia magnética facial basal. Se repiten las mediciones a los 6 meses, aunque remarcan la necesidad de realizar controles a más largo plazo. Todos los pacientes menos uno refirieron haber mejorado y evaluados los resultados en 14 pacientes por observadores se evidenció mejoría en todos los casos, calificándose el resultado en una escala cualitativa en 2 casos de “muy bueno”, en 11 casos de “bueno”, y en 1 caso “aceptable”. A los 6 meses de control, el incremento medio en el grosor de la grasa subcutánea facial observado en las exploraciones con resonancia magnética fue de 10.5 mm en el lado izquierdo y de 10 mm en el derecho. Para ellos esta técnica supone una gran ventaja respecto al uso de materiales sintéticos por la ausencia de reacciones alérgicas, la mayor permanencia de los resultados respecto de ciertos materiales sintéticos y por tratarse de una técnica simple, de bajo riesgo con unos índices altos de satisfacción por parte de los pacientes.

Simultáneamente Serra-Renom y Fontdevila tratan una serie de 38 pacientes con los injertos de TA entre el año 1.999 y el 2.001²⁶⁸. Utilizan parcialmente la técnica de Coleman pues no centrifugan el material obtenido en la aspiración con jeringa por creer que puede lesionar el material obtenido tras no haber obtenido unos resultados suficientemente satisfactorios con el centrifugado del TA. Describen detalles específicos de esta técnica para el tratamiento de los pacientes VIH+ con AF como las zonas donde debe realizarse las incisiones. Pasados 6 meses del tratamiento realizan una reinyección de TA si es necesario, que en su casuística fue en 12 casos. Al año del tratamiento se evalúan los resultados por parte de los pacientes y del personal médico que los atiende mediante una escala cualitativa de pobre, regular, bueno y excelente. La media de todas las valoraciones fue calificada como “buena” y en algunos casos el control llegaba a los 2 años con resultados estables. En sus conclusiones destacan los inconvenientes de los materiales sintéticos como la infección o la dificultad para su extracción en caso necesario, así como de la limitación que supone el no disponer de suficiente pániculo adiposo subcutáneo donante en todos los pacientes como para poder generalizar el tratamiento.

Rovati y col.²⁶⁹ presentan en el 2.002 su experiencia en un número no especificado de pacientes con LD y AF utilizando la técnica de Coleman para el tratamiento de ésta. Destacan la obtención de resultados bastante satisfactorios con una mínima morbilidad.

En el 2.003 Caye y col.²⁷⁰ presentan sus resultados utilizando en 29 pacientes la inyección de TA según la técnica de lipoestructura de Coleman. La evaluación de los resultados se realiza mediante registro fotográfico previo y posterior a la cirugía, y mediante evaluación clínica, siendo el periodo de control de 6 meses. Utilizan como zona donante el abdomen en 28 casos y en un caso la región cervicodorsal. Mencionan la necesidad de realizar una ligera sobrecorrección para lograr un resultado final satisfactorio. Los resultados fueron juzgados como buenos en 21 casos (72.4%), regulares en 4 casos (13.8%) y malos en 4 casos (13.8%). 5 pacientes precisaron de tratamientos complementarios posteriores para alcanzar resultados satisfactorios y que consistieron en reinyección de grasa o en aplicación de ácido poliláctico. Presentan casos con un resultado favorable persistente a los 2 años del tratamiento y destacan el hecho que el tratamiento no es posible en aquellos pacientes sin suficiente TA subcutáneo disponible. Los autores plantean sus dudas al respecto de cual puede ser el efecto futuro del tratamiento antirretroviral sobre este TA inyectado.

En este mismo año Fontdevila y col.²⁷¹ presentan su experiencia en los primeros 50 pacientes tratados mediante la técnica de obtención de TA mediante cánula roma, centrifugado y posterior inyección. Utilizando un sistema cualitativo de gradación de la afectación, que no había sido validado, valoran los resultados al año de tratamiento respecto al cambio en el grado de afectación. Observan que el tratamiento mejora en todos los casos el grado previo que presentaba el paciente permitiendo dejar libre de atrofia facial al 39% de los varones y al 61% de las mujeres, todas las mujeres pasan al grado mínimo, mientras que ningún paciente, ni varón ni mujer, presenta tras el tratamiento el grado máximo de afectación. No observan complicaciones destacables y tampoco reabsorción del TA implantado. Concluyen que el tratamiento parece ser más efectivo en mujeres y más duradero de lo que se suponía previamente.

Guaraldi y col.²⁷² presentan en el 2.004 un estudio prospectivo para determinar la eficacia objetiva y la permanencia de los injertos de TA en AF en pacientes VIH+. Analizan los resultados en 57 pacientes con al menos 6 meses de seguimiento y un máximo de 36 meses, registrando de forma subjetiva la satisfacción con el resultado estético

mediante una escala analógica visual y de forma objetiva la eficacia y la permanencia mediante ultrasonidos. Los pacientes fueron divididos en subgrupos según el tiempo transcurrido tras la intervención. En un 72% de los casos obtienen el TA del abdomen y en un 15% de la giba dorsocervical. Sus resultados muestran una mejoría de la escala analógica visual en todos los rangos de tiempo postoperatorio y el análisis estadístico no mostró diferencia entre ellos. El estudio por ultrasonidos mostró un incremento del grosor de la mejilla en todos los grupos y no se halló diferencia estadística entre los distintos grupos, lo que muestra que el trasplante de TA es efectivo y permanente a lo largo del tiempo para la corrección de la AF en pacientes HIV+. También Guaraldi y col. realizan un estudio prospectivo comparativo en 59 pacientes entre el tratamiento con transferencia de TA autólogo, ácido poliláctico y gel de poliacrilamida²⁷³. El método de valoración de los resultados fue como en el anterior estudio una escala analógica visual para la valoración subjetiva y los ultrasonidos para medidas objetivas del grosor de la mejilla. A las 24 semanas no encuentran diferencias entre los tres grupos de tratamientos en cuanto a satisfacción con el resultado y el grosor medio obtenido en las mejillas, aunque los autores comentan la necesidad de determinar cuál puede ser mejor en términos de permanencia. En ninguno de los dos estudios detallan la técnica utilizada para la transferencia de TA.

El trabajo más reciente es el de Burnouf y col.²⁷⁴ con 33 pacientes en el que la valoración de la mejoría de los pacientes tras el tratamiento se realizó mediante el consenso de 3 médicos especialistas no vinculados al estudio. El 36% de sus pacientes mejoraron en su AF según los 3 evaluadores y los factores relacionados significativamente con esta mejoría fueron la cantidad de grasa inyectada y los niveles bajos de triglicéridos en sangre previamente a la cirugía. Un 56% de los pacientes mejoraron sólo para 2 de los evaluadores y un 25% para uno solo de los evaluadores. Encuestados los pacientes respecto a la satisfacción con el tratamiento, un 43% se mostró muy satisfecho, un 50% parcialmente satisfecho y un 81% refirieron tener una mejor calidad de vida.

Encontramos referencias al respecto del uso puntual de esta técnica en pacientes VIH+ en Internet, como por ejemplo la referencia de que en los Estados Unidos diversos cirujanos la realizan simultáneamente con el tratamiento de liposucción de las zonas con acúmulos²⁷⁵.

b) Referencias negativas respecto a la efectividad de los injertos de tejido adiposo en atrofia facial.

A pesar de los trabajos mencionados en el anterior apartado que muestran óptimos resultados en estos pacientes con la inyección de TA, existen numerosas opiniones contrarias a este enfoque terapéutico aunque no existe ningún estudio con métodos objetivos con resultados que evidencien la ineficacia de los injertos de TA en AF en pacientes VIH+. Muchas de estas opiniones no se encuentran plasmadas en trabajos publicados en publicaciones científicas especializadas, teniendo conocimiento de ellas a través de foros de pacientes y expertos en Internet, pacientes que acuden a la consulta y que refieren haber sido informados en este sentido por expertos, y a través de otros profesionales que tratan habitualmente a estos pacientes y que han recibido esta información por muy distintas vías. Un aspecto común de todas las publicaciones consultadas que expresan su desacuerdo con el uso de los injertos de TA es que en muchas ocasiones los propios autores no tienen experiencia en el procedimiento y si la tienen no documentan sus datos con un estudio debidamente estructurado, basando sus opiniones en impresiones personales.

Arévalo y Del Pino afirman que la viabilidad del injerto es de un 70% en menos de 6 meses siendo necesarias a su parecer unas 6-8 sesiones para conseguir un resultado aceptable además de no poder aplicarse a todos los pacientes VIH+ que consultan por la falta de TA subcutáneo en muchos de ellos. No aportan ningún estudio en el que basen sus afirmaciones ni experiencia personal²⁰⁵.

Para Valantin y col.¹⁷² los injertos de TA no son útiles para el tratamiento de estos pacientes pues para ellos la permanencia del TA implantado es impredecible y la técnica resulta demasiado compleja con una prolongada hospitalización y la necesidad de anestesia general. No aportan experiencia personal al respecto ni tampoco referencian sus afirmaciones sobre estudios en pacientes sanos o VIH+. En el protocolo realizado por el Centre for Research and Study into Tropical Pathology and AIDS para evaluar el efecto y tolerancia de las inyecciones a nivel yugal y temporal de ácido poliláctico (Newfill[®]), los autores hacen mención a los injertos de TA autólogo en la justificación de su estudio²⁷⁶. Dicen que se trata de una técnica excesivamente invasiva y que requiere de anestesia general, desapareciendo el TA implantado con “la misma energía” con la que se desarrolló la AF. También mencionan como un limitante a la técnica la imposibilidad de obtener TA

en todos los pacientes. No apoyan ninguna de sus afirmaciones en estudios propios o referencias bibliográficas.

Moyle¹⁰⁸ afirma en su revisión sobre tratamientos quirúrgicos de la AF que la transferencia de grasa es un planteamiento demasiado costoso y problemático, pues muchos pacientes no disponen de grasa en ninguna localización y si el proceso que ha llevado a la pérdida de TA continúa la grasa transferida desaparecerá. Asegura que pueden presentar abultamientos poco estéticos pero no apoya con estudios o referencias ninguna de estas afirmaciones. Desde un foro para pacientes en Internet²⁷⁷ situado en posiciones avanzadas en los buscadores terminológicos al introducir el criterio de búsqueda “lipodystrophy” o “facial atrophy”, el mismo autor recomienda que se utilicen materiales sintéticos como Newfill® o Bioalcamid®, pues afirma que el tratamiento con TA provoca abultamientos, desaparece con rapidez y tiene un coste demasiado elevado.

Talmor y col.⁹¹ piensan que el uso del injerto de TA está limitado por la dificultosa obtención en estos pacientes al presentar los acúmulos en zonas de TA muy fibroso, donde la extracción de éste debe realizarse mediante ultrasonidos que destruyen el tejido. También creen que el trabajar en distintos campos quirúrgicos y la necesidad de procesar el material constituyen una limitación por la complejidad y el incremento del riesgo de exposición del cirujano. Aportan su experiencia en un número no especificado de pacientes en los que realizan injertos de TA procedente de zonas no hipertróficas presentando todos los casos una pronta reabsorción, aunque comenta la autora que esta no fue tan rápida como inicialmente se imaginaba. Bucky en la discusión al trabajo de Talmor también comenta una decepcionante experiencia en 3 pacientes con el uso de injertos de TA por la técnica de Coleman pero no especifica el tiempo de control ni aporta más datos sobre el método empleado.

James y col. 2002¹⁰⁶ revisan todos los tratamientos propuestos y creen que el TA autólogo no es el material más adecuado en estos pacientes porque, para ellos, muchos pacientes no disponen de depósitos grasos subcutáneos para ser utilizados como zona donante. Consideran además una incongruencia el utilizar el mismo tejido que se está reabsorbiendo pues creen que el TA obtenido para injertar está condenado a su desaparición al igual que el de otras zonas atróficas. No aportan referencias ni experiencia personal a este respecto.

Jones¹⁶⁹ comenta que obtiene unos resultados iniciales satisfactorios en 10 pacientes tratados con los injertos de TA según la técnica de Coleman, pero que no perduraron más de 12 meses, por lo que concluye que esta técnica no es adecuada para el tratamiento de la LA. No especifica los detalles sobre la técnica empleada.

Gooderham y Solish¹⁸², sin experiencia personal con el empleo de TA autólogo, creen que este material no es permanente, que tiene ventajas como su depósito a nivel subdérmico y la ausencia de reacciones de hipersensibilidad, pero la falta de material suficiente en las zonas dadoras y su reabsorción impredecible son para ellos las principales desventajas.

Burgess y Quiroga¹⁵⁷ también opinan que el uso del TA como material de relleno en estos pacientes se debe desestimar por presentar una reabsorción de un 50% a los 6 meses del implante y por la insuficiente disponibilidad de este material en estos pacientes.

Môle²⁰⁹ comenta que los casos que ha tratado con injerto de TA autólogo (no comenta el número) no han tenido un resultado satisfactorio. Un motivo serían las dificultades en obtener el suficiente TA necesario en estos pacientes, lo que condicionaría un mayor sangrado y un mayor traumatismo del TA obtenido. El segundo motivo, para justificar el fracaso en pacientes con lipohipertrofia y que sí presentan suficiente TA para el injerto, sería que se trata de una grasa con un metabolismo alterado, aplicada sobre un lecho en mal estado. Por ello refiere que estos pacientes necesitan repetir el procedimiento de 2 a 4 ocasiones con el consiguiente agotamiento del paciente por la “mediocridad” y agresividad del procedimiento.

Treacy y Goldberg¹⁸⁸ opinan que la infiltración de TA es el único método existente que puede restaurar el TA en las zonas con LA pero creen que este método es deficiente por la limitada disponibilidad de zonas donantes de TA y por el hecho que el TA transferido será reabsorbido por el proceso de LA.

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

No resulta difícil imaginar que una enfermedad que altera de forma tan dramática la imagen corporal tenga repercusiones extraordinarias sobre la vida personal, laboral y social de quien la sufre^{75,82}. También tiene repercusiones a nivel de la Salud Pública y esto lo demuestra el interés de distintos sistemas sanitarios en el mundo occidental por encontrar una solución. En el caso de los estamentos encargados de la Salud Pública, la máxima preocupación se ha centrado en determinar la seguridad de los tratamientos existentes y el coste o modo de financiación de los mismos.

El miedo a desarrollar LD lleva a muchos pacientes a negarse a iniciar el tratamiento antirretroviral o a suspenderlo después de iniciado. La descripción del síndrome de LD y la constatación de sus repercusiones han llevado en todo el mundo a la recomendación de retardar el inicio del tratamiento antirretroviral y han introducido cambios en los patrones de prescripción. Actualmente todos los ensayos clínicos con fármacos nuevos incluyen entre los parámetros de evaluación el riesgo de desarrollar LD, en estudios en los que se exige un mínimo de 96 semanas de seguimiento.

Por tanto, ante la ausencia de una terapia específica y efectiva para el tratamiento de la AF, el poder contar con una técnica de relleno subcutáneo capaz de minimizar su impacto puede ayudar a mejorar la calidad de vida^{129,278} y a evitar problemas de adherencia de los pacientes a los regímenes terapéuticos. Los problemas observados a lo largo del tiempo con el uso de los materiales de relleno de origen sintético (granulomas, extrusión, infección, endurecimiento, etc.) han hecho que la preferencia de uso de un material de origen autólogo respecto a un material sintético sea de común consenso en todo el mundo en el ámbito de la Cirugía Plástica. Estos motivos también nos hicieron decantar por investigar con el empleo de un material autólogo. Seleccionamos los injertos de TA autólogo como la técnica a estudiar para resolver este problema dado que parecería más adecuado reponer un tejido con el mismo tejido, del mismo modo que se realiza en otros campos de la Cirugía Plástica, como por ejemplo en el tratamiento de los quemados donde se repone la piel perdida con injertos de piel, o en defectos del soporte osteocartilaginoso de la pirámide nasal con injertos óseos o cartilagosos.

Atendiéndonos al carácter crónico e irreversible de la AF, según los conocimientos que tenemos hasta la fecha, el método seleccionado para tratarla debería permitir obtener

unos resultados duraderos y estables en el tiempo. Los injertos de TA podrían cumplir estos requisitos, pero dado que a día de hoy sigue viva la discusión sobre la permanencia de los injertos de TA, se incluyó en el estudio un período de control largo, de 12 meses, con controles intermedios para poder observar la tendencia evolutiva. Pero para poder valorar la eficacia del tratamiento propuesto no contábamos con métodos específicos y validados de medición de AF ni de la LA en el área facial¹⁷. Por este motivo se validó un método de gradación de la afectación que nos permitiera cuantificar la mejoría de los pacientes tras el tratamiento y su evolución en el tiempo.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1. HIPÓTESIS.

Es necesario un tratamiento para este trastorno que sea efectivo, inocuo para el paciente y de resultados duraderos. Una vez analizada la bibliografía existente y valorado el estado actual del problema, podemos concluir que no existe un tratamiento estandarizado para la atrofia facial asociada al VIH, así como tampoco existe consenso respecto a la eficacia de los diferentes materiales implantables.

El tejido adiposo es un material autólogo que reúne muchas de las características del material de relleno ideal: es biocompatible, estable, con una textura similar a los tejidos sanos y es económicamente asequible.

Por todo ello planteamos la siguiente hipótesis de trabajo: ***la inyección de tejido adiposo autólogo puede corregir los signos de atrofia facial de los pacientes afectados de Lipodistrofia asociada al VIH, de una forma efectiva, inocua y duradera.***

4.2. OBJETIVOS.

Con el fin de verificar esta hipótesis, se planifica este trabajo, con los siguientes objetivos:

1. Validar un sistema de clasificación del grado de afectación por la AF.
2. Estandarizar los procedimientos de obtención e implantación del tejido adiposo.
3. Determinar la efectividad de la inyección de TA autólogo como tratamiento de la AF asociada a infección por VIH a los 12 meses del tratamiento.
4. Establecer los factores basales implicados en la consecución o no de los objetivos de la intervención.
5. Determinar la seguridad del tratamiento con inyección de TA autólogo y las complicaciones asociadas al mismo y su posible tratamiento.
6. Comparar el coste directo de la inyección de tejido adiposo con el de la inyección de otros materiales.

5. PACIENTES Y MÉTODOS

5.1. VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE VALORACIÓN DEL GRADO DE ATROFIA FACIAL.

El método de gradación a validar se basó en el propuesto por Fontdevila y col. en el año 2003⁸⁴. Consta de cuatro grados y se basa en referencias anatómicas faciales. Se añadió un grado basal o de normalidad denominado Grado 0 (Figura 9), en el que el paciente presenta convexidad más o menos marcada del relieve malar. En el grado menor de afectación o Grado 1 (Figura 10) se presenta una pérdida del relieve malar por el adelgazamiento del TA subcutáneo. En el Grado 2 (Figura 11) se produce un hundimiento de la piel de la mejilla por debajo del relieve malar mientras que en el Grado 3 (Figura 12), el de mayor afectación, se presenta una esqueletización facial haciéndose evidente la musculatura superficial de la mímica.

5.1.1. Diseño.

Estudio de la concordancia entre observadores independientes sobre la clasificación de la AF en 4 categorías a partir de fotografías.

5.1.2 Aspectos éticos.

Todos los sujetos de estudio firmaron el documento de consentimiento informado autorizando la utilización de los registros iconográficos, haciéndolo constar así en el apartado correspondiente a la utilización de material fotográfico con fines científicos o docentes.

5.1.3. Tamaño muestral.

Los registros fotográficos, seleccionados de forma aleatoria, del aspecto facial de 110 personas fueron utilizados para su valoración por 9 observadores de forma independiente. 90 correspondían a pacientes VIH+ controlados por el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic de Barcelona, con o sin el diagnóstico de LD con AF, que habían sido remitidos por distintos motivos al Servicio de Cirugía Plástica del mismo centro. Los 20 sujetos restantes correspondieron a voluntarios sanos que accedieron a participar en el estudio.

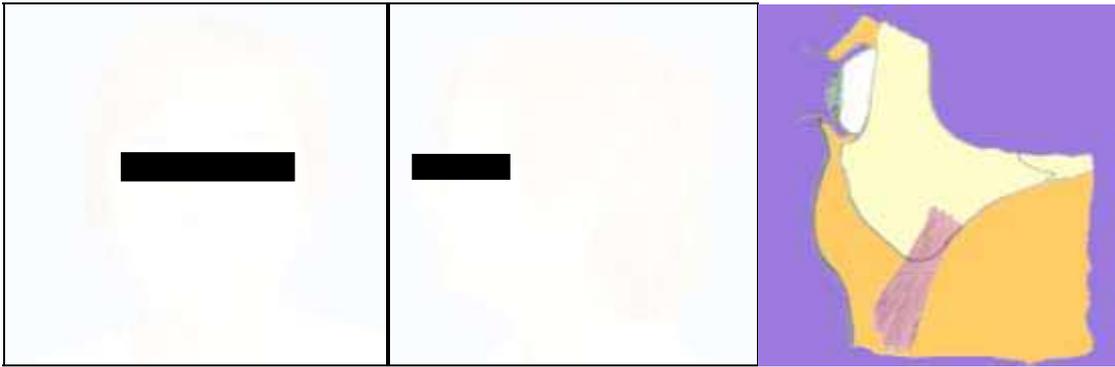


Figura 9. Grado 0 o normal. El esquema de la derecha representa una visión lateral del área malar y orbitaria y su relación con la musculatura irrisoria. Se observa en este grado la convexidad de las partes blandas de la cara en esta zona anatómica.

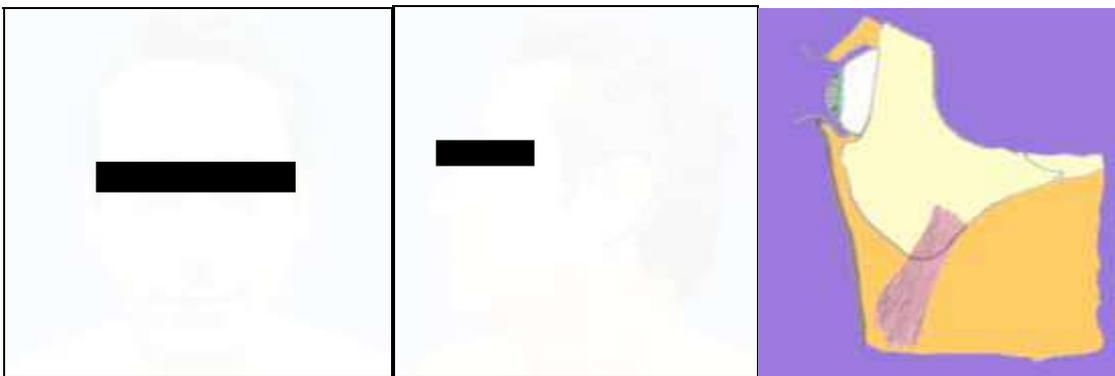


Figura 10. Grado 1. Aplanamiento del relieve malar sin hundimientos.

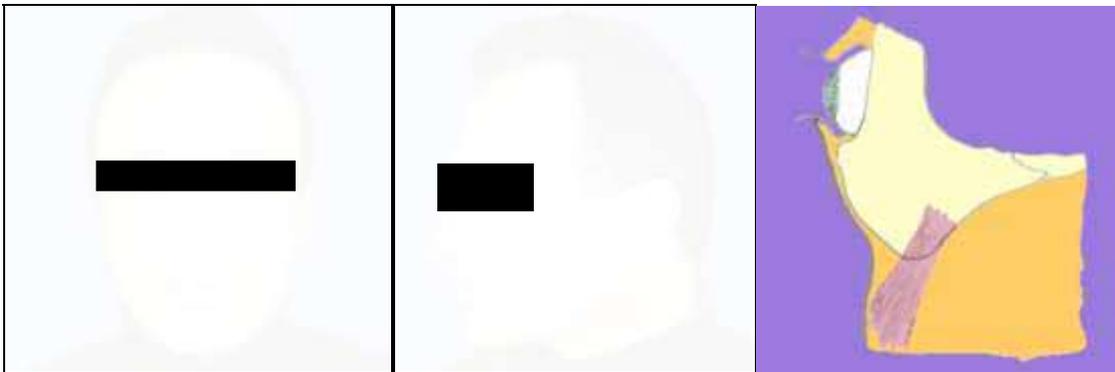


Figura 11. Grado 2. Hundimiento de la piel por debajo del relieve óseo malar formando una oquedad en la cara.

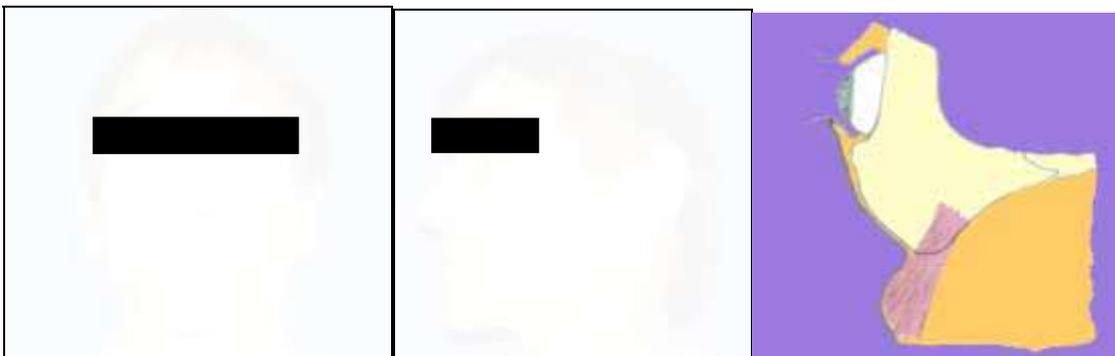


Figura 12. Grado 3. Hundimiento de la piel por debajo del relieve óseo malar y entre la musculatura irrisoria dando un aspecto esquelético a la cara.

5.1.4. Metodología.

Se obtuvieron registros fotográficos de la región facial en proyección de frente simple, frente sonriendo, oblicuas bilaterales, laterales y proyección superior (Figura 13). Las fotografías se registraron mediante cámara digital (Sony Cybershot DSC-P10, 5.0 mega píxeles) con un fondo de contraste oscuro a una distancia de 90 cm. Las fotografías fueron clasificadas, introduciéndolas en un fichero electrónico para cada sujeto. Los ficheros fueron posteriormente aleatorizados, otorgándoles un número del 1 al 110.

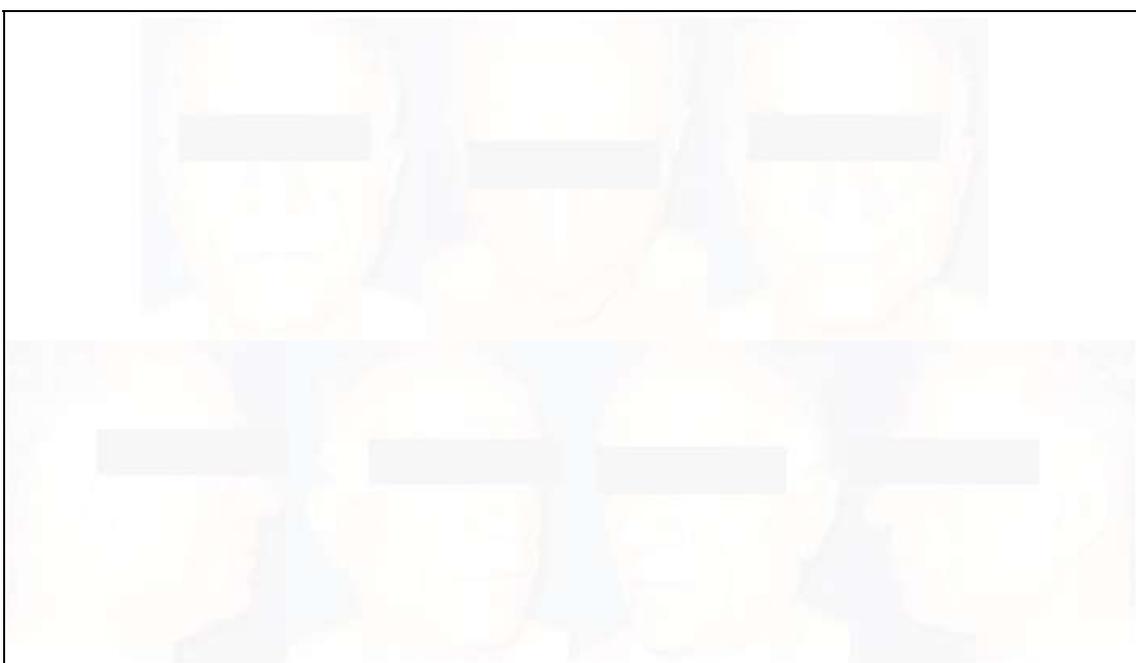


Figura 13. Ejemplo de las proyecciones empleadas en el registro fotográfico de los pacientes. De izquierda a derecha y de arriba abajo, proyección frontal, superior, frontal sonriendo, lateral derecha, oblicua derecha, oblicua izquierda, lateral izquierda.

Los observadores recibieron formación por parte del investigador que propone el método a estudio, en forma de presentación en diapositivas en la que se introdujo la clasificación propuesta, comentando las bases de la misma con ejemplos de sujetos distintos a los que serían objeto de valoración. A cada uno se le entregó un cederrón conteniendo la presentación en diapositivas utilizada para la tutoría, un fichero con los registros fotográficos de los 110 sujetos de estudio y una tabla donde introducir los resultados de las valoraciones. Se requirió a los participantes que previamente realizaran una vista previa a todas las fotografías antes de iniciar las valoraciones individuales para

tener una perspectiva global, permitiéndoles consultar la documentación recibida para su formación.

En caso de asimetría se acordó consignar el mayor grado de afectación observado.

5.1.5 Métodos estadísticos.

El nivel de concordancia entre los 9 observadores se midió para cada categoría por separado (Grados 0, 1, 2 y 3). El estadístico utilizado fue el coeficiente KAPPA: cuanto más próximo a 1 más concordancia habría, cuanto más tendiera al valor 0 menos concordancia. Los valores simétricos negativos indicarían el grado de discordancia.

El software estadístico empleado para estas aplicaciones fue el STATA (Statistical Software Release 8.1. Stata Corporation 2003. College Station, TX, USA).

5.2. DETERMINACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS INJERTOS DE TEJIDO ADIPOSEO EN EL TRATAMIENTO DE LA ATROFIA FACIAL.

5.2.1 Diseño.

Estudio prospectivo de intervención para evaluar el efecto del injerto de TA autólogo en el tratamiento de la AF. Se registró el estado previo de AF del paciente y el estado tras el tratamiento mediante la escala de clasificación propuesta así como las distintas variables de la técnica e incidencias presentadas durante el tiempo de observación.

5.2.2 Aspectos éticos.

- Aprobación comité ético:

El Comité Ético del Hospital Clínic de Barcelona autorizó el Proyecto de Investigación sobre los objetivos y contenidos del presente estudio.

- Consentimiento informado específico y personalizado.

Todos los pacientes incluidos en este estudio firmaron un documento de Consentimiento Informado adaptado al modelo propuesto por la Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética y elaborado especialmente para informar sobre el procedimiento de obtención e implante de TA. Este documento incluye la autorización del paciente para la obtención y utilización de las imágenes con fines médicos, científicos o educativos sin ser revelada en ningún caso su identidad.

5.2.3 Pacientes.

- Tamaño muestral.

El estudio se planteó como un estudio piloto. Para ello, se decidió incluir los primeros 50 pacientes consecutivos tributarios de tratamiento con injertos de TA.

- Criterios de inclusión.

- 1) Pacientes VIH+ controlados por el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic de Barcelona con:
 - a. Criterios clínicos de atrofia facial: Pérdida del relieve malar, con o sin hundimiento a nivel de las mejillas, referida por el paciente y confirmada por el médico que realiza su seguimiento y tratamiento de la enfermedad de base, sin cambios aparentes en los últimos 6 meses.
 - b. Suficiente TA subcutáneo en cualquier otra localización corporal: se valoró por un cirujano plástico mediante exploración física.
 - c. Situación clínica estable y ausencia de necesidad de cambio de tratamiento antirretroviral.
 - d. Valoración positiva de su estudio preoperatorio tanto quirúrgico como anestésico.
- 2) Edad >18 años

- Criterios de exclusión.

- 1) Pacientes con enfermedad sintomática.
- 2) Pacientes con cualquier otra afección por la cual esté en fase aguda de tratamiento.
- 3) Pacientes que hayan sido tratados de la atrofia facial previamente mediante cualquier técnica.
- 4) Pacientes sin acúmulos grasos en la exploración física previa.
- 5) Viaje o imposibilidad para garantizar los controles en los 12 meses posteriores al tratamiento.
- 6) Pacientes de los que se espere un mal cumplimiento de las indicaciones o controles.
- 7) Mujeres embarazadas o en lactancia.
- 8) Contraindicación por razón de los antecedentes, enfermedades de base o incidencias halladas en el estudio preoperatorio para practicar cualquier procedimiento quirúrgico de carácter electivo como el propuesto.
- 9) Pacientes con alteraciones psicológicas que alteren la percepción de la imagen corporal o que presenten expectativas irreales al respecto de los resultados obtenibles.

5.2.4 Variables y seguimiento.**- Antecedentes personales y variables antropométricas.**

- *Edad*: en años

- *Peso*: medido mediante balanza romana en kg, aproximando al 0.1 kg.

- *Altura*: medida mediante tallímetro en metros, aproximando al 0.005 m más cercano.

- *Índice de masa corporal*: expresado en kg/m^2 .

- *Variaciones ponderales*: Se consideró valorable toda variación respecto al peso preoperatorio mayor o menor a $1 \text{ kg}/\text{m}^2$ respecto al IMC inicial como incremento o disminución del peso corporal respectivamente. Se registraron a los 3, 6, y 12 meses del procedimiento.

- Antecedentes patológicos.

- *Tiempo de evolución de la enfermedad:* Tiempo en años transcurrido desde el momento del diagnóstico de la infección por el VIH hasta el momento del tratamiento.

- *Tiempo de evolución del trastorno de lipodistrofia:* Tiempo en meses transcurrido desde el momento en que el paciente identifica el primer signo físico asociado al Síndrome de Lipodistrofia hasta el momento de la intervención.

- *Patologías previas al tratamiento:* Se cuestionó a los pacientes por la presencia de hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia, coinfección con Hepatitis B o C, infecciones oportunistas previas, tabaquismo, alcoholismo, depresión y ansiedad, y se registró cualquier otro antecedente que pudiera ser de interés.

- *Tratamiento farmacológico:* Se registraron aquellos fármacos que no forman parte del tratamiento antirretroviral y que el paciente tomaba en el momento del tratamiento.

- Variables relacionadas con la AF.

- *Grado de atrofia previo al tratamiento:* Se valoró en base a la clasificación descrita en la primera visita del paciente por parte del investigador que realiza el tratamiento. Se obtuvieron fotografías previas al tratamiento de la región facial en proyección de frente simple, frente sonriendo, oblicuas bilaterales, laterales y superiores, para documentar esta observación. Las fotografías se registraron mediante cámara digital (Sony Cybershot DSC-P10, 5.0 mega píxeles) con un fondo de contraste oscuro a una distancia de 90 cm.

En caso de asimetría se consignó el grado de mayor afectación.

- *Asimetría previa al tratamiento:* Fue valorada por parte del investigador que realizó el tratamiento en la primera visita del paciente.

- *Grado de atrofia postoperatoria:* Se valoró por parte del investigador que realizó el tratamiento a los 3, 6, y 12 meses en base a la clasificación descrita y registraron fotográficamente en las mismas proyecciones ya mencionadas. Se obvió su valoración en el primer mes postoperatorio por considerar que podría existir una distorsión por la existencia de tumefacción postoperatoria. En caso de asimetría se consignó el grado de

afectación más elevado. Con la intención de diferenciar la repercusión de los distintos factores analizados en la trascendencia de la AF que presentan los pacientes se consideró al G1 de afectación como **“atrofia no patológica”**, pues es compatible con la normalidad al no ser los cambios específicos de la AF relacionad con el VIH+, dado que no es infrecuente que estos signos los presenten personas no infectadas por el VIH con determinadas morfologías faciales. De hecho, algunos estudios y protocolos de tratamiento han desestimado este grupo de pacientes por considerarlos dentro de los márgenes de la normalidad^{168,182}. A los G2 o G3 se les consideró en conjunto como **“atrofia patológica”**, pues suponen una seria alteración del aspecto facial muy propio de la LD, constituyendo un estigma de la infección por VIH. Esta división descartando los grados muy leves permite reducir el sesgo que puede producir la subjetividad de las valoraciones ante los cambios sutiles, como ya hiciera Lichtenstein y col.⁴⁷ para intentar determinar los factores que influyen en la prevalencia de la LD en una determinada población.

- *Mejoría en el grado de afectación:* La definimos como el paso del paciente de un grado de afectación mayor a uno de menor tras el tratamiento quirúrgico. Se registró a los 3, 6 y 12 meses.

- Variables relacionadas con el tratamiento quirúrgico.

- *Área de obtención del tejido adiposo para implante:* Con el fin de proporcionar una homogeneidad a las observaciones se delimitaron las siguientes áreas anatómicas, 1) cervicodorsal o también denominada giba, 2) mamaria, tanto para varón como para mujer, 3) torácica para el aspecto lateral y dorsal de tórax, 4) abdominal, y 5) pubis.

- *Tipo de anestesia:* General o local con sedación.

- *Volumen total de tejido adiposo obtenido:* Cantidad total de grasa extraída de la zona dadora medida previamente a cualquier otra manipulación.

- *Volumen total de tejido adiposo purificado:* Cantidad total de grasa extraída de la zona dadora tras el proceso de purificación.

- *Volumen de tejido adiposo inyectado en cada lado de la cara:* Se registró el volumen en cc de TA infiltrado en el área centrofacial. Los volúmenes empleados en otras áreas como el margen superior del arco cigomático no se registraron al no ser objeto de estudio esta zona.

- *Volumen total de tejido adiposo purificado inyectado:* Se sumaron los volúmenes inyectados en cada lado de la cara.

- *Complicaciones:* Se valoraron clínicamente y se registraron fotográficamente en las mismas proyecciones ya mencionadas al mes, 3, 6, y 12 meses de la intervención por el propio investigador:

- *Edema:* Tumefacción y endurecimiento difuso de la zona inyectada sin proceso infeccioso subyacente.
- *Equimosis:* Pigmentación azulada de la piel por extravasación sanguínea.
- *Hipocorrección:* Defecto de volumen respecto al objetivo deseado de tal manera que para conseguir un resultado satisfactorio para el médico y el paciente se precisaría de nueva infiltración en ambos lados de la cara. Es independiente del grado de AF. Se valora en posición de reposo y sonriendo.
- *Hipercorrección:* Exceso de volumen respecto al objetivo deseado de tal manera que para conseguir un resultado satisfactorio para el médico y el paciente se precisaría de disminuir la cantidad de TA en ambos lados de la cara. Se valora en posición de reposo y sonriendo. Se diferencia del edema en que los signos inflamatorios, y especialmente el endurecimiento, están ausentes.
- *Nódulos:* Endurecimiento palpable en un área discreta de la zona tratada.
- *Migración del implante:* Desplazamiento del material de la zona donde intraoperatoriamente ha sido emplazado.
- *Irregularidades cutáneas:* Depresiones o sobre elevaciones en el relieve de la zona inyectada. Respecto a la asimetría, las irregularidades se detectan de forma unilateral sin necesidad de comparación con el lado contralateral.
- *Asimetría:* Diferencia de volumen entre ambos lados de la cara. No se consideran las diferencias cualitativas (irregularidades, migración,...), sólo las cuantitativas. Puede existir asimetría entre dos lados de la cara con el mismo grado de AF en los dos lados.
- *Incisión visible:* Lugar de punción del implante identificable a simple vista en la distancia en la que habitualmente se dialoga con el paciente.
- *Infección:* Signos y síntomas inflamatorios en la zona tratada junto con fiebre y alteración de parámetros analíticos indicativos de proceso infeccioso agudo (leucocitosis, aumento de la PCR).

- *Lesión de estructuras nobles faciales:* Lesión en el globo ocular o aparición de ceguera, lesión de la musculatura extraocular, aparato lacrimal, nervio infraorbitario, ramas del nervio facial, conducto parotídeo o glándula parótida.

5.2.5 Preparación preoperatoria

- Estudio preoperatorio.

- 1- Valoración de la idoneidad para el tratamiento:** Todos los pacientes fueron valorados previamente por el médico que trataba habitualmente su enfermedad de base en el Hospital de Día de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic de Barcelona. Este determinó en función de la historia clínica y de su conocimiento del paciente, la idoneidad o no para el tratamiento en función de los criterios establecidos de inclusión, el estado general del paciente en el aspecto clínico y analítico en el momento propuesto de tratamiento y la necesidad de éste según sus condiciones psicológicas y sociales.
- 2- Circuito preoperatorio:** Los pacientes realizaron el circuito común de todos los pacientes quirúrgicos del Hospital Clínic consistente en analítica (hemograma, pruebas de coagulación y bioquímica básica), radiografía de tórax en proyección de frente y perfil, y electrocardiograma. Se prestó una especial atención a la presencia de plaquetopenia o trastornos de coagulación dado que en estos pacientes hay una mayor concurrencia que en la población no VIH+ de hepatopatía asociada de origen viral. Los pacientes con una grave alteración de la hemostasia deben de ser descartados para el procedimiento quirúrgico puesto que se trata de cirugía “cerrada” sin posibilidad de realizar hemostasia de forma directa, en zonas muy vascularizadas como la cara, por lo que hay que evitar el potencial riesgo de sangrado incontrolable. Los estudios realizados fueron revisados por los anestesiólogos antes de la intervención para descartar cualquier contraindicación anestésica para realizar el procedimiento y para planificar el mismo. Especial atención se prestó a aquellos pacientes con acúmulos grasos cervicodorsales pues pueden presentar serios problemas para la intubación como limitación en la extensión del cuello o una excesiva elevación de la base de la lengua (determinada

mediante el Test de Mallanpatti). En estos casos se ha de prever una intubación mediante fibroscopio.

- Recomendaciones preoperatorias.

Los pacientes fueron advertidos de la necesidad de evitar fármacos y especialidades de parafarmacia con propiedades antiagregantes en los 7 días previos al tratamiento así como de advertir de cualquier enfermedad intercurrente en los días previos a la cirugía, especialmente aquellas que pudieran ser susceptibles de tratarse de una infección oportunista.

Se aconsejó a aquellos pacientes con grosores de TA más discretos en las zonas escogidas como donantes que no modificaran su peso, especialmente que no adelgazaran, para evitar que la disminución de TA aumente la proporción de tejido conectivo presente en la zona donante con la consecuente obstrucción de las cánulas de obtención del material.

A los varones se les recomendó rasurar la mejilla para facilitar el cálculo de TA a inyectar y para una mayor higiene quirúrgica de la zona.

- Marcaje de la zona a tratar.

Con la finalidad de tener referencias topográficas de la zona a tratar durante el procedimiento de inyección del TA, se efectúa un marcaje mediante un rotulador indeleble en la superficie de piel a tratar. Se realiza con el paciente en bipedestación o sentado para evitar distorsión que puede producir la hiperextensión de la cabeza en la determinación de la afectación. Los pacientes permanecieron con la cara en reposo, sin sonreír. El marcaje va a consistir en unas curvas de nivel correspondiendo la más externa a la zona menos deprimida del área a infiltrar y la zona más concéntrica la más deprimida. Es importante utilizar en la asepsia quirúrgica un antiséptico acuoso pues uno alcohólico puede borrar este marcaje (Figura 14).

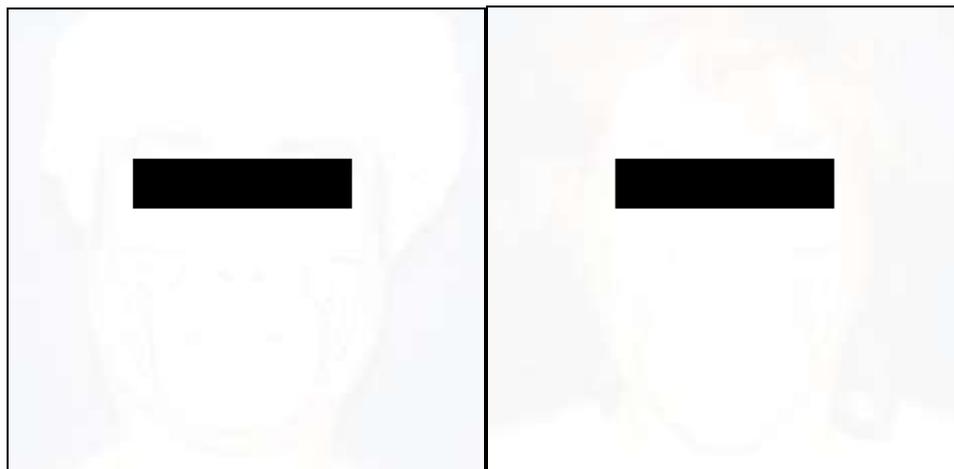


Figura 14. Marcaje del área facial a tratar en forma de curvas de nivel, correspondiéndose las curvas más centrales a las zonas más deprimidas. Izquierda, paciente con un G3 de AF; derecha, paciente con un G2.

- Profilaxis antibiótica.

Todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica al tratarse el TA de un material que recibe una manipulación previa a su implante y por estar desprovisto de vascularización desde el momento del implante hasta su integración en el tejido, lo que aumenta el riesgo de infección. En ningún caso se continuó la profilaxis antibiótica tras el procedimiento quirúrgico.

Se utilizaron dos pautas antibióticas en función de las alergias medicamentosas de los pacientes:

- Pacientes no alérgicos conocidos a penicilinas: Cefazolina 1 g/e.v. durante la inducción anestésica.
- Pacientes alérgicos a las penicilinas: Ciprofloxacino 200 mg/e.v. durante la inducción anestésica.

5.2.6 Técnica anestésica.

Los factores más importantes que determinaron la elección de la técnica anestésica a emplear fueron el estado general del paciente, la localización de las zonas a tratar y la extensión del tratamiento a realizar.

Siempre que en base a los factores anteriormente mencionados fue posible, se priorizó el uso de la anestesia local con ayuda de la sedación farmacológica frente a la anestesia general.

Dada la sensibilidad de la región facial, en donde realizábamos el implante de TA, fue precisa siempre una técnica anestésica que permitiera efectuar el tratamiento con comodidad para el paciente y para el cirujano, por lo que en los casos en los que se optó por la anestesia local se complementó con una sedación. Cuando fue preciso actuar sobre los acúmulos de la región cervicodorsal se prefirió una anestesia general a una sedación profunda dado el peor control de la vía aérea en la posición de decúbito prono. Además, en esta zona la grasa es más trabeculada, por lo que la LCA es más laboriosa que en otras localizaciones y el paciente, bajo una sedación poco profunda, puede percibir la acción del cirujano; por ello se aconseja una anestesia general.

En los casos que procedía realizar una LCA amplia de la zona donante de TA para erradicar el acúmulo o para obtener una cantidad importante de material para el implante, se optó por la anestesia general puesto que la cantidad de anestésico local a infiltrar puede alcanzar niveles tóxicos. Las múltiples punciones en zonas corporales distintas pueden llegar a ser incómodas para el paciente, a la vez que se prolonga el tiempo de intervención y por tanto de sedación.

En los pacientes con acúmulos en la región cervicodorsal, la necesidad de colocar al paciente en decúbito prono una vez realizada la anestesia general presenta inconvenientes. Este es un momento delicado pues existe el riesgo de desintubación accidental o de lesiones de nervios periféricos por elongación. Se debe realizar con sumo cuidado por lo que hay que contar con un tiempo adicional que prolongará la duración de la intervención.

La indicación de cada técnica anestésica se puede resumir de la siguiente manera:

- *Anestesia general*: Se indicó en aquellos pacientes a los que además de obtener el tejido necesario para el implante se precisó de una LCA de zonas extensas y en aquellos con acúmulo cervicodorsal.

- *Anestesia local con sedación*: Se indicó en los casos de precisar una cantidad limitada de TA para implante con zona donante accesible desde la posición de decúbito supino (abdomen, ginecomastia...), sin precisar de un tratamiento extenso de las zonas de acúmulo.

La anestesia general consistió en una premedicació anestésica inmediata, con la administraci3n intravenosa de 1.5 mg de midazolam y 50 mcg de fentanilo, adem1s de la profilaxis de n1useas y v3mitos postoperatorios con la administraci3n de un antiem1tico antagonista de la serotonina como el ondansetr3n 4 mg y un protector g1strico, ranitidina 50 mg, en dosis 1nica. La inducci3n se realiz3 con fentanilo 2 mcg/kg, atropina a dosis de 0.01 mcg/kg y 3 mg/kg de propofol. La relajaci3n muscular para la intubaci3n con tubo anillado del n1mero 8 cuando el paciente precisaba de dec1bito prono, se consigui3 mediante la administraci3n de 0.8 mgrs/kg de rocuronio. El mantenimiento se llev3 a cabo con sevoflurano a una fracci3n inspiratoria de 1.5% manteniendo una concentraci3n alveolar media (CAM) de 0.9; un relaci3n de O₂-aire al 50% junto con dosis fraccionada seg1n requerimientos de fentanilo 1 mcg/kg y rocuronio 0.1 mg/kg.

Por lo que respecta a la t1cnica de anestesia local, se emple3 la t1cnica tumescente con una soluci3n anestésica como la descrita por Klein²²⁸⁻²³⁰, compuesta de suero fisiol3gico con lidoca3na al 0.1% y 10 mEq de bicarbonato, y adrenalina en proporci3n 1:1.000.000. El procedimiento de aplicaci3n consistió en la realizaci3n de un hab3n anestésico con mepivaca3na al 2% en la zona a incidir para introducir la c1nula de infusi3n anestésica, y posteriormente la c1nula de aspiraci3n. En la regi3n facial s3lo aplicamos un hab3n anestésico con mepivaca3na al 2% para la zona de entrada de la c1nula que efect1a la inyecci3n del TA. La infiltraci3n anestésica en el 1rea a tratar podr3a edematizar la zona confundiendo al cirujano respecto al volumen a inyectar. El bloqueo selectivo de los troncos nerviosos sensitivos implicados, especialmente del nervio infraorbitario, implica la infiltraci3n en una de las zonas m1s afectadas por la AF por lo que nos podr3amos encontrar en la misma situaci3n de distorsi3n ya mencionada. Por lo tanto, el papel de la sedaci3n fue fundamental para un procedimiento confortable para el paciente al conseguir un nivel de analgesia adecuado que evita el dolor en la zona a infiltrar no anestesiada.

El agente anestésico de elecci3n para las sedaciones con respiraci3n espont1nea debe tener un comienzo de acci3n r1pido, ser predecible, proporcionar amnesia y analgesia intraoperatoria, buenas condiciones quir1rgicas y una recuperaci3n r1pida y libre de efectos secundarios. El remifentanilo por sus caracter3sticas de r1pido inicio de acci3n, estabilidad hemodin1mica, profunda analgesia intraoperatoria con disminuci3n de la respuesta endocrino-metab3lica al estr1s quir1rgico, con un despertar predecible y agradable, lo

convierte en un fármaco ideal para la sedación y analgesia con respiración espontánea. Las dosis adecuadas para una buena sedación y analgesia son de 0.05 a 0.1 mg/kg por minuto.

Todos los pacientes siguieron el protocolo establecido de analgesia postoperatoria durante 3 días con la administración endovenosa de 30 mg de ketorolaco alternando con 50 mg de tramadol cada 8 horas en el postoperatorio inmediato, pasando a 10 mg de ketorolaco por vía oral en los días posteriores a la intervención.

5.2.7 Obtención del TA a implantar.

- Zona anatómica de obtención.

Los pacientes afectos de LD asociada al VIH además de zonas con LA pueden presentar acúmulos en diversas localizaciones. La obtención del TA por lipectomía cerrada aspirativa (LCA), necesaria para realizar el tratamiento, puede ser también beneficiosa como tratamiento del acúmulo por lo que una vez obtenido el material necesario, se continúa la aspiración de la zona hasta reducir el volumen de TA subcutáneo a unos límites de normalidad.

Nuestro protocolo de elección de la zona donante de TA fue el siguiente por orden de prioridad:

1º) Obtención de zona de acúmulo en el caso de que éste provoque molestias físicas o estéticas al paciente.

Por orden de prioridad, se establecieron las siguientes zonas de obtención:

-1) *Dorsocervical*: Se trata de una zona que en el contexto de la LD provoca molestias y limitación para la extensión del cuello, cervicalgias y especiales limitaciones para vestir (discrepancia entre la talla de cuello y la de perímetro abdominal y torácico, y con las mangas, pues los pacientes presentan atrofia extrema de las extremidades). En el aspecto estético, los pacientes refieren ser cuestionados por otras personas sobre la aparición de una joroba, que a diferencia de los otros acúmulos asociados a la LD no se presenta habitualmente en la población no VIH+ (excepto en patologías muy concretas como la Enfermedad de Madelung u otros trastornos de LD). La ablación por LCA puede resolver

el problema²⁷⁹ aunque el índice de recidiva, muchas veces parcial, parece ser alto, de un 36% a partir de 6 meses del tratamiento²⁸⁰. Un inconveniente a la utilización de esta área puede ser la visibilidad de la cicatriz con el torso desnudo.

-2) *Abdomen*: La grasa subcutánea, a diferencia de la intrabdominal, no provoca especial sintomatología en los pacientes. Sin embargo, el aumento del perímetro abdominal por la suma de los acúmulos intra y extra abdominales limita a los pacientes a la hora de vestir y en su aspecto estético (muchas pacientes refieren ser cuestionadas sobre si están embarazadas). Como zona donante presenta una especial comodidad para la obtención del TA pues se puede realizar todo el tratamiento en decúbito supino sin necesidad de modificar la posición del paciente y la incisión queda oculta a nivel umbilical. Es necesario comentar al paciente que la LCA de la grasa subcutánea abdominal no va a solucionar en su totalidad el problema de aumento de perímetro abdominal al no tratar el componente intrabdominal.

-3) *Mamas*: Ambos sexos pueden presentar acúmulos a nivel de las mamas. En varones la LCA es un tratamiento efectivo de la ginecomastia cuando ésta no ha condicionado una especial redundancia cutánea que obligue a una resección de la misma para lograr un resultado aceptable. Algunos pacientes no presentan un excesivo acúmulo en las mamas pero sí pueden presentar suficiente TA para realizar el tratamiento, en contraste con la severa LA que pueden presentar en otras zonas. En mujeres se puede dar la misma circunstancia, en cambio la LCA puede no proporcionar resultados satisfactorios en el tratamiento de la hipertrofia mamaria al no tratar el componente de redundancia cutánea que puede asociarse. Además, la consecuente reducción de volumen puede empeorar una pseudoptosis o ptosis mamaria preexistente o dar lugar a la aparición de las mismas. Asimismo puede alterar las mamografías. Por ello en mujeres posiblemente esta zona se debe considerar como la última opción. El abordaje desde el aspecto lateral supone una cicatriz más oculta, y al practicarse la incisión sobre una dermis de menor grosor que en zonas más mediales, la cicatriz resultante acostumbra a ser más discreta.

-4) *Tórax dorsal y lateral*: Se trata de una zona de difícil acceso desde el decúbito supino pues, por su localización, los brazos o la mesa quirúrgica pueden obstaculizar la entrada de la cánula de aspiración. Las cicatrices a este nivel acostumbran a ser más visibles que en otras localizaciones corporales. También en esta zona el TA acostumbra a estar muy trabeculado, con un mayor componente fibroso, lo que dificulta su obtención. Además el

tratamiento de los acúmulos en esta zona tiene un efecto discreto en la disminución del perímetro torácico, al cual contribuye no sólo la grasa subcutánea sino también el acúmulo adiposo intratorácico (mediastínico).

-5) *Pubis*: No se trata de una zona implicada frecuentemente y además no condiciona sintomatología ni problemas estéticos al encontrarse habitualmente oculta en la ropa. Cabe citar que se ha sugerido que la grasa de esta zona podía presentar unas características ideales para el injerto por ser más densa y granular que en otras zonas²⁸¹.

2º) Obtención de una zona sin acúmulo pero con suficiente TA disponible.

En determinados casos el paciente no presentaba un acúmulo como tal, es decir, un exceso de TA respecto a la normalidad en una determinada zona corporal, pero dentro de la normalidad sí presentaba un volumen suficiente de TA para el tratamiento. En este supuesto, el orden de preferencia en cuanto al área de obtención fue el siguiente:

-1) *Abdomen*: dada la facilidad de obtención por su localización y por tratarse habitualmente de una grasa poco trabeculada.

-2) *Mamas*: Por localización su obtención es más dificultosa, especialmente cuando se realizan las incisiones de abordaje en el aspecto lateral, más camuflables y estéticas, y se trata de una grasa bastante trabeculada por hallarse entre la glándula mamaria. En cambio, no es necesario realizar ningún cambio de posición en el paciente. En mujeres se debe considerar, por los mismos motivos expuestos anteriormente, como última opción.

-3) *Pubis*: Por localización se trata de una zona fácilmente accesible y no es necesario un cambio de posición pero provoca molestias en forma de edema y hematoma en genitales. El área de obtención es limitada con lo cual puede ser insuficiente el material obtenido, requiriendo de una minuciosa valoración de los requerimientos de TA para el tratamiento. La cicatriz de la incisión queda oculta por la ropa interior y por el vello púbico.

-4) *Torácica lateral y dorsal*: Esta localización precisa de cambio de posición del paciente para un acceso más cómodo y la grasa se encuentra más trabeculada dificultando su obtención. La incisión en la piel de la espalda acostumbra a ser más visible aunque resulta más fácilmente ocultable realizándola en el aspecto lateral del tórax. Por el grosor de la

dermis en esta área, puede resultar dificultosa la valoración del TA disponible, aparentando haber más TA del que realmente hay.

-5) *Cervicodorsal*: Esta localización precisa de cambio de posición del paciente, la grasa se encuentra más trabeculada dificultando su obtención, especialmente cuando la cantidad de TA es escasa. La incisión en la piel de la espalda acostumbra a ser más visible por el grosor de la dermis, resultando difícilmente ocultable cualquier abordaje de esta zona por la ausencia de pliegues anatómicos. Al tratarse de una piel más gruesa, también resulta más dificultosa la valoración del TA disponible en el caso que este sea escaso. Existe la ventaja de que acostumbra a ser un área de acúmulo por lo que es esperable que en situación de escasez de TA subcutáneo se pueda encontrar suficiente TA en esta zona para realizar el tratamiento (Tabla 11).

Tabla 11. Posibles zonas donantes de TA y el orden de preferencia en su elección.

Prioridad de área de obtención	Paciente con acúmulo de TA	Paciente sin acúmulos de TA
1º	Cervicodorsal	Abdomen
2º	Mamas varones	Mamas varones
3º	Abdomen	Pubis
4º	Tórax lateral y dorsal	Tórax lateral y dorsal
5º	Pubis o mama femenina	Cervicodorsal o mama femenina

Por lo que respecta a la proporción de disponibilidad de TA en estas localizaciones, en un estudio realizado en nuestro ámbito en aquellos pacientes que habían consultado para tratamiento de la LA al Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Clínic se observó que, de 137 pacientes visitados desde el año 2001 hasta febrero del 2004, 81 pacientes (59.1 %) presentaban algún acúmulo anómalo de grasa en alguna zona del cuerpo⁸⁶. La distribución por zonas fue de 59 casos (43 %) en región cervicodorsal, también conocida como “giba”, término muy utilizado en la literatura especializada, 63 (46 %) en región torácica posterior o espalda, 42 casos (30.6%) en la región cervicomentoniana o papada, 32 varones (23.3 % del total de pacientes) presentaron ginecomastia, 27 mujeres (19.7 % del total de pacientes) hipertrofia mamaria, 76 casos (55.5 %) aumento del perímetro abdominal y 1 caso (0.7 %) en pubis, aunque esta última zona podría estar infravalorada por tratarse de una localización habitualmente oculta a la exploración a menos que el paciente lo indique.

- Técnica quirúrgica de obtención de TA.

Tras la asepsia y entallaje de la zona elegida como donante, se practicó la infiltración tumescente de la zona a tratar con una solución de suero fisiológico a 4°C con adrenalina en proporción de 1:1.000.000. Si el paciente se trató mediante anestesia local y sedación se empleó la solución anestésica anteriormente descrita. Para ello se utilizó una cánula fina y corta, pero con una longitud suficiente para infiltrar todo el área a tratar desde un único punto de entrada acortando el tiempo del procedimiento. La cánula está provista de múltiples orificios de emergencia de la solución anestésica y es de punta roma para minimizar el traumatismo sobre la zona de obtención, la formación de hematomas y la lesión estructural del tejido a implantar. Puesto que el paciente tratado bajo anestesia local y sedación no se encuentra completamente anestesiado, hay que ser lo menos traumático posible para minimizar las molestias. Es necesario que la cánula sea lo suficientemente rígida para evitar que su delgado calibre facilite que se doble durante su uso, pues esto compromete la precisión de la infiltración y alarga el tiempo del procedimiento. Las cánulas utilizadas fueron el modelo COL-ANES de un diámetro de 16G y 15 cm de longitud (Byron Medical Inc. 602 West Rillito St., Tucson, Arizona, E.U.A) (Figura 15). La técnica de infiltración tumescente empleada es la misma utilizada habitualmente para los procedimientos de LCA, buscando una proporción 1:1 entre el volumen infiltrado y el que se pretende extraer. Tras la infiltración se mantuvo un margen de 10 minutos antes de iniciar la aspiración para permitir la acción vasoconstrictora de la adrenalina y del frío, y el de la anestesia local en el caso de optar por ella.



Figura 15. Cánula COL-ANES de 16 G y 15 cm. de longitud. Conexión Luer-lok y punta roma con múltiples pequeños orificios para la irrigación (detalle de la misma en el recuadro inferior).

El TA para el implante se obtuvo mediante LCA con una cánula COL-ASP15 (Byron Medical Inc. 602 West Rillito St., Tucson, Arizona, E.U.A) de 12 G de diámetro y 15 cm de longitud, provista de una punta en forma de asa que a la vez que aspira realiza un curetaje obteniendo pequeños fragmentos en forma de cilindros de TA. La cánula se conecta a la jeringa que proporciona la presión negativa para la aspiración a través de una conexión del tipo Luer-lock (Figura 16).



Figura 16. Cánula COL-ASP15 de 12 G y 15 cm. Conexión Luer-loc y punta roma en forma de asa (detalle de la misma en el recuadro).

Las jeringas tienen una capacidad de 10 cc y están provistas de conexión Luer-lock (B9604, Becton Dickinson & Co, Franklin Lakes, NJ, E.U.A) (Figura 17). Se realiza el vacío manteniendo el émbolo de la jeringa traccionado mientras la cánula permanece dentro del tejido celular subcutáneo para que no haya pérdida de la presión de vacío. Seleccionamos este volumen de jeringa por su manejabilidad y por proporcionar una presión de vacío suficiente para obtener el TA y no deteriorarlo en exceso como lo podrían hacer jeringas de mayor capacidad²⁸². Las jeringas poseen un terminal de conexión tipo “Luer-lock” con el fin de encajar de forma estanca con la cánula de extracción. En el proceso de obtención de los injertos de grasa se vuelve imprescindible el cierre estanco del conjunto de jeringa-cánula para lograr una aspiración constante, uniforme y cómoda, pues de esta manera no habrá pérdidas de presión de vacío, y a su vez, su firme encaje permite realizar el movimiento de pistón del conjunto jeringa-cánula sin que ocurran desconexiones, como sucede en las conexiones clásicas de tipo cono.



Figura 17. Jeringa para aspiración del TA, de 10cc con conexión Luer-loc.

La presión de aspiración se obtuvo bloqueando manualmente el embolo de la jeringa, inicialmente con la presión de aspiración que proporciona la cánula introducida en la zona donante con la jeringa bloqueada a unos 3 cc para evitar una excesiva lesión del tejido a implantar. A medida que se va aspirando material, se va completado la aspiración hasta 10 cc.

La aspiración se realizó en múltiples planos y en abanico (Figura 18) para obtener TA poco alterado por el procedimiento y para evitar secuelas en forma de irregularidades cutáneas de la zona tratada. Los márgenes de ésta fueron difuminados con el fin de evitar la aparición de depresiones o irregularidades en el grosor del TA provocado por centrarse en la obtención a partir de la zona delimitada de acúmulo, al igual que en la LCA en los casos de tratamiento de acúmulos adiposos inestéticos. La incisión se cierra mediante puntos simples de nylon de 4-0.



Figura 18. Extracción del material en forma de abanico con el fin de obtener TA poco alterado por el procedimiento y evitar la formación de depresiones en la piel.

Dado que no hay recomendaciones estandarizadas al respecto, la cantidad de material a obtener se estimó de forma empírica, según las previsiones de TA necesario para ser implantado según el grado de atrofia del paciente.

El extremo de la jeringa que contiene el TA obtenido para el implante se cierra con un taponamiento para el extremo de las jeringas de 10 cc COL-LLCAP (Byron Medical Inc. 602 West Rillito St., Tucson, Arizona, E.U.A) (Figura 19) para evitar pérdidas de material durante el procesamiento del producto así como para evitar pérdidas indeseadas de los fluidos que esta contiene durante todo el procedimiento.



Figura 19. Taponamiento COL-LLCAP (círculo rojo) para el extremo de la jeringa de obtención de TA. Evita fugas de líquido en la conexión de la jeringa durante su procesamiento.

Una vez taponadas las jeringas se depositan en una gradilla para soporte de jeringas (COL-RACK, Byron Medical Inc. 602 West Rillito St., Tucson, Arizona, E.U.A) (Figura 20) Se trata de una gradilla esterilizable que permite sostener jeringuillas de 1 cc y 10 cc, de 6 filas y 8 columnas, manteniéndolas erguidas, evitando así que se derrame su contenido y facilitando la gestión de las jeringuillas en la planificación cuantitativa de la infiltración. Colocadas de esta forma se realiza una primera decantación por gravedad del material.



Figura 20. La gradilla permite mantener las jeringas erguidas evitando que se derrame el contenido.

5.2.8 Procesamiento del TA a implantar.

Tiene como objetivo eliminar el suero, hematíes y triglicéridos libres que pueden interferir con la correcta determinación del volumen a inyectar al añadir un volumen no útil al material de inyección, y con la integración de la grasa en el tejido en el que se implanta. El material obtenido se purificó mediante un procedimiento de centrifugado de la jeringa sin émbolo durante 3 minutos a 3.000 rpm (Centrifuga Medilite, modelo 2581, Byron Medical Inc. 602 West Rillito St., Tucson, Arizona, E.U.A). Esta centrífuga está provista de un rotor con una inclinación respecto al eje central de 45° y seis orificios para la colocación de los receptáculos para las jeringas. Para evitar accidentes el cierre es estanco y un indicador luminoso informa del estado de actividad del rotor. El rotor y los receptáculos para las jeringas son esterilizables para garantizar un circuito completamente estéril. Tras el

centrifugado obtuvimos jeringas con el contenido diferenciado en tres estratos, uno superior de consistencia oleosa donde se localizan los triglicéridos libres fruto de la lisis celular, un estrato medio conteniendo el TA y restos de tejido conectivo, y un estrato inferior de características líquidas que contiene solución tumescente junto con restos hemáticos (Figura 21).



Figura 21: Centrífuga Medilite 2581 para el decantado del material obtenido por aspiración. La flecha gruesa indica el rotor y la flecha delgada los cilindros donde se depositan las jeringuillas.

Retirando el tapón inferior de las jeringas el estrato líquido se vació. Seguidamente se invirtieron las jeringas, y colocando un dedo en la abertura superior de la jeringa decantamos el aceite del estrato superior con la seguridad que en el caso de desplazarse el estrato gelatinoso que contenía el TA este quedaría en la jeringa bloqueado por el dedo (Figura 22).

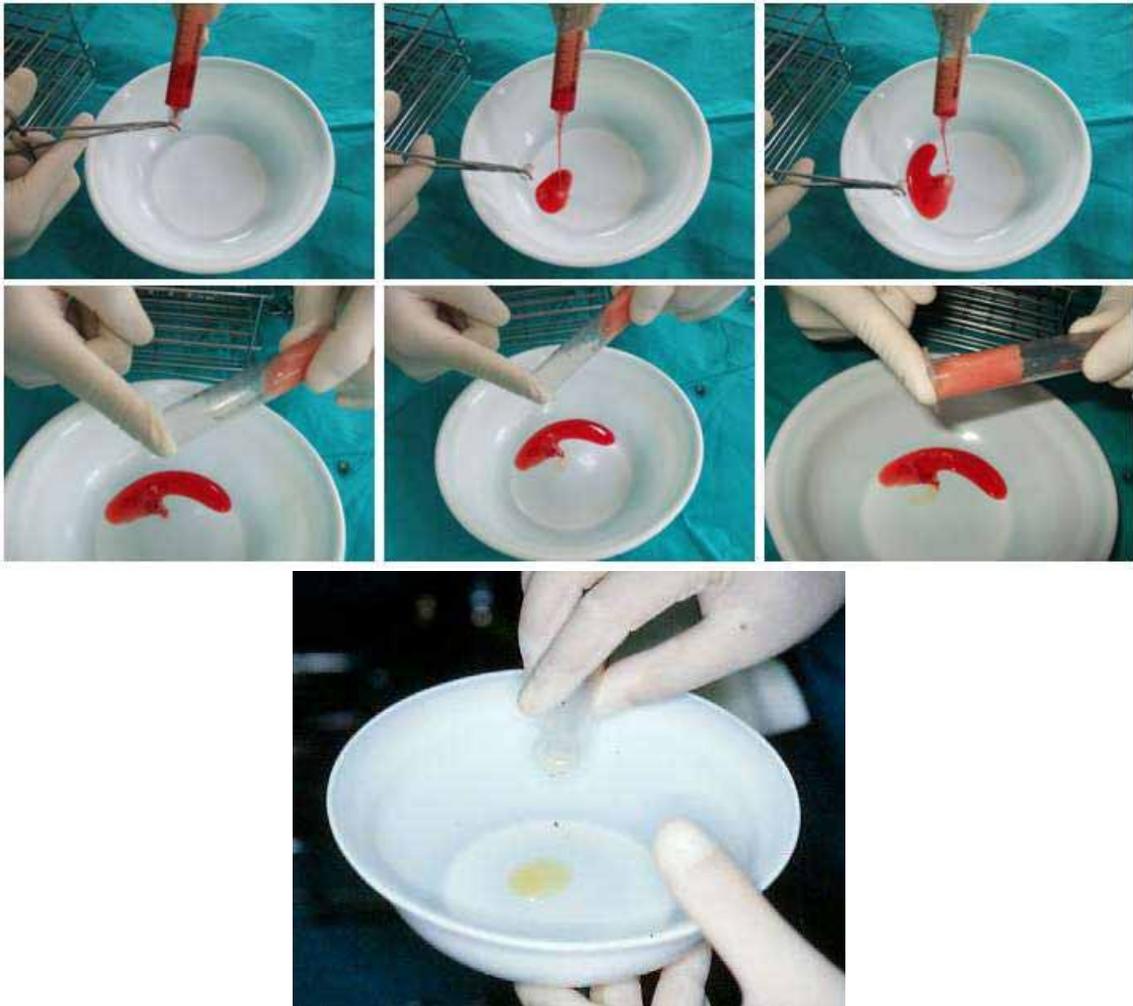


Figura 22. De izquierda a derecha y de arriba abajo, las viñetas muestran el proceso de extracción de los materiales no deseados para el implante (estrato serohemático y el estrato oleoso) que el proceso de centrifugación nos decanta. Mediante la retirada del taponamiento de la jeringa ya centrifugada el estrato serohemático drena espontáneamente. Seguidamente, inclinamos cuidadosamente la jeringa hacia su apertura posterior para extraer el aceite, colocando el dedo en esta, para evitar el vertido del bloque de TA. En la imagen inferior vemos claramente el componente oleoso decantado.

Seguidamente se trasvasó el contenido entre las jeringas obtenidas hasta obtener jeringas con 10 cc de contenido de TA para facilitar el contaje del volumen total obtenido. Con la ayuda de una cánula, utilizada a modo de agitador, se mezcló el contenido de cada jeringa para homogeneizarlo, pues la misma jeringa podía contener estratos de TA con distinta proporción de adipocitos viables²⁴³.

Una vez obtenido el total de TA deseado para el implante, se trasvasa de las jeringas de 10 cc a las de 1 cc gracias al intercambiador (LL-LL16, Byron Medical, 602 West Rillito St., Tucson, Arizona, E.U.A) que consiste en una conector metálico con una conexión tipo “Luer-lok” en cada extremo, que permite traspasar la grasa procesada y lista para infiltrar, sin pérdida del material en el proceso. Sin el intercambiador el traspaso de la grasa se vuelve

más tedioso a la vez que conlleva una mayor manipulación del TA que puede deteriorarlo e incluso facilitar su contaminación. (Figura 23) El trasvase se realizó procurando que en el proceso no se incluyeran burbujas de aire. Las jeringas de 1 cc obtenidas fueron depositadas en la gradilla hasta el momento de ser usadas.

En todo el procesamiento minimizamos el contacto manual o instrumental con el tejido a implantar para evitar su deterioro por efecto mecánico y una potencial contaminación del mismo.



Figura 23. El intercambiador LL-LL16 consiste en un cilindro con una conexión Luer-Lok en cada extremo, lo que permite conectar una jeringa a cada una y de esta manera efectuar un trasvase del material cómodo, limpio y sin pérdidas.

5.2.9 Implantación del TA.

Se realizó siempre por el mismo cirujano a fin de evitar sesgos en la técnica quirúrgica. Realizamos el entallado de la zona evitando el uso de capelinas excesivamente ajustadas que pudieran traccionar de la piel del contorno facial. Esta tensión puede distorsionar la topografía de la zona a tratar. La cabeza se extendió y lateralizó en cada lado a tratar para permitir suficiente ángulo para la infiltración, pues el conjunto de cánula y jeringa llega a medir unos 25 cm de largo, y una posición más cómoda para el cirujano. Esta maniobra se realizó con cuidado de no traccionar inadvertidamente del tubo endotraqueal y provocar una extubación pues, con el fin de evitar distorsiones en el relieve cutáneo por parte de los mecanismos de fijación de dicho tubo (gasa, esparadrappo,...), procedimos a retirar estos en el momento de iniciar la infiltración.

Realizamos el abordaje desde el aspecto más medial del arco zigomático, sobre la depresión que determina el ángulo entre este y el cuerpo del malar, y desde el aspecto más caudal del surco nasogeniano, manteniéndonos por lo menos a unos 2 cm del área a infiltrar (Figura 24) para que el trayecto del túnel trazado por la cánula actuase en forma de válvula, evitando un retroceso del material comprimido por la tensión de los tejidos. Con este doble abordaje facilitamos la realización de un entramado tridimensional. Al tratarse de cánulas romas fue necesario realizar, con la ayuda de una aguja de 16G, unas incisiones puntiformes desde donde introducir la cánula. La utilización de cada uno de los puntos de abordaje dependió de la deformidad que presentaba el paciente. En aquellos con un surco nasogeniano muy marcado realizamos más infiltraciones desde la incisión inferior pues este abordaje facilita el depósito de TA en esta región de forma cráneo-caudal, mientras que en aquellos pacientes en los que deseábamos recrear un pómulos de volumen más marcado, especialmente en mujeres y varones jóvenes, realizamos más infiltraciones desde el abordaje cigomático-malar desde donde se pueden realizar en sentido medial-lateral, con un mejor control del relieve del pómulos.

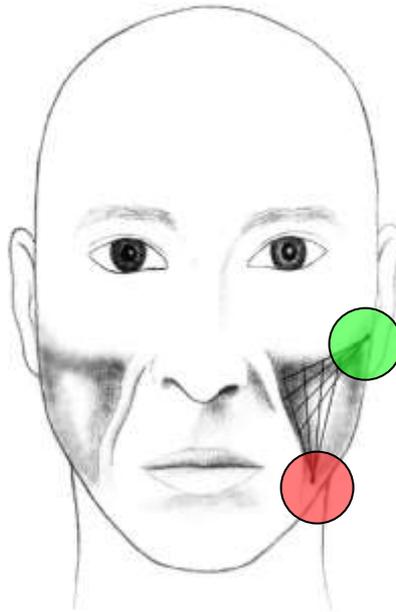


Figura 24. El abordaje de la zona a tratar por la cánula de infiltración se realizó desde 2 puntos, uno (círculo verde) a nivel del aspecto lateral del pómulos, en el ángulo que forma el arco cigomático en su unión con el cuerpo del malar, y el segundo (círculo rojo) en el aspecto más caudal del surco nasogeniano.

Las jeringas empleadas para la infiltración fueron de 1 cc con conexión tipo “Luer-lok” (Figura 25) (B9604, Becton Dickinson & Co, Franklin Lakes, NJ, E.U.A.). Este reducido volumen aporta una mayor precisión en la infiltración. Teniendo en cuenta que un requisito fundamental para una buena integración del TA implantado en el área receptora

es que este se implante en forma de cilindros de pequeño calibre, una jeringa de pequeña capacidad evita que un exceso de presión en la infiltración realice un depósito abundante de TA en un espacio pequeño del tejido receptor.



Figura 25. Jeringa de 1 cc con conexión Luer-Lok que permite una infiltración de una elevada precisión.

Durante la infiltración la conexión estanca tipo Luer-*lok* se vuelve fundamental dado que la resistencia a atravesar las cánulas de infiltración que ofrece el TA debido a su densidad hace que la unión de jeringa y cánula se convierta en el punto de menor resistencia del conjunto por donde puede haber fugas y pérdida de material. La firmeza de este tipo de conexiones permite además que el conjunto de jeringa y cánula de infiltración se comporte como una unidad, por lo que la infiltración del material se vuelve más cómoda y precisa al no tener que preocuparse el cirujano de las frecuentes desconexiones que ocurren con las cánulas de conexión de tipo cono.

El tipo de cánula empleado fue una cánula COL-19 (Figura 26) (Byron Medical.602 West Rillito St., Tucson, Arizona, E.U.A) de punta roma, cerrada en su extremo y con una apertura lateral distal. La punta roma es importante para minimizar el traumatismo de los tejidos, reducir la posibilidad de un hematoma que limite la capacidad del cirujano para evaluar la cantidad de TA a infiltrar y para minimizar el riesgo de lesión de estructuras subyacentes como nervios, vasos sanguíneos o glándulas salivares.

La infiltración se realizó mediante técnica retrótrazadora, introduciendo la cánula para tunelizar sin infiltrar y retirándola depositando lentamente pequeñas porciones de TA, evitando la formación de acúmulos por la infiltración de un exceso de volumen de forma localizada (Figura 27). En los casos en que la asimetría no era manifiesta se procuró que el volumen de TA injertado en cada lado fuera el mismo, y en el caso de asimetría se realizó una mayor corrección en el lado más atrófico dependiendo el volumen de la corrección observada intraoperatoriamente.



Figura 26. Superior: fotografía de la cánula COL-19. Centro: esquema en detalle de la punta de la cánula. Las flechas rojas indican la apertura lateral y la terminación roma de la cánula, mientras que la doble flecha negra muestra la distancia entre la punta de la cánula y la apertura de ésta. Inferior: demostración de los finos cilindros de TA que deposita este tipo de cánula.



Figura 27. De izquierda a derecha, observamos el proceso de la infiltración del TA mediante movimientos de pistón en abanico, desde la incisión lateral maxilar y desde el aspecto inferior del surco nasogeniano.

A medida que progresó la infiltración se efectuó un masaje de la zona con los dedos para lograr una distribución uniforme del material y modelar la zona tratada. Al realizar la infiltración en la región infraorbitaria se procedió con cautela para evitar la infiltración del material en el párpado inferior o dentro de la órbita, comprimiendo con un dedo sobre el reborde infraorbitario. El área adyacente al punto de entrada de la cánula se comprimió para extraer el exceso de TA que puede contener por los múltiples pases de la cánula, y que puede llevar a la formación de una irregularidad cutánea o un nódulo, o a la contaminación del injerto por la proximidad con la superficie.

El nivel tisular en el que se efectuó la infiltración es el subcutáneo, aunque es difícil discernir este plano en los casos de atrofia severa, por lo que es posible que en estas circunstancias el material se infiltrara en estratos más profundos. Preferimos a ser posible la infiltración en un solo plano, pues el mantener localizado el implante en un plano facilita una posterior ablación del mismo en caso necesario.

Se inyectó TA hasta que se consiguió una ligera hipercorrección del defecto original, evitando una excesiva tensión cutánea. Al ser difícil determinar el grado de hipercorrección, para evitar un sesgo producido por una diferencia de criterio a este respecto, todas las fases de infiltración fueron realizadas por el mismo cirujano.

Una vez concluida la infiltración se limpió el área tratada retirando los restos del marcaje realizado y como apósito se aplicaron suturas adhesivas en los puntos de entrada que el paciente debía retirarse a los 3 días de la intervención.

5.2.10 Cuidados postoperatorios.

El paciente tratado mediante anestesia local y sedación permaneció en el área de Cirugía Ambulatoria durante unas 6 horas tras el procedimiento. Los pacientes tratados mediante anestesia general permanecieron 24 horas en el área de Cirugía de Corta Estancia. Se siguió el protocolo de analgesia postoperatoria ya descrito en los procedimientos de anestesia.

Se recomendó al alta mantener la cabeza en posición elevada, por encima del nivel del corazón, para minimizar el edema postoperatorio, la aplicación de frío local durante las primeras 48 horas y el masaje de las zonas tratadas a partir del tercer día.

La zona donante, independientemente de cuál fuera, fue cubierta con un apósito semicompresivo que se retiró a las 24 horas, tanto en pacientes ambulatorios como en pacientes ingresados.

Se indicó al paciente que durante el primer año debía protegerse de las irradiaciones ultravioleta mediante cremas fotoprotectoras para evitar discromías cutáneas.

5.2.11 Tratamientos complementarios y de las potenciales complicaciones.

Muchas de las complicaciones descritas con el uso de injertos de TA son transitorias o su repercusión sobre el aspecto del paciente es limitada. El impacto de las incidencias presentadas se evaluó mediante la determinación de la necesidad que éstas generaron de procedimientos complementarios para tratarlas transcurridos 12 meses de la intervención, en especial la reinyección o la extracción de TA como métodos más invasivos relacionados con las complicaciones potencialmente permanentes. A los pacientes cuyo resultado no les pareció satisfactorio a pesar de haber alcanzado un grado “no patológico” de AF, se les ofreció también la posibilidad de realizar un tratamiento con el fin de mejorarlo.

Se establecieron unas pautas para el abordaje terapéutico de las complicaciones que potencialmente se podían presentar:

- **Edema:** Es esperable su resolución espontánea. En el caso de producir excesivas molestias o distorsionar en exceso la imagen, se recomendarían drenajes linfáticos de la zona y tratamiento con diuréticos de baja potencia (como la hidroclorotiazida 50 mg por vía oral por la mañana).
- **Equimosis:** La evolución natural de cualquier equimosis es la resolución espontánea aunque se puede facilitar su resolución mediante masaje local y tratamiento con heparinoides tópicos como el gel de heparina sódica a una concentración de 1.000 UI/g.
- **Hipercorrección:** Se procedería a disminuir el volumen de TA en la zona tratada utilizando una cánula como las empleadas para la infiltración, pero de punta disectora (Figura 28), (COL-V7, Byron Medical. 602 West Rillito St., Tucson, Arizona, E.U.A) para romper los tabiques fibrosos y facilitar así la aspiración. La técnica anestésica dependería del volumen a eliminar.



Figura 28. Cánula disectora Col-V7. Obsérvese la punta punzante con una escotadura central (flecha roja) para permitir la disección en zonas fibrosas.

- **Hipocorrección:** Se repetiría el procedimiento de inyección de TA en función de la cantidad prevista como si no se hubiese realizado ningún tratamiento previo.

- **Asimetría:** Se realizaría una pequeña infiltración de TA en el lado con menor volumen, mediante anestesia local, y si la asimetría fuera mayor se asociaría a una sedación. En el caso que una nueva infiltración supusiera la aparición de una hipercorrección, se reduciría volumen de TA en el lado con más volumen.

- **Nódulos:** Se reduciría su volumen utilizando una cánula como las empleadas para el tratamiento de la hipercorrección.

- **Migración:** Se procedería a la reducción de volumen en la zona de migración del implante mediante la técnica descrita para la ablación de los nódulos, mientras que se realizaría un nuevo implante de TA en la zona de donde hubiese migrado. Esto puede requerir del abordaje de múltiples zonas por lo que se optaría de preferencia por la anestesia general.

- **Irregularidades:** Requieren de una minuciosa valoración. En el caso de que prevaleciera un exceso de volumen se regularizaría la zona mediante una aspiración de material como ya se ha descrito anteriormente. Si el volumen fuera el adecuado o escaso se realizaría una nueva infiltración de TA intentando que el implante del nuevo TA quedase en las zonas más deprimidas, buscando con la tunelización el realizar un difuminado de los límites del anterior implante. La técnica anestésica sería elegida en función de la previsión de tiempo y extensión de manipulación del paciente, reservando la anestesia general para los procedimientos previsiblemente más laboriosos.

- **Incisión visible:** Si el punto de entrada de la cánula resultase demasiado evidente por ensanchamiento de su cicatriz se procedería a una revisión quirúrgica de la misma. Si se mostrase excesivamente roja o con características hipertróficas se instauraría tratamiento

mediante la aplicación tópica de gel transparente de silicona. Si se mostrara excesivamente pigmentado se instauraría tratamiento tópico despigmentante (Hidroquinona al 3% con ácido Kójico al 2%) y en caso de no presentar respuesta se procedería a la revisión quirúrgica de la cicatriz.

- **Infeción:** Se tomaría cultivo de la zona afectada, estableciendo el tratamiento antibiótico empírico procedente para las celulitis de la cara de origen no odontógeno según el protocolo del centro, 1-2 g de cloxacilina e.v. cada 4-6 horas. Una vez conocido el germen causal y su antibiograma, estableceríamos el tratamiento etiológico. Como eran esperables en el postoperatorio inmediato más que en el tardío, momento en que ya se habría integrado el TA en el tejido circundante, se intentaría retirar la mayor cantidad posible de material implantado mediante expresión del área afecta intentando que este emergiera por la zona de punción. Este punto puede ser dificultoso pues una característica de la inyección de TA es su buena estabilidad en la zona del implante, con pocas posibilidades de movilización del mismo. En el caso de producirse abcesificación sería preciso realizar una incisión para su drenaje.

- **Lesión de estructuras nobles faciales:** No se protocolizó un tratamiento específico. Se emplearía el estandarizado para las lesiones mecánicas de cualquier origen en estas estructuras (resutura nerviosa, recanalización del conducto de Stenon, etc.)

5.2.12 Métodos Estadísticos.

Para el análisis descriptivo se consideró la proporción de pacientes en cada categoría o el valor de la mediana y la desviación, dependiendo si la variable era cualitativa o cuantitativa respectivamente.

Para analizar la relación entre las diferentes variables se utilizaron diferentes tests. Las variables cualitativas se analizaron mediante el test de *chi-cuadrado* o el exacto de Fisher, dependiendo del número de observaciones en cada categoría. Las variables cuantitativas se evaluaron con el test de Kruskal Wallis.

Para el análisis de datos apareados se aplicó el test de Wilcoxon. De esta manera se evaluaron las diferencias en el grado de AF de la población estudiada en los diferentes tiempos de evolución.

La significación estadística se estableció con valores de $p < 0.05$.

La evolución del grado de AF en un individuo a lo largo del tiempo, se evaluó mediante el cálculo de la diferencia del grado respecto el momento basal. Se comparó la variación de estos cambios respecto a todo el periodo de estudio, mediante un Modelo de Ecuaciones de Estimación Generalizada ajustando por el tiempo. Los Modelos de Ecuaciones de Estimación Generalizada se desarrollaron para analizar datos repetidos al mismo individuo con el paso del tiempo. Asumimos que la distribución de la diferencia en el grado seguía una distribución de Poisson. Para este análisis, transformamos los grados categóricos en datos numéricos. Concretamente, el modelo utilizado fue el siguiente:

$$\text{Diferencia} \approx \text{Poisson} (\mu)$$

$$\log (\mu) = \beta_2 + \beta_3 + \beta_4$$

...donde β_2 , es la constante, y es el valor que toma la respuesta cuando las covariables son 0. Es decir, la respuesta es el logaritmo del valor esperado de la diferencia en el grado pasados tres meses. β_3 y β_4 es el cambio entre la diferencia a los tres meses respecto a los 6, y el cambio entre la diferencia a los tres meses respecto al año, respectivamente.

Aplicando la transformación del número e (e^{β_2}), obtenemos el valor esperado de la diferencia en el grado pasados 3 meses.

Este modelo incorpora la correlación de todas las observaciones de un mismo individuo en el paso del tiempo. La estructura de la covariancia que se especifica en el modelo es "No estructurada", es decir, el modelo no asume que haya una correlación constante.

El software estadístico empleado para estas aplicaciones fue el STATA (StataCorp. 2003. Statistical Software: Release 8.1. College Station, TX:Stata Corporation)

6. RESULTADOS

6.1. VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE VALORACIÓN DEL GRADO DE ATROFIA.

Los niveles de concordancia entre los 9 observadores medido para cada grado de afectación (0, 1, 2, y 3) utilizando el coeficiente KAPPA fueron: G0, kappa 0.89, $p < 0.0001$; G1, kappa 0.99, $p < 0.0001$; G2, kappa 0.54, $p < 0.0001$; y G3, kappa 0.73, $p < 0.0001$ (Tabla 12).

Tabla 12. Niveles de concordancia entre 9 observadores para cada grado de AF.

	Kappa	Z	Prob>Z	Valor de P
Grado 0	0.8886	55.66	0.0000	< 0.001
Grado 1	0.5944	37.23	0.0000	< 0.001
Grado 2	0.5373	33.66	0.0000	< 0.001
Grado 3	0.7305	45.76	0.0000	< 0.001
Combinado	0.6753	72.23	0.0000	< 0.001

El nivel de concordancia en las categorías extremas de la clasificación es muy bueno, de 0.89 en el G0 y en el G3 de 0.73. La clasificación en las dos categorías intermedias se caracteriza por una concordancia moderada, 0.59 para el G1 y 0.54 para el G2. En todos los casos el coeficiente de concordancia es significativamente diferente de cero ($p < 0.001$ en los cuatro casos). Globalmente el nivel de concordancia es bueno (0.68, $p < 0.001$).

6.2. DETERMINACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS INJERTOS DE TEJIDO ADIPOSO EN EL TRATAMIENTO DE LA ATROFIA FACIAL.

6.2.1 Características de la población.

Entre febrero del 2003 y noviembre del 2004, 56 pacientes que cumplían los criterios de inclusión entraron inicialmente en el estudio. 2 pacientes no comparecieron en el momento pactado de tratamiento y 4 pacientes fueron excluidos posteriormente por no acudir a los controles estipulados. De estos resultaron los 50 pacientes sobre los que se pudo realizar el tratamiento y los controles estipulados.

- Género.

Encontramos en la muestra 35 varones (70%) y 15 mujeres (30%).

- Edad.

El rango de edad de la muestra osciló entre 29 y 60 años, con una media de 45.72 años y una desviación estándar de 7.59 años. Para las mujeres la media fue de 42.93 y para los varones de 46.91 años (Figura 29)

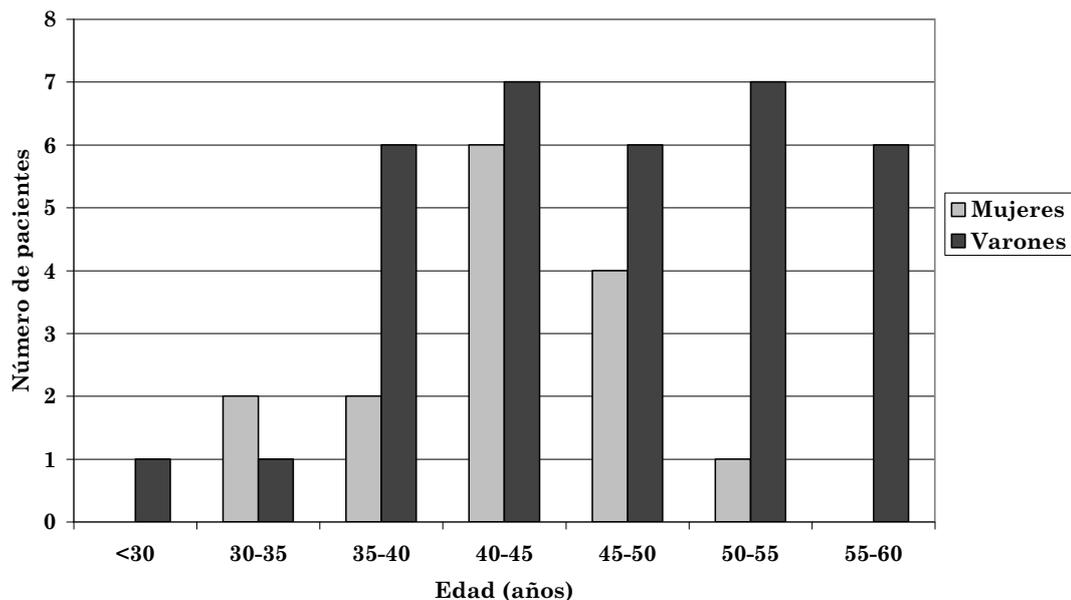


Figura 29. Distribución de los pacientes por edades y género.

- Talla, peso e Índice de Masa Corporal

El rango de talla osciló de 150 cm a 186 cm de altura con una media (χ) de 169.58 cm y una desviación estándar (δ) de 8.50 cm, en los varones de 160 cm a 186 cm ($\chi=172.94$ cm, $\delta=8.67$ cm) y en las mujeres de 150 cm a 168 cm ($\chi=161.73$ cm, $\delta=8.20$ cm).

El rango de peso osciló de 47 a 100 kg con una media de 70.51 kg y una desviación estándar de 11.84 kg, en los varones de 58 a 100 kg ($\chi=75.51$ kg, $\delta=12.68$ kg) y en las mujeres de 47 a 68 ($\chi=58.83$ kg, $\delta=9.88$ kg).

El IMC presentó un rango de 18.86 a 34.60 kg/m², una media de 24.36 kg/m², con una desviación estándar de 2.92 kg/m². En varones el rango fue de 22 a 34.6 kg/m² ($\chi=25.27$ kg/m², $\delta=3.02$ kg/m²) y en mujeres de 18.86 a 25.4 kg/m² ($\chi=22.22$ kg/m², $\delta=2.66$ kg/m²).

39 pacientes no registraron variaciones ponderales entre la evaluación inicial y los 12 meses postoperatorios según los criterios establecidos (cualquier diferencia mayor a 1 kg/m² de IMC), 7 pacientes aumentaron su peso y 4 lo disminuyeron.

- Tiempo entre el diagnóstico de infección por el VIH y el tratamiento de atrofia facial.

La media de tiempo que transcurrió entre el momento del establecimiento del diagnóstico de la infección por el VIH y el establecimiento del tratamiento de la atrofia facial fue de 8.72 años con un rango de 2 a 19 años y una desviación estándar de 4.12 años.

- Tiempo entre el diagnóstico de lipodistrofia y el tratamiento de atrofia facial.

La media de tiempo transcurrido entre el establecimiento del diagnóstico del primer signo de afectación de LD hasta el tratamiento de la AF fue de 31.20 meses, con un rango que varió de 6 a 96 meses, con una desviación estándar de 18.50 meses.

La Tabla 13 resume las características de la población del estudio.

Tabla 13. Resultados globales de las variables sobre las características de la población estudiada.

Variable	Media	SD	Min.	Max.
Edad (años)	45.72	7.59	29.00	60.00
Talla (cm)	169.58	8.50	150.00	186.00
Peso (kg)	70.51	11.84	47.00	100.00
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24.36	2.92	18.86	34.60
Tiempo entre el diagnóstico de infección por el VIH y el tratamiento de la AF (años)	8.72	4.12	2.00	19.00
Tiempo entre el diagnóstico de lipodistrofia y el tratamiento de la AF (meses)	31.20	18.50	6.00	96.00

- Antecedentes patológicos.

Presentaron algún antecedente patológico con posible interés relacionado con la patología tratada 27 pacientes: 17 de los cuales tan solo presentaban 1 antecedente, en 5 casos concurrían 2 antecedentes, en 4 casos 3 antecedentes y en 1 caso 4 antecedentes. En 23 casos no se presentaban antecedentes de interés. Los trastornos de los lípidos: hipercolesterolemia (6 pacientes, 12%) e hipertrigliceridemia (6 pacientes, 12%) o ambas concurriendo en el mismo paciente (1 paciente, 2%) fueron los antecedentes que se presentaron más frecuentemente (13 pacientes, 26%). Les siguió el tabaquismo (10%). Con una frecuencia menor a un 10% de los pacientes se presentaron otros antecedentes como las hepatitis víricas, que agrupadas sumaban 7 casos, puesto que en ningún paciente concurrieron, y se situaron a un nivel similar a las alteraciones lipídicas, encontrándose en un 14% de los casos (Tabla 14 y 15, y Figura 30).

Tabla 14. Distribución del número de antecedentes patológicos presentados por cada paciente ordenados de mayor a menor frecuencia de presentación.

TOTAL PACIENTES CON ANTECEDENTES PATOLÒGICOS 14 (n=50)		
Sin	Con antecedentes patológicos: 27	
Antecedentes Patológicos n=23 (46%)	Con 1 antecedente patológico n=17 (34%)	4 Hipercolesterolemia, 3 Hipertrigliceridemia, 2 Citomegalovirus, 2 Tabaquismo, 2 Infección oportunistas, 1 Hepatitis virus B, 1 Hepatitis virus C, 1 Depresión, 1 Plaquetopenia.
	Con 2 antecedentes patológicos n=5 (10%)	1 Tuberculosis+Sarcoma de Kaposi 1 Hepatitis C+Depresión 1 Tabaquismo+Adisson 1 Hepatitis C+Hipotiroidismo 1 Hipercolesterolemia+Hepatitis B
	Con 3 antecedentes patológicos n=4 (8%)	1 Hipercolesterolemia+Hipertrigliceridemia+Tabaquismo 1 Hipercolesterolemia+Tuberculosis+Depresión 1 Hipertrigliceridemia+Tuberculosis+Infección oportunistas 1 Hipertrigliceridemia+Tabaquismo+Hepatitis B
	Con 4 antecedentes patológicos n=1 (2%)	1 Hipertriglicerid. +HepatitisC+Citomegalovirus+Diabetes

Tabla 15. Distribución por tipo de antecedente de los antecedentes patológicos de la población estudiada, ordenados de mayor a menor frecuencia de presentación.

Antecedente	Frecuencia (No/Sí)	Porcentaje (No/Sí)
Hipercolesterolemia	43 / 7	86.0% / 14.0%
Hipertrigliceridemia	43 / 7	86.0% / 14.0%
Tabaquismo	45 / 5	90.0% / 10.0%
Infección por el virus de la hepatitis C	46 / 4	92.0% / 8.0%
Infección por el virus de la hepatitis B	47 / 3	94.0% / 6.0%
Antecedente de tuberculosis	47 / 3	94.0% / 6.0%
Antecedente de infección por citomegalovirus	47 / 3	94.0% / 6.0%
Depresión o ansiedad	47 / 3	94.0% / 6.0%
Antecedente de infección oportunistas	47 / 3	94.0% / 6.0%
Antecedente de sárcoma de Kaposi	49 / 1	98.0% / 2.0%
Diabetes o hiperglucemia	49 / 1	98.0% / 2.0%
Enfermedad de Adisson	49 / 1	98.0% / 2.0%
Hipotiroidismo	49 / 1	98.0% / 2.0%
Plaquetopenia	49 / 1	98.0% / 2.0%

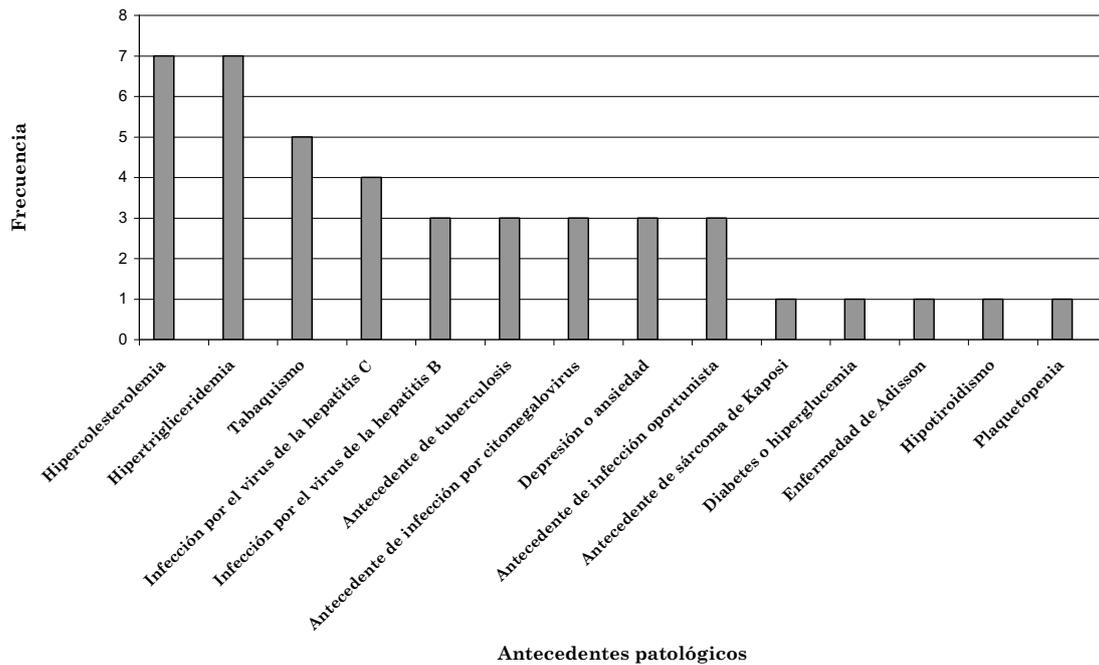


Figura 30. Distribución de los antecedentes patológicos de la población estudiada ordenados de mayor a menor frecuencia de presentación.

- Tratamientos farmacológicos.

Los pacientes en tratamiento farmacológico con otros fármacos distintos a los antirretrovirales fueron 14 (28%) frente a 36 pacientes que no se encontraban en tratamiento con otros fármacos. 13 pacientes se encontraban en tratamiento con un solo fármaco mientras que tan solo un caso se trataba con 2 fármacos (gemfibrozilo más benzodiazepinas).

Los tratamientos hipolipemiantes fueron los fármacos no antirretrovirales más consumidos por los pacientes a estudio, en 6 casos (12%) los pacientes se trataban con gemfibrozilo y en 1 caso con atorvastatina (2%). El segundo grupo de fármacos más utilizado fueron los psicótropos con 4 pacientes en tratamiento con benzodiazepinas y 1 paciente en tratamiento con antidepresivos (Tabla 16 y Figura 31).

Tabla 16. Tratamiento farmacológico de los pacientes en el momento del tratamiento.

Tratamiento farmacológico	Frecuencia (No / Sí)	Porcentaje (No / Sí)
En tratamiento con gemfibrozilo	44 / 6	88.0% / 12.0%
En tratamiento con benzodiazepinas	46 / 4	92.0% / 8.0%
En tratamiento con corticoides	48 / 2	96.0% / 4.0%
En tratamiento con esteroides anabolizantes	49 / 1	98.0% / 2.0%
En tratamiento con antidepresivos	49 / 1	98.0% / 2.0%
En tratamiento con atorvastatina	49 / 1	98.0% / 2.0%
En tratamiento con tiroxina	49 / 1	98.0% / 2.0%

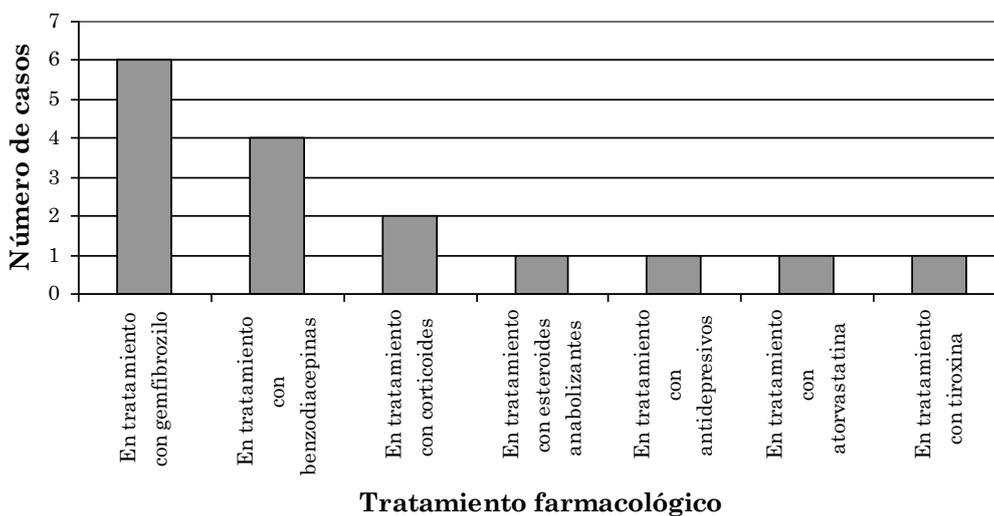


Figura 31. Distribución de los tratamientos farmacológicos de la población estudiada ordenados de mayor a menor frecuencia de presentación.

6.2.2 Variables relacionadas con la AF.

- Grado de atrofia facial:

La distribución de los pacientes según su grado de atrofia fue muy homogénea siendo de un 30% de pacientes (15 pacientes) en el G1, 36% (18 pacientes) en el G2 y un 34% (17 pacientes) en el G3 (Tabla 17 y Figura 32).

Tabla 17. Distribución del grado de AF en la población estudiada.

Grado de Atrofia Facial	Frecuencia	Porcentaje
Grado 1	15	30.0%
Grado 2	18	36.0%
Grado 3	17	34.0%

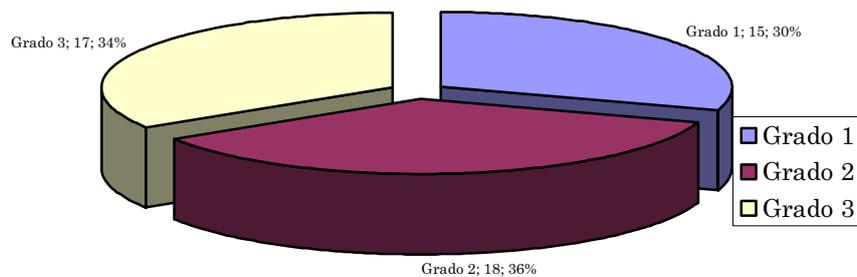


Fig. 32 Distribución de los pacientes según el grado de afectación.

Por lo que respecta a la distribución del grado de atrofia según el género, el masculino tiende a presentar una mayor afectación respecto a las mujeres ($p=0.029$) (el 46% de los varones presentaban un G2 por un 13 % de las mujeres, mientras que solo un 20% de los varones presentaban un G1 por un 53.3% de las mujeres) (Tabla 18 y Figura 33).

Tabla 18. Relación entre el género de los pacientes y el grado de afectación.

Variable		Grado de afectación de atrofia facial								Valor de p
		Grado 1 (15)		Grado 2 (18)		Grado 3 (17)		Total (50)		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Sexo del paciente	Hombre	7	20 %	16	45.7%	12	34.3 %	35	100.0 %	0.029 ¹
	Mujer	8	53.3 %	2	13.3 %	5	33.4%	15	100.0 %	

1: Test exacto de Fisher.

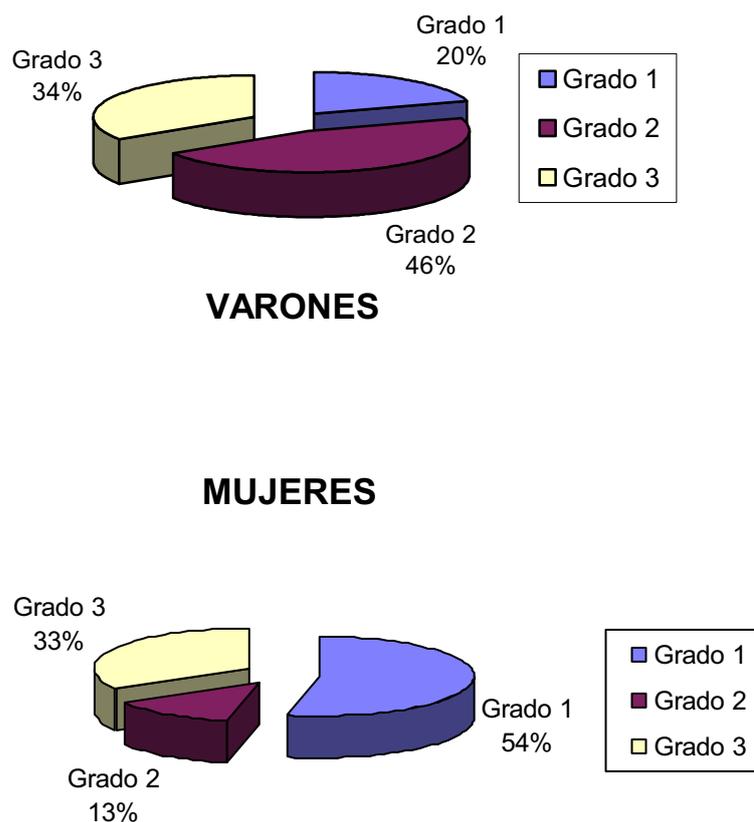


Figura 33. Distribución del grado de afectación según el sexo.

Analizadas las variables edad, IMC, tiempo transcurrido desde el diagnóstico del VIH y el transcurrido desde el inicio de los signos de LD, mediante el test de Kruskal-Wallis, sólo encontramos una relación significativa entre la edad y el grado de afectación, siendo los pacientes con edades más avanzadas los que presentan un grado mayor de afectación (40.67 años los G1, 47.44 años los G2, 48.35 años los G3, $p=0.011$) (Tabla 19).

Tabla 19. Relación entre la edad, IMC, y tiempos de diagnóstico de los pacientes y el grado de afectación.

Variable	Grado de afectación de atrofia facial								Valor de p
	Grado 1 (15)		Grado 2 (18)		Grado 3 (17)		Total (50)		
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Edad (años)	40.67	6.38	47.44	7.78	48.35	6.46	45.72	7.59	0.011 ¹
Índice de masa corporal (kg/m^2)	24.62	3.69	24.65	2.94	23.83	2.10	24.36	2.92	0.704 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de infección por el VIH y el tratamiento de la atrofia facial (años)	7.53	4.16	9.72	4.70	8.71	3.31	8.72	4.12	0.255 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de lipodistrofia y el tratamiento de la atrofia facial (meses)	35.20	22.55	26.33	16.22	32.82	16.72	31.20	18.50	0.405 ¹

1: Test Kruskal-Wallis

- Atrofia “patológica” y “no patológica”.

Con AF “no patológica” o G1 encontramos 15 pacientes y con AF “patológica”, G2 ó G3, 35.

Se determinó la relación de estos dos grupos de pacientes con las variables ya descritas. En el caso del sexo analizamos los datos mediante el test de Fisher encontrando una relación significativa ($p=0.04$) entre los grados de afectación agrupados por su significado patológico y el género, mostrando los varones una mayor probabilidad de padecer un grado patológico de AF (80% de los varones padecían un grado patológico respecto a un 20% de las mujeres) (Tabla 20). Las demás variables se analizaron según el test de Wilcoxon y encontramos relación entre el grado de afectación según su significado patológico y la edad del paciente, siendo los pacientes con grados “patológicos” de afectación significativamente ($p=0.003$) más mayores (media de edad de 47.89 años) que los de grado “no patológico” (media de edad de 40.67 años) no siendo así con el resto de

las variables (Tabla 21). Estas observaciones se repitieron en el análisis univariado (Tabla 22) y multivariado (Tabla 23).

Tabla 20. Relación entre el género de los pacientes y el grado de AF según su significado patológico.

Variable		Grado de afectación por la atrofia facial						Valor de p
		No patológico (15)		Patológico (35)		Total (50)		
		n	%	n	%	n	%	
Sexo del paciente	Hombre	7	46.7 %	28	80.0 %	35	70.0 %	0.040 ¹
	Mujer	8	53.3 %	7	20.0 %	15	30.0 %	

1: Test exacto de Fisher

Tabla 21. Relación entre la edad, IMC, y tiempos de diagnóstico de los pacientes y el grado de AF según su significado patológico.

Variable		Grado de afectación por la atrofia facial						Valor de p
		No patológico (15)		Patológico (35)		Total (50)		
		Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Edad (años)		40.67	6.38	47.89	7.08	45.72	7.59	0.003 ¹
Índice de masa corporal (kg/m ²)		24.62	3.69	24.25	2.57	24.36	2.92	0.933 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de infección por el VIH y el tratamiento de atrofia facial (años)		7.53	4.16	9.23	4.06	8.72	4.12	0.177 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de lipodistrofia y el tratamiento de atrofia facial (meses)		35.20	22.55	29.49	16.55	31.20	18.50	0.441 ¹

1: Test de Wilcoxon Rank Sum

Tabla 22. Análisis univariado de las asociación entre las variables demográficas y variables relacionadas con la infección por VIH y el grado "patológico" de AF.

Variable		Odds Univariado	Intervalo de confianza 95%	Valor de p
Sexo del paciente	Hombre	1		0.023
	Mujer	0.219	(0.059;0.810)	
Edad (años)	Incremento unitario	1.176	(1.049;1.318)	0.006
Índice de masa corporal (kg/m ²)	Incremento unitario	0.958	(0.780;1.176)	0.681
Tiempo entre el diagnóstico de infección por el VIH y el tratamiento de atrofia facial (años)	Incremento unitario	1.118	(0.947;1.319)	0.187
Tiempo entre el diagnóstico de lipodistrofia y el tratamiento de atrofia facial (meses)	Incremento unitario	0.984	(0.952;1.016)	0.320

Tabla 23. Análisis multivariado de las variables asociadas con la presentación de un grado "patológico" de AF.

Variable		Odds Ratio Multivariado	Intervalo de confianza 95%	Valor de p
Sexo del paciente	Hombre	1		0.011
	Mujer	0.07	(0.01; 0.55)	
Edad	Incremento unitario	1.23	(1.05; 1.43)	0.009

-Asimetría:

14 pacientes (28%) de los pacientes presentan una asimetría facial (Figura 34) de forma previa al tratamiento, mientras que el resto (72%) aparentan ser simétricos (Tabla 24).



Figura 34. Asimetría importante en paciente con AF donde la mejilla izquierda presenta un grado más marcado que la derecha (derecha grado 1, izquierda grado 2).

Tabla 24. Distribución de la asimetría facial previa al tratamiento quirúrgico en la población estudiada.

Presencia de asimetría facial	Frecuencia	Porcentaje
Sí	14	28.0%
No	36	72.0%

6.2.3 Variables relacionadas con la técnica quirúrgica.

- Área de obtención del TA para injerto:

La zona de donde se obtuvo en una mayor frecuencia el TA fue la cervicodorsal en 26 casos (52%) seguido de la abdominal en 18 casos (36 %) y la mamaria en 6 casos (12%) (Tabla 25).

- Anestesia

La técnica anestésica practicada en un mayor número de pacientes fue la general en un 86% de los casos (43 pacientes) mientras que en un 14% (7 pacientes) se practicó una anestesia local con sedación (Tabla 25).

Tabla 25. Distribución de los pacientes en función de las variables relacionadas con la técnica quirúrgica de área de obtención del TA a infiltrar y la técnica anestésica practicada.

VARIABLES RELACIONADAS CON LA TÉCNICA QUIRÚRGICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Área de obtención		
Cervicodorsal	26	52.0%
Abdominal	18	36.0%
Mamaria	6	12.0%
Anestesia		
General	43	86.0%
Local combinada con sedación	7	14.0%

- Inyección de TA.

La media de volumen total de material que se obtuvo fue de 100.36 cc, aunque el rango fue muy amplio (20 a 240 cc, $\chi=55.71$), y que una vez purificado resultó en una media de volumen aprovechable para la infiltración de 50.72 cc de TA (rango de 14 a 123 cc, $\chi=29.15$).

El volumen medio de infiltración, es decir, el volumen de TA necesario para poder realizar el tratamiento, fue de 32.72 cc entre los dos lados de la cara. La media de TA infiltrado en cada lado coincidió, siendo de 16.48 cc (Tabla 26).

Tabla 26. Volúmenes de TA obtenido y utilizado.

Variable	Media	SD	Min.	Máx.
Volumen total de TA obtenido (cc)	100.36	55.71	20.00	240.00
Volumen de TA resultante de la purificación del volumen total (cc)	50.72	29.15	14.00	123.00
Volumen de TA total infiltrado (cc)	32.72	15.85	10.00	87.00
Volumen de TA infiltrado en la hemicara derecha (cc)	16.48	7.61	5.00	42.00
Volumen de TA infiltrado en la hemicara izquierda (cc)	16.48	8.22	5.00	45.00

Analizando los volúmenes infiltrados en función del grado de afectación encontramos que la media de volumen total infiltrado en los pacientes con una afectación de G3 fue de 41.88 cc entre ambos lados (rango de 15 a 87 cc), en el lado derecho fue de 20.94 cc (rango de 8 a 42 cc), casualmente igual que en el lado izquierdo (rango de 7 a 45 cc). En los pacientes de G2 la media fue de 28.66 cc (rango de 10 a 48 cc) entre ambos lados, en el lado derecho de 14.22 cc (rango de 5 a 24 cc) y en el izquierdo de 14.44 cc (rango de 5 a 24 cc). En los pacientes de G1 la media de TA infiltrada fue de 27.2 cc (rango de 14 a 45 cc), en el lado derecho fue de 14.13 cc (rango de 7 a 24 cc) y en el izquierdo 13.86 cc (rango de 7 a 24 cc) (Tabla 27).

Tabla 27. Volúmenes de TA infiltrado según el grado de afectación.

Grado de atrofia facial	Media (cc)	Min.	Máx.
Grado 1 (Total/Derecha/Izquierda)	27.2 / 14.13 / 13.86	14 / 7 / 7	45 / 24 / 24
Grado 2 (Total/Derecha/Izquierda)	28.66 / 14.22 / 14.44	10 / 5 / 5	48 / 24 / 24
Grado 3 (Total/Derecha/Izquierda)	41.88 / 20.94 / 20.94	15 / 8 / 7	87 / 42 / 45

Cuando se comparó el volumen de TA infiltrado según el grado de AF, se observó de forma coherente que el volumen necesario aumentaba a medida que el grado de AF se incrementaba. De esta forma, los pacientes con G1 (n=15) precisaron 27.2 ± 12.1 cc, los pacientes con G2 (n=18) precisaron 28.7 ± 11.0 cc, y los pacientes con G3 (n=17) precisaron 41.9 ± 19.5 cc de TA ($p=0.011$) (Tabla 28).

Tabla 28. Volúmenes de TA infiltrado según el grado de afectación.

Grado de atrofia facial	Grado 1 (15)		Grado 2 (18)		Grado 3 (17)		Valor de p
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Volumen total de TA implantado (cc)	27.2	12.13	28.66	10.97	41.88	19.53	0.011

6.2.4 Evolución del grado de afectación tras el tratamiento.

Observamos que tanto a los 3 como a los 6 y a los 12 meses del tratamiento, de forma significativa todos los pacientes (n=50, 100%) presentaron una mejoría en su grado de afectación (Tablas 29 y 30). Observamos que la mejoría se mantiene estable dentro del periodo de control llegando al final del estudio con un 84% de pacientes en G0 (normalidad) y un 16% de los pacientes en G1. Ningún paciente presentaba un G2 ó G3 a los 12 meses (Tabla 31 y Figura 35).

Tabla 29. Registro en la evolución del grado de afectación en cada paciente.

Paciente	G. Atrofia previo	G. 3 meses	G. 6 meses	G. 12 meses	Paciente	G. Atrofia previo	G. 3 meses	G. 6 meses	G. 12 meses
1	3	2	1	1	26	3	0	0	0
2	2	0	0	0	27	2	0	0	0
3	2	0	0	0	28	2	0	0	0
4	2	1	1	1	29	3	1	1	1
5	2	0	0	0	30	2	0	0	0
6	2	0	0	0	31	2	0	0	0
7	3	1	1	1	32	1	0	0	0
8	3	0	0	0	33	3	0	0	0
9	3	1	1	1	34	1	0	0	0
10	1	0	0	0	35	3	0	0	0
11	1	0	0	0	36	1	0	0	0
12	2	0	0	0	37	3	0	0	0
13	3	0	0	0	38	3	1	1	1
14	2	0	0	0	39	3	1	1	1
15	1	0	0	0	40	1	0	0	0
16	1	0	0	0	41	2	0	0	0
17	3	0	0	0	42	3	1	1	1
18	1	0	0	0	43	2	0	0	0
19	2	0	0	0	44	3	0	0	0
20	1	0	0	0	45	1	0	0	0
21	3	0	0	0	46	3	0	0	0
22	1	0	0	0	47	1	0	0	0
23	2	0	0	0	48	2	0	0	0
24	2	0	0	0	49	1	0	0	0
25	1	0	0	0	50	2	0	0	0

Tabla 30. Proporción de pacientes que presentaron un grado menor de afectación (mejoría) en cada tiempo de control tras el tratamiento.

Estado del paciente después de 3 meses	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulativo
Mejoría	50	100.0%	100.0%
Estado del paciente después de 6 meses	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulativo
Mejoría	50	100.0%	100.0%
Estado del paciente después de 12 meses	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulativo
Mejoría	50	100.0%	100.0%

Tabla 31. Progresión global del grado de afectación según el tiempo transcurrido tras el tratamiento.

Grado de atrofia a los 3 meses del procedimiento	Frecuencia	Porcentaje
Grado 0	42	84.0%
Grado 1	7	14.0%
Grado 2	1	2.0%
Grado de atrofia a los 6 meses del procedimiento		
Grado 0	42	84.0%
Grado 1	8	16.0%
Grado de atrofia a los 12 meses del procedimiento		
Grado 0	42	84.0%
Grado 1	8	16.0%

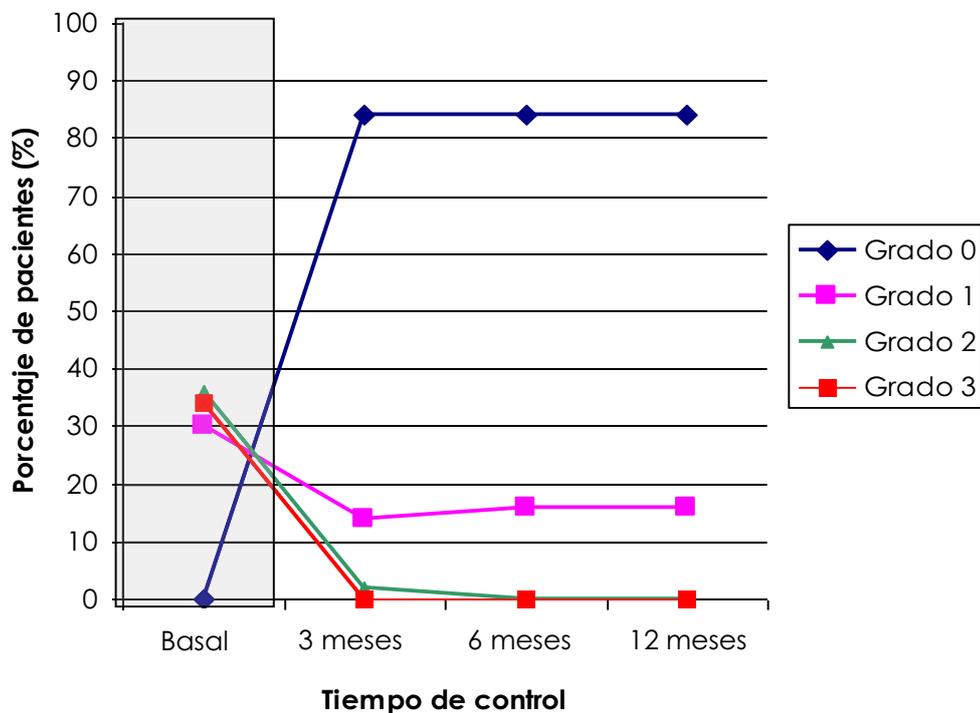


Figura 35. Evolución del porcentaje de pacientes en cada grado de AF según el tiempo de control evolutivo. Basal (sombreado gris), 3^{er}, 6^o y 12^o mes postoperatorio. El gráfico muestra como el efecto de mejoría de grado es inmediato tras el tratamiento manteniéndose estable durante todo el periodo de control.

Desglosando los pacientes por el grado previo de afectación y el grado a los 12 meses del tratamiento, podemos observar que de los 15 pacientes con un G1, todos evolucionaron a un G0, de los 18 con un G2, 17 evolucionaron a un G0 y uno a G1, y de 17 pacientes con un G3, 7 pasaron a un G1 y 10 evolucionaron a un G0 (Figura 36).

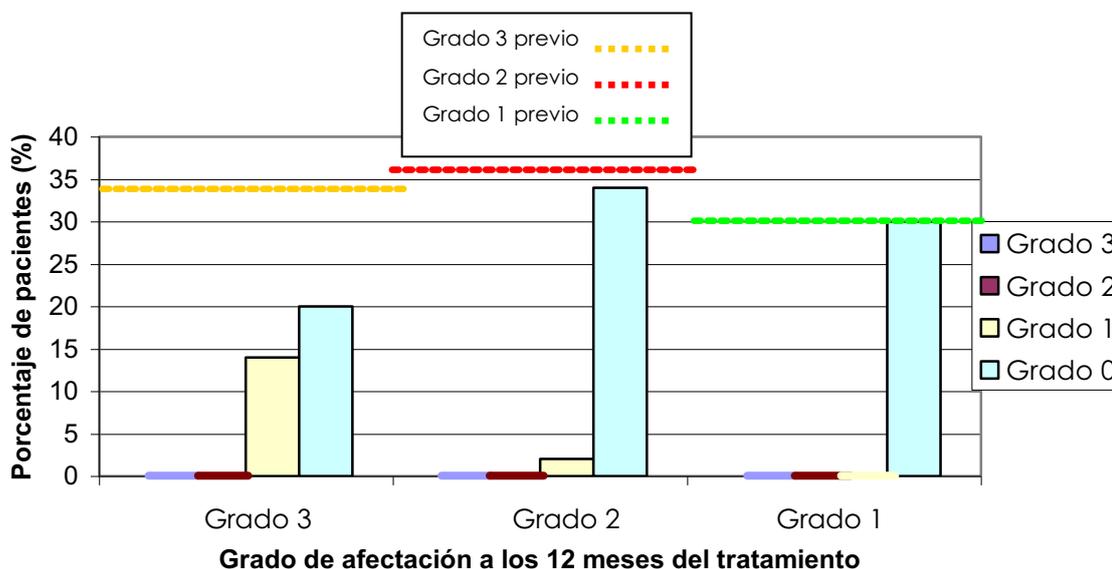


Figura 36. Expresión gráfica de la evolución del grado de AF según el grado previo al tratamiento. En el eje horizontal se muestra el grado de afectación previa, representando las líneas discontinuas superiores el número de pacientes en cada grado. Las columnas muestran, de acuerdo con la leyenda, el grado al que evolucionaron estos pacientes tras 12 meses de seguimiento. Los pacientes con un grado menor de afectación lograron alcanzar los grados de normalidad con más facilidad que los que presentaban grados mayores.

Utilizando el test exacto de Fisher para las variables categóricas y el test de Wilcoxon para las continuas, se correlacionaron los grados de afectación a los 12 meses de postoperatorio con respecto a los antecedentes personales y patológicos de los pacientes así como con los grados previos de afectación, y las variables de la técnica quirúrgica. Sólo se encontró una relación significativa ($p < 0.05$) con el grado de afectación previo y con la presencia de asimetría previa. Por lo que respecta al grado de afectación previo, cuanto menor fue la gravedad de afectación mejores fueron los resultados de tal manera que a los 12 meses del tratamiento ningún paciente con un G1 tras el tratamiento previamente padecía un G1 (0%), mientras que un 12.5% padecía un G2 previo y un 87.5% un G3 previo ($p = 0.002$). Por lo que respecta a la asimetría previa la presentaron un 62.5% de los que tras el tratamiento presentaban un G1 frente a un 37.5% que no la presentaban ($p = 0.03$) (Tablas 32 y 33).

Tabla 32. Variables categóricas asociadas con el grado de AF del paciente a los 12 meses.

Variable		Grado de atrofia que presenta el paciente a los 12 meses del procedimiento						Valor de p
		Grado 0 (42)		Grado 1 (8)		Total (50)		
		n	%	n	%	n	%	
Sexo del paciente	Hombre	29	69.0 %	6	75.0 %	35	70.0 %	1.000 ¹
	Mujer	13	31.0 %	2	25.0 %	15	30.0 %	
Hipercolesterolemia	No	36	85.7 %	7	87.5 %	43	86.0 %	1.000 ¹
	Sí	6	14.3 %	1	12.5 %	7	14.0 %	
Hipertrigliceridemia	No	37	88.1 %	6	75.0 %	43	86.0 %	0.310 ¹
	Sí	5	11.9 %	2	25.0 %	7	14.0 %	
Tabaquismo	No	37	88.1 %	8	100.0 %	45	90.0 %	0.577 ¹
	Sí	5	11.9 %	0	0.0 %	5	10.0 %	
Infección por el virus hepatitis B	No	39	92.9 %	8	100.0 %	47	94.0 %	1.000 ¹
	Sí	3	7.1 %	0	0.0 %	3	6.0 %	
Infección por el virus hepatitis C	No	39	92.9 %	7	87.5 %	46	92.0 %	0.514 ¹
	Sí	3	7.1 %	1	12.5 %	4	8.0 %	
Antecedente de tuberculosis	No	41	97.6 %	6	75.0 %	47	94.0 %	0.063 ¹
	Sí	1	2.4 %	2	25.0 %	3	6.0 %	
Antecedente de sarcoma de kaposi	No	41	97.6 %	8	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.4 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Diabetes o hiperglucemia	No	42	100.0 %	7	87.5 %	49	98.0 %	0.160 ¹
	Sí	0	0.0 %	1	12.5 %	1	2.0 %	
Antecedente de infección por citomegalovirus	No	41	97.6 %	6	75.0 %	47	94.0 %	0.063 ¹
	Sí	1	2.4 %	2	25.0 %	3	6.0 %	
Depresión o ansiedad	No	40	95.2 %	7	87.5 %	47	94.0 %	0.414 ¹
	Sí	2	4.8 %	1	12.5 %	3	6.0 %	
Enfermedad de Adisson	No	41	97.6 %	8	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.4 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Antecedente de infección oportunistas	No	41	97.6 %	6	75.0 %	47	94.0 %	0.063 ¹
	Sí	1	2.4 %	2	25.0 %	3	6.0 %	
Hipotiroidismo	No	41	97.6 %	8	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.4 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Plaquetopenia	No	41	97.6 %	8	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.4 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
En tratamiento con gemfibrozilo	No	36	85.7 %	8	100.0 %	44	88.0 %	0.572 ¹
	Sí	6	14.3 %	0	0.0 %	6	12.0 %	
En tratamiento con benzodiazepinas	No	38	90.5 %	8	100.0 %	46	92.0 %	1.000 ¹
	Sí	4	9.5 %	0	0.0 %	4	8.0 %	
En tratamiento con corticoides	No	40	95.2 %	8	100.0 %	48	96.0 %	1.000 ¹
	Sí	2	4.8 %	0	0.0 %	2	4.0 %	
En tratamiento antidepresivo	No	42	100.0 %	7	87.5 %	49	98.0 %	0.160 ¹
	Sí	0	0.0 %	1	12.5 %	1	2.0 %	
En tratamiento con atorvastatina	No	42	100.0 %	7	87.5 %	49	98.0 %	0.160 ¹
	Sí	0	0.0 %	1	12.5 %	1	2.0 %	
En tratamiento con tiroxina	No	41	97.6 %	8	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.4 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Asimetría previa	No	33	78.6 %	3	37.5 %	36	72.0 %	0.030 ¹
	Sí	9	21.4 %	5	62.5 %	14	28.0 %	
Grado de afectación por la atrofia facial	Grado 1	15	35.7 %	0	0.0 %	15	30.0 %	0.002 ¹
	Grado 2	17	40.5 %	1	12.5 %	18	36.0 %	
	Grado 3	10	23.8 %	7	87.5 %	17	34.0 %	
Área de obtención	Cervicodorsal	21	50.0 %	5	62.5 %	26	52.0 %	0.864 ¹
	Abdominal	16	38.1 %	2	25.0 %	18	36.0 %	
	Mamaria	5	11.9 %	1	12.5 %	6	12.0 %	
Anestesia	General	36	85.7 %	7	87.5 %	43	86.0 %	1.000 ¹
	Local y sedación	6	14.3 %	1	12.5 %	7	14.0 %	

1: Test exacto de Fisher.

Tabla 33. Variables continuas asociadas con el grado de AF del paciente a los 12 meses.

Variable	Grado de atrofia que presenta el paciente a los 12 meses del procedimiento						Valor de p
	Grado 0 (42)		Grado 1 (8)		Total (50)		
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Edad (años)	45.62	7.74	46.25	7.19	45.72	7.59	0.958 ¹
Talla (cm)	169.43	8.06	170.38	11.12	169.58	8.50	0.740 ¹
Peso (kg)	70.30	11.31	71.63	15.17	70.51	11.84	0.884 ¹
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24.35	2.93	24.44	3.01	24.36	2.92	0.701 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de infección por el VIH y el tratamiento de la atrofia facial (años)	8.55	4.10	9.63	4.41	8.72	4.12	0.671 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de lipodistrofia y el tratamiento de la atrofia facial (meses)	31.71	18.80	28.50	17.78	31.20	18.50	0.640 ¹
Volumen de TA total infiltrado (cc)	32.38	16.57	34.50	12.09	32.72	15.85	0.516 ¹
Volumen de TA infiltrado en la hemicara derecha (cc)	16.26	7.94	17.63	5.90	16.48	7.61	0.507 ¹
Volumen de TA infiltrado en la hemicara izquierda (cc)	16.40	8.61	16.88	6.22	16.48	8.22	0.624 ¹

1: Test de Wilcoxon Rank Sum

6.2.5 Efectividad del tratamiento.

Determinamos la efectividad de la inyección de TA autólogo como tratamiento de la AF asociada a infección por VIH a los 3, 6 y 12 meses del tratamiento basándonos en la comparación inter e intragrupos de la mejoría en el grado de afectación previo y el que presenta el paciente en cada intervalo de tiempo.

- Intergrupos

Al cabo de 3 meses de realizado el tratamiento, al dividir por grados de AF, todos los pacientes (n=15, 100%) con G1 basal pasaron a tener un G0 (n=15, 100%); de los 18 pacientes con G2 basal, 17 (94%) pasaron a G0 y G1 (6%) a G1; y de los 17 pacientes con G3 basal, 10 (59%) pasaron a G0, 6 (35%) a G1, y G1 (6%) a G2 (Tabla 34).

Analizada la variación en el grado de afectación mediante el Test de Wilcoxon se observó que la infiltración facial con TA permitió de forma muy significativa ($p < 0.0001$) mejorar en todos los pacientes (n=50, 100%) como mínimo un grado respecto al grado basal de AF (Tabla 35).

Tabla 34. Distribución de los pacientes según el grado de AF previo al tratamiento y el que presentaron a los 3 meses de este.

Variable		Grado de afectación por la atrofia facial previamente a la intervención							
		Grado 1 (15)		Grado 2 (18)		Grado 3 (17)		Total (50)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Grado de atrofia que presenta el paciente a los 3 meses del procedimiento	Grado 0	15	100.0%	17	94.4%	10	58.8%	42	84.0%
	Grado 1	0	0.0 %	1	5.6 %	6	35.3%	7	14.0%
	Grado 2	0	0.0 %	0	0.0 %	1	5.9 %	1	2.0 %
	Grado 3	0	0.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %

Tabla 35. Análisis de la "mejoría" de la AF a los 3 meses del tratamiento.

Estado del paciente después de 3 meses	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulativo	Valor de p
Mejoría respecto el grado basal	50	100.0%	100.0%	0.00001 ¹

1: Test de Wilcoxon Rank Sum

Transcurridos 6 meses del tratamiento persistía una mejoría significativa en la intensidad de la LA facial en todos los pacientes tratados. Todos los pacientes (n=15, 100%) con G1 basal habían pasado a un G0 (n=15, 100%); de los 18 pacientes con G2 basal, 17 (94%) pasaron a G0 y G1 (6%) a G1; y de los 17 pacientes con G3 basal, 10 (59%) pasaron a G0, y 7 (41%) a G1 (Test de Wilcoxon, $p < 0.0001$) (Tablas 36 y 37).

Tabla 36. Distribución de los pacientes según el grado de AF previo al tratamiento y el que presentaron a los 6 meses de este.

Variable		Grado de afectación por la atrofia facial previamente a la intervención							
		Grado 1 (15)		Grado 2 (18)		Grado 3 (17)		Total (50)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Grado de atrofia que presenta el paciente a los 6 meses del procedimiento	Grado 0	15	100.0%	17	94.4%	10	58.8%	42	84.0%
	Grado 1	0	0.0 %	1	5.6 %	7	41.2%	8	16.0%
	Grado 2	0	0.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %
	Grado 3	0	0.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %	0	0.0 %

Tabla 37. Análisis de la "mejoría" de la AF a los 6 meses del tratamiento.

Estado del paciente después de 6 meses	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulativo	Valor de p
Mejoría respecto el grado basal	50	100.0%	100.0%	0,00001 ¹

1: Test de Wilcoxon Rank Sum

Al cabo de 12 meses, se mantuvo la mejoría significativa de la AF (Test de Wilcoxon, $p < 0.0001$), pues todos los pacientes ($n=15$, 100%) con G1 basal seguían con G0 ($n=15$, 100%) (Figura 37); de los 18 pacientes con G2 basal, 1 (6%) seguía con un G1 (Figura 38) y 17 (94%) con G0 (Figura 39); y de los 17 pacientes con G3 basal, 7 (41%) seguían con G1 (Figura 40), y 10 (59%) con G0 (Figura 41 y 42) (Tablas 38 y 39).

Tabla 38. Distribución de los pacientes según el grado de AF previo al tratamiento y el que presentaron a los 12 meses de este.

Variable		Grado de afectación por la atrofia facial previamente a la intervención							
		Grado I (15)		Grado II (18)		Grado III (17)		Total (50)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Grado de atrofia que presenta el paciente a los 12 meses del procedimiento	Grado 0	15	100.0%	17	94.4%	10	58.8%	42	84.0%
	Grado 1	0	0.0%	1	5.6%	7	41.2%	8	16.0%
	Grado 2	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Grado 3	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%

Tabla 39. Análisis de la "mejoría" de la AF a los 12 meses del tratamiento.

Estado del paciente después de 12 meses	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulativo	Valor de p
Mejoría respecto el grado basal	50	100.0%	100.0%	0.00001 ¹

1: Test de Wilcoxon Rank Sum

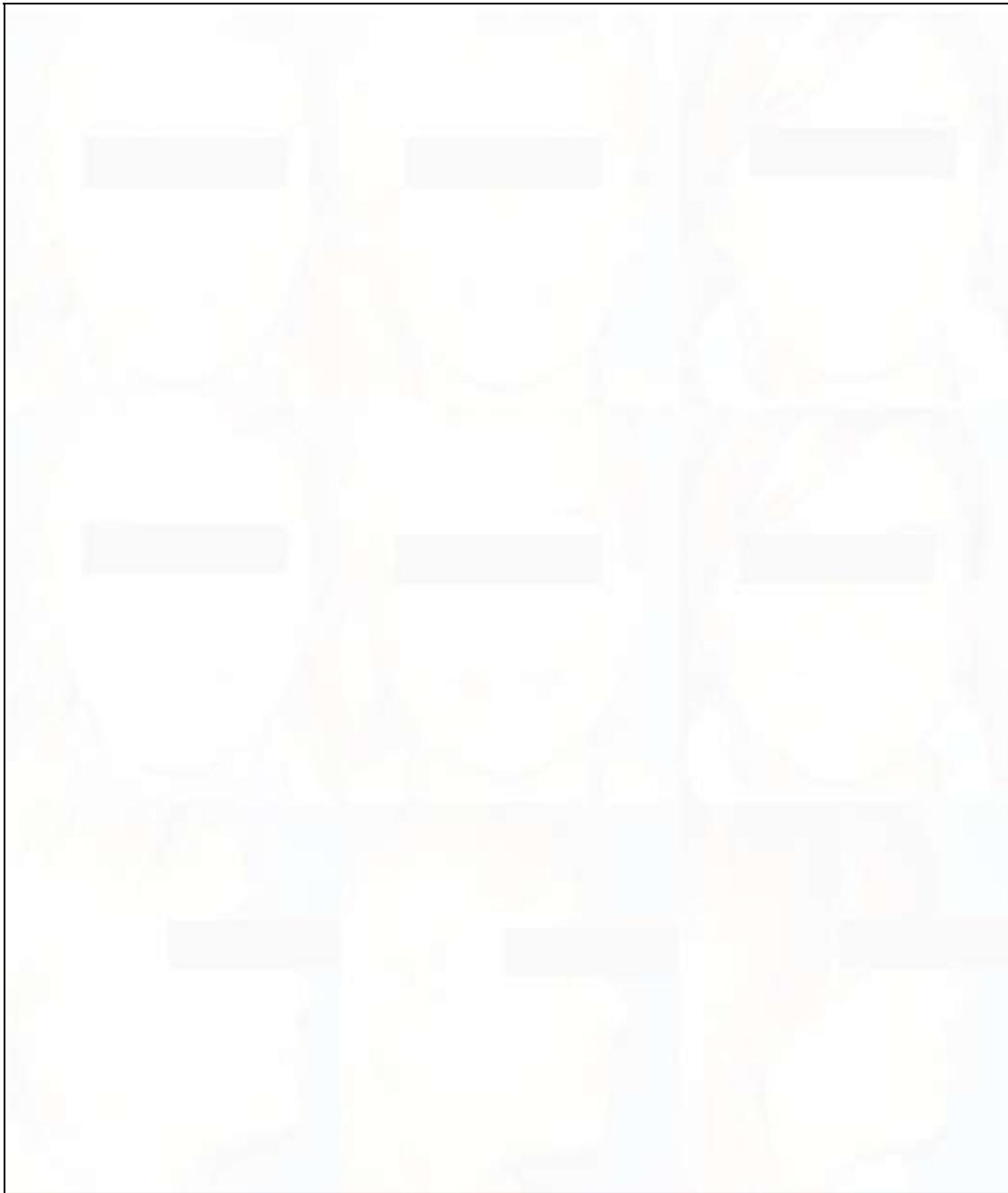


Figura 37. Paciente mujer de 34 años con un G1 de AF previo al tratamiento con injertos de TA, 7 cc en cada mejilla. Fotografías en distintas proyecciones (superior, frontal; central, frontal sonriendo; inferior, lateral) antes de la intervención (columna izquierda), a los 3 meses de esta (columna central) y a los 12 meses del mismo (columna derecha) en las que se observa a la paciente libre de AF (G0). Obsérvese el allanamiento del pómulo y la mejoría con la intervención recuperando su convexidad tanto en reposo como sonriendo.



Figura 38. Paciente varón de 46 años con un G2 de AF previo al tratamiento con injertos de TA, 8 cc en mejilla derecha y 7.2 cc en izquierda. Fotografías en distintas proyecciones (superior, frontal; central, mirada superior; inferior, lateral), antes de la intervención (columna izquierda), a los 3 meses del mismo (columna central) y a los 12 meses (columna derecha) en las que se observa al paciente como ha mejorado de grado AF pasando a G1. Obsérvese en las proyecciones laterales (abajo) el allanamiento del pómulo y hundimiento de la región yugal antes del tratamiento y la mejoría posterior, persistiendo la falta de convexidad de la región malar, lo que caracteriza al G1.



Figura 39. Paciente mujer de 41 años con un G2 de AF previo al tratamiento con injertos de TA, 9.6 cc en cada mejilla. Fotografías en distintas proyecciones (superior, frontal; central, frontal sonriendo; inferior, mirada superior), antes de la intervención (columna izquierda), a los 3 meses de esta (columna central) y a los 12 meses del mismo (columna derecha) en las que se observa a la paciente libre de AF (G0). Obsérvese el hundimiento marcado en la región yugal y el allanamiento del pómulo y la mejoría con la intervención recuperando su convexidad en todas las posiciones.



Figura 40. Paciente varón de 38 años con un G3 de AF previo al tratamiento con injertos de TA, 9 cc en cada mejilla. Fotografías en distintas proyecciones (superior, frontal; central, mirada superior; inferior, lateral), antes de la intervención (columna izquierda), a los 3 meses de esta (columna central) y a los 12 meses de esta (columna derecha) en las que se observa al paciente libre de AF (G1). Obsérvese el allanamiento del pómulo, hundimiento de la región yugal y la marcada esqueletización de la mejilla (músculo cigomático mayor) antes del tratamiento y la mejoría posterior con convexidad de la región malar en todas las proyecciones.



Figura 41. Paciente mujer de 40 años con un G3 de AF previo al tratamiento con injertos de TA, 10.5 cc por mejilla. Fotografías en distintas proyecciones (superior, frontal; central, mirada superior; inferior, oblicuas), antes de la intervención (columna izquierda), a los 3 meses de esta (columna central) y a los 12 meses de la misma (columna derecha) en las que se observa a la paciente libre de AF (G0). Obsérvese el allanamiento del pómulo, hundimiento de la región yugal y la marcada esqueletización de la mejilla antes del tratamiento, y la mejoría posterior con convexidad de la región malar en todas las proyecciones.



Figura 42. Paciente varón de 56 años con un G3 previo al tratamiento con infiltración de TA, 12 cc por mejilla. Fotografías en distintas proyecciones (superior, frontal; central, oblicua; inferior, frontal sonriendo), antes de la intervención (columna izquierda), a los 3 meses de esta (columna central) y a los 12 meses de la misma (columna derecha) en las que se observa al paciente libre de AF (G0). Obsérvese el allanamiento del pómulo, hundimiento de la región yugal y la marcada esqueletización de la mejilla (músculo cigomático mayor) antes del tratamiento y la mejoría posterior con convexidad de la región malar en todas las proyecciones.

- Intragrupos:

En la Tabla 40 se muestran los pacientes que presentan un determinado grado de afectación en cada tiempo de control.

Tabla 40. Distribución de la población estudiada por grado de AF en cada tiempo del estudio.

Variable		Tiempo transcurrido desde el tratamiento			
		Basal (n)	3 meses (n)	6 meses (n)	12 meses (n)
Grado de AF que presenta el paciente	Grado 0	0	42	42	42
	Grado 1	15	7	8	8
	Grado 2	18	1	0	0
	Grado 3	17	0	0	0
	Total	50	50	50	50

Con el fin de poder procesar estadísticamente estos datos, al haber momentos del estudio en que el número de pacientes de algunos grados era cero, fue necesario emplear como medida de la mejoría el cálculo de las diferencias en el grado que se produjeron en cada período. Así obtuvimos para los 3 meses de control la Tabla 41, que nos muestra que todos los pacientes mejoran, 17 en un grado, 23 en dos grados y 10 en tres grados.

Tabla 41. Variación en el grado de AF entre el momento basal y a los 3 meses del tratamiento.

Variable		Pacientes		
		Frecuencia	Porcentaje	Acumulado
Grados de mejoría en la AF entre el momento basal y los 3 meses	1 grado	17	34.00	34.00
	2 grados	23	46.00	80.00
	3 grados	10	20.00	100.00
	Total	50	100.00	

En la Tabla 42 vemos como todos los pacientes menos uno se mantienen en el mismo grado entre el control del tercer mes y el de los 6 meses. Observando la Tabla 29 anteriormente expuesta observamos que el paciente que no mantuvo el grado conseguido en el momento anterior (3 meses) fue porque mejoró en un grado (pasó de G2 a G1).

Tabla 42. Variación en el grado de AF entre el 3^{er} mes y el 6^o mes tras el tratamiento.

Variable		Pacientes		
		Frecuencia	Porcentaje	Acumulado
Grados de cambio en la AF a los 6 meses respecto a los 3 meses	0 grado	49	98.00	98.00
	1 grado	1	2.00	100.00
	Total	50	100.00	

Lo mismo sucedió entre el sexto mes y los 12 meses, donde todos los pacientes permanecieron estables en el grado tal y como muestra la tabla (Tabla 43).

Tabla 43. Variación en grado entre el 6^o y el 12^o mes de tratamiento.

Variable		Pacientes		
		Frecuencia	Porcentaje	Acumulado
Grados de cambio en la AF a los 12 meses respecto a los 6 meses	0 grados	50	100.00	100.00
	Total	50	100.00	

Al calcular la diferencia en el grado respecto al momento basal, se obtuvo la siguiente distribución (Tabla 44) que evidenció cómo el resultado se mantuvo estable a lo largo del periodo de control.

Tabla 44. Evolución de la variación del grado de AF durante el tiempo de control

Variable		Tiempo transcurrido desde el tratamiento			
		3 meses (n)	6 meses (n)	12 meses (n)	Total (n)
Diferencia de grado respecto al momento basal	1 Grado	17	16	16	49
	2 Grados	23	24	24	71
	3 Grados	10	10	10	30
	Total	50	50	50	150

Para determinar cuál fue la mejoría media esperable en un individuo que realizaba el tratamiento de la AF mediante injertos de TA, en términos de grado de AF, se comparó la diferencia en el grado entre el momento basal y a los 3 meses, puesto que tal y como se refleja en la Tabla 45 en este periodo fue donde se produjo la evolución que después se mantuvo constante hasta la finalización del estudio a los 12 meses. La diferencia de grado entre el momento basal y los tres meses fue muy significativa. La estabilidad del resultado se demostró al no ser significativa la diferencia de grado entre los controles posteriores (de los 3 a los 6 meses, y de los 6 a los 12 meses).

Tabla 45. Evolución del grado de AF en cada tiempo de control respecto al preoperatorio

Evolución del grado respecto el momento basal	Coficiente	Desviación estándar	Z	P> z	Intervalo de confianza 95%
Variación grado basal - 3 ^{er} mes	0.6205765	0.1036952	5.98	0.0001	(0.4173377; 0.8238153)
Variación grado 3 ^{er} mes-6 ^o mes	0.0106953	0.0164825	0.65	0.516	(-0.0216099; 0.0430004)
Variación grado 6 ^o mes-12 ^o mes	0.0106953	0.0164825	0.65	0.516	(-0.0216099; 0.0430004)

Aplicando un modelo loglineal al coeficiente del intervalo donde el cambio de grado fue más significativo (de basal al 3^{er} mes) pasaremos a tener el valor del cambio esperado en términos de grados:

$$e^{\text{const}} = e^{0.62} = 1.86 \text{ (95\% CI 1.52-2.27)}$$

Por tanto la mejoría media entre la exploración basal y el 3^{er} mes es de 1.86 grados.

Teniendo en cuenta que posteriormente a los 3 meses no se produjeron cambios significativos, el valor esperado de la diferencia en el grado desde el momento basal fue significativamente más grande que 0, entre 1 y 2 grados con más tendencia a 2 grados concretamente 1.86.

6.2.6 Incidencias y complicaciones postoperatorias.

- Complicaciones totales presentadas por la obtención de TA.

En la zona donante de TA, hay que destacar que no se presentó ninguna complicación destacable. En 2 casos (4%) en los que se les obtuvo TA de la región cervicodorsal, presentaron cicatrices hipertróficas en la incisión de entrada de la cánula de aspiración.

- Complicaciones totales presentadas por el implante de TA.

Las complicaciones que presentaron los pacientes se enumeran en la Tabla 46, desglosadas por el periodo de control en que fueron detectadas. Destacan por su mayor

frecuencia, la asimetría y la hipercorrección que afectaron respectivamente a un 18% de los pacientes. A los 12 meses destacaron la asimetría con un 16% de los pacientes, la hipercorrección con 14% y la hipocorrección con un 10% de los pacientes.

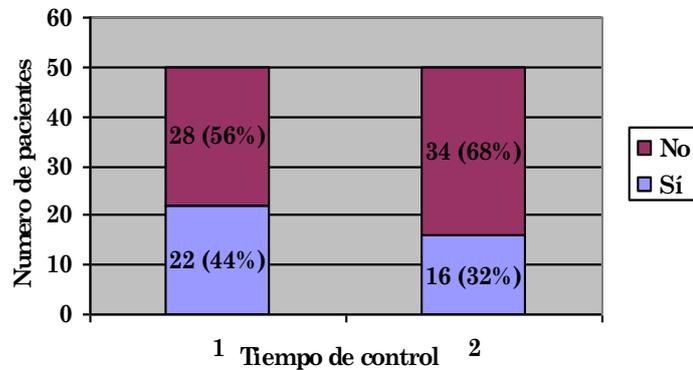
Ningún paciente presentó infección, migración del injerto, incisión excesivamente visible ni lesión de estructuras nobles faciales o tejidos que no son los receptores inicialmente elegidos del implante de TA (nervios, globo ocular, conducto de Stenon, musculatura facial profunda, etc.).

Un total de 22 pacientes (44% del total) presentaron como mínimo una complicación en algún momento del tratamiento, mientras que en el control a más largo plazo (1 año) eran 16 pacientes (32% del total) los que presentaban como mínimo una complicación (Figura 43).

Tabla 46. Complicaciones que presentaron los pacientes con el tratamiento según el momento de presentación. Los resultados por cada tipo de complicación se expresaron en números totales y en porcentaje respecto a la población total, mientras que el número total de complicaciones se expresó sólo como números totales al no poder correlacionarse con el total de la población porque algunas son excluyentes entre ellas mientras que otras pueden presentarse en el mismo paciente.

Complicación	1 mes n (%)	3 meses n (%)	6 meses n (%)	12 meses n (%)
Edema	10 (20%)	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)
Equimosis	4 (8%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Hipocorrección	0 (0%)	5 (10%)	5 (10%)	5 (10%)
Hipercorrección	3 (6%)	6 (12%)	9 (18%)	7 (14%)
Nodulaciones	0 (0%)	1 (2%)	2 (4%)	3 (6%)
Migración	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Irregularidades cutáneas	1 (2%)	3 (6%)	4 (8%)	5 (10%)
Incisión visible	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Infección	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Lesión estructuras nobles	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Asimetría	1 (2%)	8 (16%)	9 (18%)	8 (16%)
Total	19	26	29	28

Figura 43. Número y porcentaje de pacientes que presentaron complicaciones en cualquier momento dentro de los primeros 12 meses postratamiento (tiempo 1) o a término de los 12 meses (tiempo 2).



Analizamos la relación de las complicaciones presentadas a los 12 meses del tratamiento con los antecedentes personales y patológicos de los pacientes así como con los grados previos de afectación y las variables de la técnica quirúrgica, mediante el test de Fisher para las variables categóricas y el test de Wilcoxon para las continuas. El hecho de presentar cualquier complicación a los 12 meses mostró una relación significativa ($p=0.029$) con los antecedentes de depresión o ansiedad (los 3 pacientes que presentaron este antecedente presentaron alguna complicación), y con el grado previo de afectación ($p=0.010$), donde el 62.5 % de los pacientes con complicaciones pertenecían al grupo de G3 previo (34% del total) por tan solo un 25.0 % al G1 y un 12.5 % al G2. También la presencia de asimetría previa mostró relación significativa ($p=0.005$), con la presencia de complicaciones a los 12 meses, pues de los pacientes sin complicaciones, el 85.3 % no presentaba asimetría, mientras que el 14.7% sí presentaba. De los pacientes con complicaciones, el 43.8 % no presentaban asimetría mientras que el 56.3 % sí presentaban (Tablas 47 y 48).

Tabla 47. Análisis de las complicaciones presentadas a los 12 meses del tratamiento respecto a las variables categóricas del estudio.

Variables categóricas		Complicaciones a los 12 meses del tratamiento						Valor de p
		No (34)		Sí (16)		Total (50)		
		n	%	n	%	n	%	
Sexo del paciente	Hombre	24	70.6 %	11	68.8 %	35	70.0 %	1.000 ¹
	Mujer	10	29.4 %	5	31.3 %	15	30.0 %	
Hipercolesterolemia	No	30	88.2 %	13	81.3 %	43	86.0 %	0.666 ¹
	Sí	4	11.8 %	3	18.8 %	7	14.0 %	
Hipertrigliceridemia	No	28	82.4 %	15	93.8 %	43	86.0 %	0.406 ¹
	Sí	6	17.6 %	1	6.3 %	7	14.0 %	
Tabaquismo	No	29	85.3 %	16	100.0 %	45	90.0 %	0.163 ¹
	Sí	5	14.7 %	0	0.0 %	5	10.0 %	
Infección por el virus hepatitis B	No	31	91.2 %	16	100.0 %	47	94.0 %	0.542 ¹
	Sí	3	8.8 %	0	0.0 %	3	6.0 %	
Infección por el virus hepatitis C	No	31	91.2 %	15	93.8 %	46	92.0 %	1.000 ¹
	Sí	3	8.8 %	1	6.3 %	4	8.0 %	
Antecedente de tuberculosis	No	33	97.1 %	14	87.5 %	47	94.0 %	0.237 ¹
	Sí	1	2.9 %	2	12.5 %	3	6.0 %	
Antecedente de sarcoma de Kaposi	No	33	97.1 %	16	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.9 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Diabetes o hiperglucemia	No	33	97.1 %	16	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.9 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Antecedente de infección por citomegalovirus	No	32	94.1 %	15	93.8 %	47	94.0 %	1.000 ¹
	Sí	2	5.9 %	1	6.3 %	3	6.0 %	
Depresión y ansiedad	No	34	100.0 %	13	81.3 %	47	94.0 %	0.029 ¹
	Sí	0	0.0 %	3	18.8 %	3	6.0 %	
Enfermedad de Adisson	No	33	97.1 %	16	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.9 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Antecedente de infección oportunista	No	33	97.1 %	14	87.5 %	47	94.0 %	0.237 ¹
	Sí	1	2.9 %	2	12.5 %	3	6.0 %	
Hipotiroidismo	No	33	97.1 %	16	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.9 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Plaquetopenia	No	33	97.1 %	16	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.9 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
En tratamiento con gemfibrozilo	No	29	85.3 %	15	93.8 %	44	88.0 %	0.650 ¹
	Sí	5	14.7 %	1	6.3 %	6	12.0 %	
En tratamiento con benzodiacepinas	No	31	91.2 %	15	93.8 %	46	92.0 %	1.000 ¹
	Sí	3	8.8 %	1	6.3 %	4	8.0 %	
En tratamiento con corticoides	No	32	94.1 %	16	100.0 %	48	96.0 %	1.000 ¹
	Sí	2	5.9 %	0	0.0 %	2	4.0 %	
En tratamiento antidepresivo	No	34	100.0 %	15	93.8 %	49	98.0 %	0.320 ¹
	Sí	0	0.0 %	1	6.3 %	1	2.0 %	
En tratamiento con atorvastatina	No	34	100.0 %	15	93.8 %	49	98.0 %	0.320 ¹
	Sí	0	0.0 %	1	6.3 %	1	2.0 %	
En tratamiento con tiroxina	No	33	97.1 %	16	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.9 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Asimetría previa	No	29	85.3 %	7	43.8 %	36	72.0 %	0.005 ¹
	Sí	5	14.7 %	9	56.3 %	14	28.0 %	
Grado de afectación por la atrofia facial	Grado 1	11	32.4 %	4	25.0 %	15	30.0 %	0.010 ¹
	Grado 2	16	47.1 %	2	12.5 %	18	36.0 %	
	Grado 3	7	20.6 %	10	62.5 %	17	34.0 %	
Área de obtención	Cervicodorsal	17	50.0 %	9	56.3 %	26	52.0 %	0.912 ¹
	Abdominal	13	38.2 %	5	31.3 %	18	36.0 %	
	Mamaria	4	11.8 %	2	12.5 %	6	12.0 %	
Anestesia	General	29	85.3 %	14	87.5 %	43	86.0 %	1.000 ¹
	Local y sedación	5	14.7 %	2	12.5 %	7	14.0 %	

1: Test exacto de Fisher.

Tabla 48. Análisis de la relación entre las variables continuas y las complicaciones presentadas a los 12 meses del tratamiento.

Variables continuas	Complicaciones a los 12 meses del tratamiento						Valor de p
	No (34)		Sí (16)		Total (50)		
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Edad (años)	45.35	7.62	46.50	7.71	45.72	7.59	0.553 ¹
Talla (cm)	170.18	7.61	168.31	10.28	169.58	8.50	0.684 ¹
Peso (kg)	71.28	11.09	68.88	13.53	70.51	11.84	0.539 ¹
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24.44	3.24	24.19	2.15	24.36	2.92	0.901 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de infección por el VIH y el tratamiento de la atrofia facial (años)	9.21	4.62	7.69	2.63	8.72	4.12	0.246 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de lipodistrofia y el tratamiento de la atrofia facial (meses)	30.53	16.60	32.63	22.55	31.20	18.50	0.983 ¹
Volumen de TA total infiltrado (cc)	31.94	17.06	34.38	13.28	32.72	15.85	0.411 ¹
Volumen de TA infiltrado en la hemicara derecha (cc)	15.97	8.22	17.56	6.23	16.48	7.61	0.327 ¹
Volumen de TA infiltrado en la hemicara izquierda (cc)	16.32	8.79	16.81	7.13	16.48	8.22	0.574 ¹

1: Test de Wilcoxon Rank Sum

En el análisis univariado, tan sólo la presencia de asimetría previamente al tratamiento mostró una relación significativa ($p=0.004$) con sufrir alguna complicación relacionada con el tratamiento a los 12 meses del mismo (Tabla 49).

Tabla 49. Análisis univariante de las complicaciones presentadas por los pacientes a los 12 meses del tratamiento y su relación con las distintas variables.

VARIABLE		Odds Univariado	(95% IC)	Valor de P	obs
Sexo del paciente	Hombre	1		0.895	50
	Mujer	1.091	(0.301;3.959)		
Hipercolesterolemia	No	1		0.510	50
	Sí	1.731	(0.338;8.854)		
Hipertrigliceridemia	No	1		0.300	50
	Sí	0.311	(0.034;2.830)		
Infección por el virus hepatitis C	No	1		0.755	50
	Sí	0.689	(0.066;7.192)		
Antecedente de tuberculosis	No	1		0.221	50
	Sí	4.714	(0.395;56.324)		
Antecedente de infección por citomegalovirus	No	1		0.959	50
	Sí	1.067	(0.090;12.706)		
Antecedente de infección oportunista	No	1		0.221	50
	Sí	4.714	(0.395;56.324)		
En tratamiento con gemfibrozilo	No	1		0.405	50
	Sí	0.387	(0.041;3.616)		
En tratamiento con benzodiazepinas	No	1		0.755	50
	Sí	0.689	(0.066;7.192)		
Asimetría previa	No	1		0.004	50
	Sí	7.457	(1.895;29.341)		
Grado de afectación por la atrofia facial	Grado 1	1		0.261	50
	Grado 2	0.344	(0.053;2.215)		
	Grado 3	3.929	(0.879;17.563)		
Área de obtención	Cervicodorsal	1		0.633	50
	Abdominal	0.726	(0.196;2.693)		
	Mamaria	0.944	(0.144;6.189)		
Anestesia	General	1		0.834	50
	Local y sedación	0.829	(0.143;4.814)		
Edad (años)	Incremento unitario	1.021	(0.943;1.105)	0.615	50
Talla (cm)	Incremento unitario	0.974	(0.906;1.046)	0.467	50
Peso (kg)	Incremento unitario	0.982	(0.933;1.035)	0.500	50
Índice de masa corporal (kg/m ²)	Incremento unitario	0.969	(0.785;1.197)	0.772	50
Tiempo entre el diagnóstico de infección por el VIH y el tratamiento de la atrofia facial (años)	Incremento unitario	0.907	(0.773;1.063)	0.227	50
Tiempo entre el diagnóstico de lipodistrofia y el tratamiento de la atrofia facial (meses)	Incremento unitario	1.006	(0.975;1.039)	0.707	50
Volumen de TA total infiltrado (cc)	Incremento unitario	1.010	(0.973;1.048)	0.610	50
Volumen de TA infiltrado en la hemicara derecha (cc)	Incremento unitario	1.028	(0.951;1.111)	0.489	50
Volumen de TA infiltrado en la hemicara izquierda (cc)	Incremento unitario	1.007	(0.937;1.083)	0.843	50

Las incidencias y complicaciones presentadas se analizaron de forma individualizada en base a las variables de los pacientes y del procedimiento. Dentro del conjunto de posibles complicaciones no se consideró de interés analizar aquellas que no se presentaron transcurridos los 12 meses del tratamiento, es decir, el edema, la equimosis, la migración, la incisión visible, infección, y la lesión de estructuras nobles faciales.

- Hipocorrección:

Se encontró una relación significativa ($p < 0.05$, test de Fisher) entre la hipocorrección con la asimetría previa ($p = 0.001$), pues el 100% de los pacientes ($n = 5$) que presentaban hipocorrección presentaban previamente asimetría. La obtención del TA de la región mamaria se relacionó significativamente con la presencia de hipocorrección ($p = 0.046$) (Figura 44, Tablas 50 y 51).

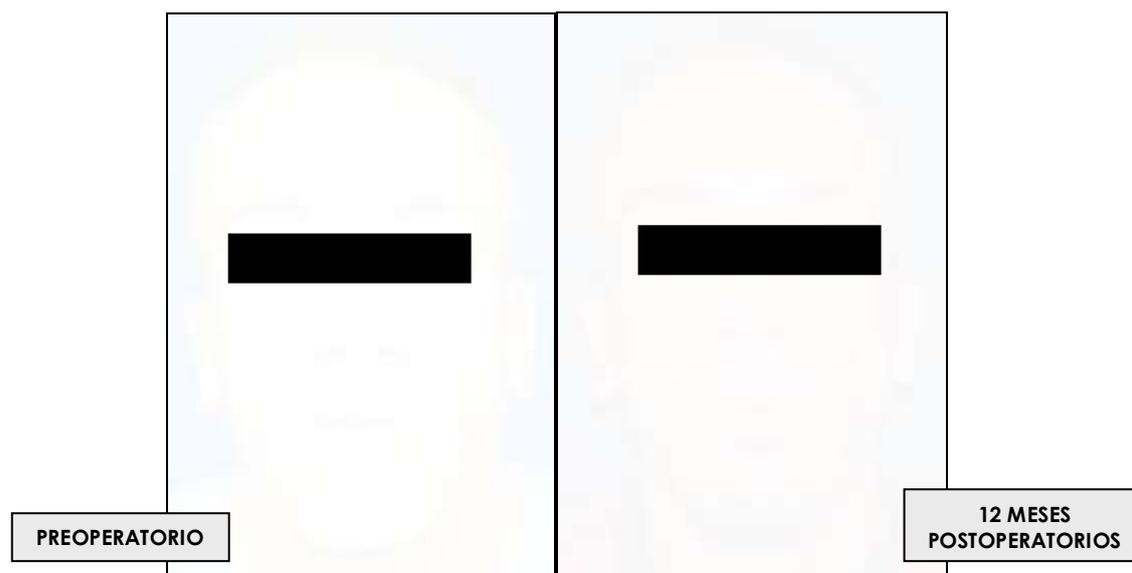


Figura 44. Ejemplo de hipocorrección en un paciente varón de 48 años y un G2 de AF con asimetría (mayor atrofia en el lado izquierdo). Fotografía preoperatoria a la izquierda y a los 12 meses del tratamiento en la derecha. Se infiltraron 8.5 cc de TA autólogo en lado derecho y 9 cc en el izquierdo. El resultado final a los 12 meses muestra una mejoría respecto al estado previo pero la corrección es insuficiente en ambos lados, más manifiesta en lado más atrófico (izquierdo).

Tabla 50. Análisis de la presencia o no de hipocorrección a los 12 meses del tratamiento y su relación con las distintas variables continuas del estudio.

Variables continuas	Falta de volumen en la zona tratada a los 12 meses de la intervención						Valor de p
	No (45)		Sí (5)		Total (50)		
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Edad (años)	45.53	7.61	47.40	8.05	45.72	7.59	0.746 ¹
Talla (cm)	169.16	8.36	173.40	9.74	169.58	8.50	0.315 ¹
Peso (kg)	69.83	11.37	76.60	15.61	70.51	11.84	0.340 ¹
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24.21	2.93	25.72	2.73	24.36	2.92	0.190 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de infección por el VIH y el tratamiento de la atrofia facial (años)	8.82	4.29	7.80	2.17	8.72	4.12	0.581 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de lipodistrofia y el tratamiento de la atrofia facial (meses)	31.73	18.56	26.40	19.26	31.20	18.50	0.492 ¹
Volumen de TA total infiltrado (cc)	32.60	16.65	33.80	5.22	32.72	15.85	0.605 ¹
Volumen de TA infiltrado en la hemicara derecha (cc)	16.36	7.99	17.60	2.51	16.48	7.61	0.517 ¹
Volumen de TA infiltrado en la hemicara izquierda (cc)	16.51	8.64	16.20	2.77	16.48	8.22	0.686 ¹

1: Test de Wilcoxon Rank Sum

Tabla 51. Análisis de la presencia o no de hipocorrección a los 12 meses del tratamiento y su relación con las distintas variables categóricas del estudio.

Variables categóricas		Falta de volumen en la zona tratada a los 12 meses de la intervención						Valor de p
		No (45)		Sí (5)		Total (50)		
		n	%	n	%	n	%	
Sexo del paciente	Hombre	30	66.7 %	5	100.0 %	35	70.0 %	0.305 ¹
	Mujer	15	33.3 %	0	0.0 %	15	30.0 %	
Hipercolesterolemia	No	38	84.4 %	5	100.0 %	43	86.0 %	1.000 ¹
	Sí	7	15.6 %	0	0.0 %	7	14.0 %	
Hipertrigliceridemia	No	38	84.4 %	5	100.0 %	43	86.0 %	1.000 ¹
	Sí	7	15.6 %	0	0.0 %	7	14.0 %	
Tabaquismo	No	40	88.9 %	5	100.0 %	45	90.0 %	1.000 ¹
	Sí	5	11.1 %	0	0.0 %	5	10.0 %	
Infección virus hepatitis B	No	42	93.3 %	5	100.0 %	47	94.0 %	1.000 ¹
	Sí	3	6.7 %	0	0.0 %	3	6.0 %	
Infección virus hepatitis C	No	41	91.1 %	5	100.0 %	46	92.0 %	1.000 ¹
	Sí	4	8.9 %	0	0.0 %	4	8.0 %	
Antecedente de tuberculosis	No	42	93.3 %	5	100.0 %	47	94.0 %	1.000 ¹
	Sí	3	6.7 %	0	0.0 %	3	6.0 %	
Antecedente de sarcoma de Kaposi	No	44	97.8 %	5	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.2 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Diabetes o hiperglucemia	No	44	97.8 %	5	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.2 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Antecedente de infección por citomegalovirus	No	42	93.3 %	5	100.0 %	47	94.0 %	1.000 ¹
	Sí	3	6.7 %	0	0.0 %	3	6.0 %	
Depresión y ansiedad	No	42	93.3 %	5	100.0 %	47	94.0 %	1.000 ¹
	Sí	3	6.7 %	0	0.0 %	3	6.0 %	
Enfermedad de Adisson	No	44	97.8 %	5	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.2 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Antecedente de infección oportunista	No	43	95.6 %	4	80.0 %	47	94.0 %	0.276 ¹
	Sí	2	4.4 %	1	20.0 %	3	6.0 %	
Hipotiroidismo	No	44	97.8 %	5	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.2 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Plaquetopenia	No	44	97.8 %	5	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.2 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
En tratamiento con gemfibrozilo	No	39	86.7 %	5	100.0 %	44	88.0 %	1.000 ¹
	Sí	6	13.3 %	0	0.0 %	6	12.0 %	
En tratamiento con benzodiazepinas	No	41	91.1 %	5	100.0 %	46	92.0 %	1.000 ¹
	Sí	4	8.9 %	0	0.0 %	4	8.0 %	
En tratamiento con corticoides	No	43	95.6 %	5	100.0 %	48	96.0 %	1.000 ¹
	Sí	2	4.4 %	0	0.0 %	2	4.0 %	
En tratamiento antidepresivo	No	44	97.8 %	5	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.2 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
En tratamiento con atorvastatina	No	44	97.8 %	5	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.2 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
En tratamiento con tiroxina	No	44	97.8 %	5	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.2 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Asimetría previa	No	36	80.0 %	0	0.0 %	36	72.0 %	0.001 ¹
	Sí	9	20.0 %	5	100.0 %	14	28.0 %	
Grado de afectación por la atrofia facial	Grado 1	15	33.3 %	0	0.0 %	15	30.0 %	0.068 ¹
	Grado 2	17	37.8 %	1	20.0 %	18	36.0 %	
	Grado 3	13	28.9 %	4	80.0 %	17	34.0 %	
Área de obtención	Cervicodorsal	23	51.1 %	3	60.0 %	26	52.0 %	0.046 ¹
	Abdominal	18	40.0 %	0	0.0 %	18	36.0 %	
	Mamaria	4	8.9 %	2	40.0 %	6	12.0 %	
Anestesia	General	38	84.4 %	5	100.0 %	43	86.0 %	1.000 ¹
	Local y sedación	7	15.6 %	0	0.0 %	7	14.0 %	

1: Test exacto de Fisher

- Hipercorrección:

No se observó ninguna relación significativa entre la presencia de hipercorrección a los 12 meses de la cirugía y las variables estudiadas (Figuras 45, 46, Tablas 52 y 53).

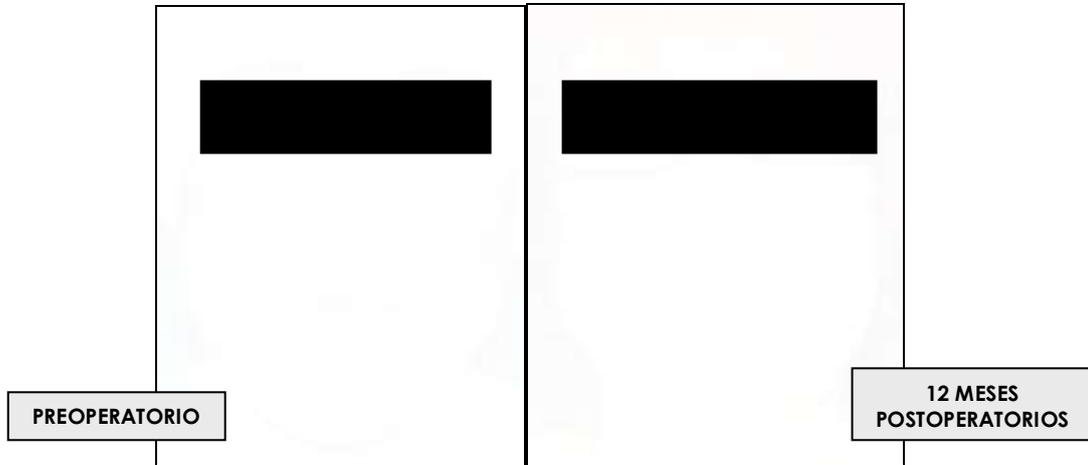


Figura 45. Paciente con una afectación de G3 que tras el tratamiento presenta un grado importante de hipercorrección (Síndrome del Hámster). Esta paciente representa el caso más severo encontrado en nuestra serie.

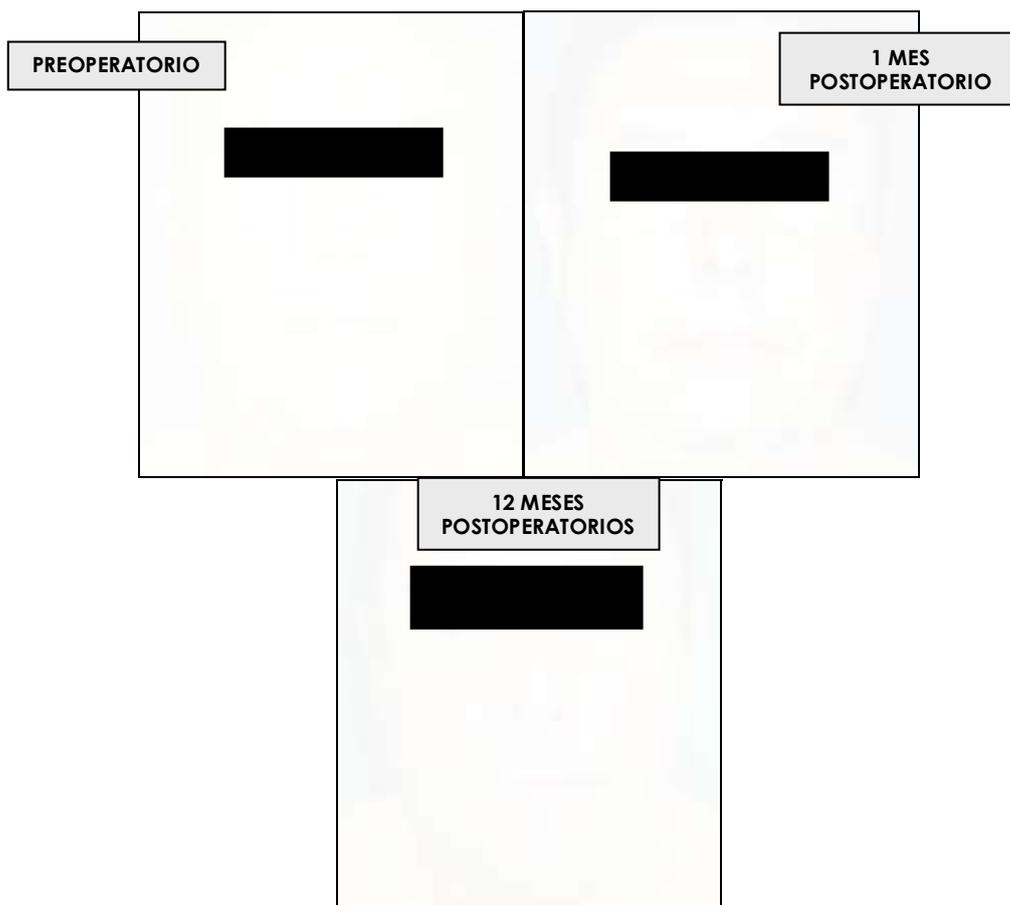


Figura 46. Paciente con un G2 de AF previo a la intervención (izquierda) con un grado leve de hipercorrección (derecha). Obsérvese la progresión entre el primer mes de postoperatorio (centro) y a los 12 meses (derecha). Este paciente representa el grado de hipercorrección más frecuentemente hallado en los pacientes tratados.

Tabla 52. Análisis de la presencia o no de hipercorrección a los 12 meses del tratamiento y su relación con las distintas variables categóricas del estudio.

Variables categóricas		Exceso de volumen en la zona tratada a los 12 meses de la intervención						Valor de p
		No (43)		Sí (7)		Total (50)		
		n	%	n	%	n	%	
Sexo del paciente	Hombre	30	69.8 %	5	71.4 %	35	70.0 %	1.000 ¹
	Mujer	13	30.2 %	2	28.6 %	15	30.0 %	
Hipercolesterolemia	No	38	88.4 %	5	71.4 %	43	86.0 %	0.250 ¹
	Sí	5	11.6 %	2	28.6 %	7	14.0 %	
Hipertrigliceridemia	No	37	86.0 %	6	85.7 %	43	86.0 %	1.000 ¹
	Sí	6	14.0 %	1	14.3 %	7	14.0 %	
Tabaquismo	No	38	88.4 %	7	100.0 %	45	90.0 %	1.000 ¹
	Sí	5	11.6 %	0	0.0 %	5	10.0 %	
Infección por el virus hepatitis B	No	40	93.0 %	7	100.0 %	47	94.0 %	1.000 ¹
	Sí	3	7.0 %	0	0.0 %	3	6.0 %	
Infección por el virus hepatitis C	No	39	90.7 %	7	100.0 %	46	92.0 %	1.000 ¹
	Sí	4	9.3 %	0	0.0 %	4	8.0 %	
Antecedente de tuberculosis	No	40	93.0 %	7	100.0 %	47	94.0 %	1.000 ¹
	Sí	3	7.0 %	0	0.0 %	3	6.0 %	
Antecedente de sarcoma de kaposi	No	42	97.7 %	7	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.3 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Diabetes o hiperglucemia	No	42	97.7 %	7	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.3 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Antecedente de infección por citomegalovirus	No	41	95.3 %	6	85.7 %	47	94.0 %	0.370 ¹
	Sí	2	4.7 %	1	14.3 %	3	6.0 %	
Depresión y ansiedad	No	41	95.3 %	6	85.7 %	47	94.0 %	0.370 ¹
	Sí	2	4.7 %	1	14.3 %	3	6.0 %	
Enfermedad de Adisson	No	42	97.7 %	7	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.3 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Antecedente de infección oportunista	No	40	93.0 %	7	100.0 %	47	94.0 %	1.000 ¹
	Sí	3	7.0 %	0	0.0 %	3	6.0 %	
Hipotiroidismo	No	42	97.7 %	7	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.3 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Plaquetopenia	No	42	97.7 %	7	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.3 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
En tratamiento con gemfibrozilo	No	38	88.4 %	6	85.7 %	44	88.0 %	1.000 ¹
	Sí	5	11.6 %	1	14.3 %	6	12.0 %	
En tratamiento con benzodiazepinas	No	40	93.0 %	6	85.7 %	46	92.0 %	0.464 ¹
	Sí	3	7.0 %	1	14.3 %	4	8.0 %	
En tratamiento con corticoides	No	41	95.3 %	7	100.0 %	48	96.0 %	1.000 ¹
	Sí	2	4.7 %	0	0.0 %	2	4.0 %	
En tratamiento antidepresivo	No	42	97.7 %	7	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.3 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
En tratamiento con atorvastatina	No	42	97.7 %	7	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.3 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
En tratamiento con tiroxina	No	42	97.7 %	7	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.3 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Asimetría previa	No	31	72.1 %	5	71.4 %	36	72.0 %	1.000 ¹
	Sí	12	27.9 %	2	28.6 %	14	28.0 %	
Grado de afectación por la atrofia facial	Grado 1	13	30.2 %	2	28.6 %	15	30.0 %	0.305 ¹
	Grado 2	17	39.5 %	1	14.3 %	18	36.0 %	
	Grado 3	13	30.2 %	4	57.1 %	17	34.0 %	
Área de obtención	Cervicodorsal	20	46.5 %	6	85.7 %	26	52.0 %	0.242 ¹
	Abdominal	17	39.5 %	1	14.3 %	18	36.0 %	
	Mamaria	6	14.0 %	0	0.0 %	6	12.0 %	
Anestesia	General	37	86.0 %	6	85.7 %	43	86.0 %	1.000 ¹
	Local y sedación	6	14.0 %	1	14.3 %	7	14.0 %	

1: Test exacto de Fisher

Tabla 53. Análisis de la presencia o no de hipercorrección a los 12 meses del tratamiento y su relación con las distintas variables continuas del estudio.

Variables continuas	Exceso de volumen en la zona tratada a los 12 meses de la intervención						Valor de p
	No (43)		Sí (7)		Total (50)		
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Edad (años)	46.19	7.58	42.86	7.54	45.72	7.59	0.484 ¹
Talla (cm)	169.05	8.51	172.86	8.25	169.58	8.50	0.327 ¹
Peso (kg)	70.22	12.33	72.29	8.69	70.51	11.84	0.493 ¹
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24.40	3.11	24.11	1.22	24.36	2.92	1.000 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de infección por el VIH y el tratamiento de la atrofia facial (años)	8.81	4.33	8.14	2.61	8.72	4.12	0.694 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de lipodistrofia y el tratamiento de la atrofia facial (meses)	30.42	19.39	36.00	11.49	31.20	18.50	0.203 ¹
Volumen de TA total infiltrado (cc)	31.42	15.57	40.71	16.37	32.72	15.85	0.134 ¹
Volumen de TA infiltrado en la hemicara derecha (cc)	15.84	7.54	20.43	7.39	16.48	7.61	0.113 ¹
Volumen de TA infiltrado en la hemicara izquierda (cc)	15.86	8.03	20.29	9.05	16.48	8.22	0.179 ¹

1: Test de Wilcoxon Rank Sum

- Nodulaciones palpables.

No se observó ninguna relación significativa entre la presencia de nodulaciones palpables a los 12 meses de la cirugía y las variables estudiadas (Tablas 54 y 55).

Tabla 54. Análisis de la presencia o no de nodulaciones palpables a los 12 meses del tratamiento y su relación con las distintas variables continuas.

Variables continuas	Presencia de nodulaciones palpables en zona a los 12 meses de la intervención						Valor de p
	No (47)		Sí (3)		Total (50)		
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Edad (años)	46.04	7.40	40.67	10.41	45.72	7.59	0.449 ¹
Talla (cm)	169.40	8.56	172.33	8.39	169.58	8.50	0.623 ¹
Peso (kg)	70.35	12.03	73.00	9.85	70.51	11.84	0.567 ¹
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24.35	3.00	24.49	1.27	24.36	2.92	0.698 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de infección por el VIH y el tratamiento de la atrofia facial (años)	8.85	4.20	6.67	2.08	8.72	4.12	0.242 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de lipodistrofia y el tratamiento de la atrofia facial (meses)	30.89	18.89	36.00	12.00	31.20	18.50	0.386 ¹
Volumen de TA total infiltrado (cc)	32.38	15.59	38.00	22.91	32.72	15.85	0.653 ¹
Volumen de TA infiltrado en la hemicara derecha (cc)	16.30	7.54	19.33	10.07	16.48	7.61	0.539 ¹
Volumen de TA infiltrado en la hemicara izquierda (cc)	16.34	8.03	18.67	12.90	16.48	8.22	0.838 ¹

1: Wilcoxon Rank Sum test

Tabla 55. Análisis de la presencia o no de nodulaciones palpables a los 12 meses del tratamiento y su relación con las distintas variables categóricas.

Variables categóricas		Presencia de nodulaciones palpables en la zona tratada a los 12 meses de la intervención						Valor de p
		No (47)		Sí (3)		Total (50)		
		n	%	n	%	n	%	
Sexo del paciente	Hombre	33	70.2 %	2	66.7 %	35	70.0 %	1.000 ¹
	Mujer	14	29.8 %	1	33.3 %	15	30.0 %	
Hipercolesterolemia	No	41	87.2 %	2	66.7 %	43	86.0 %	0.370 ¹
	Sí	6	12.8 %	1	33.3 %	7	14.0 %	
Hipertrigliceridemia	No	40	85.1 %	3	100.0 %	43	86.0 %	1.000 ¹
	Sí	7	14.9 %	0	0.0 %	7	14.0 %	
Tabaquismo	No	42	89.4 %	3	100.0 %	45	90.0 %	1.000 ¹
	Sí	5	10.6 %	0	0.0 %	5	10.0 %	
Infección por el virus hepatitis B	No	44	93.6 %	3	100.0 %	47	94.0 %	1.000 ¹
	Sí	3	6.4 %	0	0.0 %	3	6.0 %	
Infección por el virus hepatitis C	No	43	91.5 %	3	100.0 %	46	92.0 %	1.000 ¹
	Sí	4	8.5 %	0	0.0 %	4	8.0 %	
Antecedente de tuberculosis	No	44	93.6 %	3	100.0 %	47	94.0 %	1.000 ¹
	Sí	3	6.4 %	0	0.0 %	3	6.0 %	
Antecedente de sarcoma de kaposi	No	46	97.9 %	3	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.1 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Diabetes o hiperglucemia	No	46	97.9 %	3	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.1 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Antecedente de infección por citomegalovirus	No	45	95.7 %	2	66.7 %	47	94.0 %	0.173 ¹
	Sí	2	4.3 %	1	33.3 %	3	6.0 %	
Depresión y ansiedad	No	45	95.7 %	2	66.7 %	47	94.0 %	0.173 ¹
	Sí	2	4.3 %	1	33.3 %	3	6.0 %	
Enfermedad de Adisson	No	46	97.9 %	3	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.1 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Antecedente de infección oportunista	No	44	93.6 %	3	100.0 %	47	94.0 %	1.000 ¹
	Sí	3	6.4 %	0	0.0 %	3	6.0 %	
Hipotiroidismo	No	46	97.9 %	3	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.1 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Plaquetopenia	No	46	97.9 %	3	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.1 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
En tratamiento con gemfibrozilo	No	41	87.2 %	3	100.0 %	44	88.0 %	1.000 ¹
	Sí	6	12.8 %	0	0.0 %	6	12.0 %	
En tratamiento con benzodiazepinas	No	44	93.6 %	2	66.7 %	46	92.0 %	0.226 ¹
	Sí	3	6.4 %	1	33.3 %	4	8.0 %	
En tratamiento con corticoides	No	45	95.7 %	3	100.0 %	48	96.0 %	1.000 ¹
	Sí	2	4.3 %	0	0.0 %	2	4.0 %	
En tratamiento antidepresivo	No	46	97.9 %	3	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.1 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
En tratamiento con atorvastatina	No	46	97.9 %	3	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.1 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
En tratamiento con tiroxina	No	46	97.9 %	3	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.1 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Asimetría previa	No	34	72.3 %	2	66.7 %	36	72.0 %	1.000 ¹
	Sí	13	27.7 %	1	33.3 %	14	28.0 %	
Grado de afectación por la atrofia facial	Grado 1	14	29.8 %	1	33.3 %	15	30.0 %	0.391 ¹
	Grado 2	18	38.3 %	0	0.0 %	18	36.0 %	
	Grado 3	15	31.9 %	2	66.7 %	17	34.0 %	
Área de obtención	Cervicodorsal	24	51.1 %	2	66.7 %	26	52.0 %	1.000 ¹
	Abdominal	17	36.2 %	1	33.3 %	18	36.0 %	
	Mamaria	6	12.8 %	0	0.0 %	6	12.0 %	
Anestesia	General	40	85.1 %	3	100.0 %	43	86.0 %	1.000 ¹
	Local y sedación	7	14.9 %	0	0.0 %	7	14.0 %	

1: Test exacto de Fisher

- Irregularidades cutáneas.

La presencia de irregularidades cutáneas a los 12 meses de la intervención mostró una relación significativa con el sexo del paciente ($p=0.024$) y con los antecedentes de ansiedad o depresión ($p=0.023$) (Figura 47).

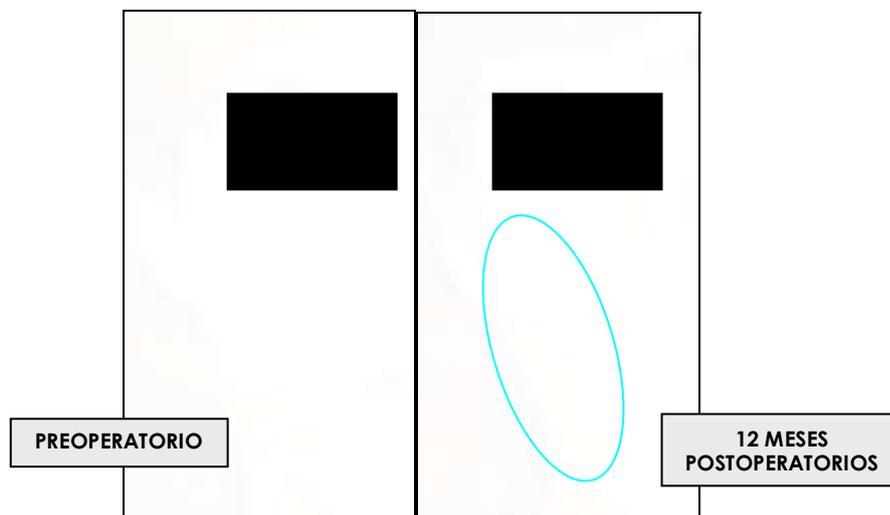


Figura 47. Ejemplo de irregularidades cutáneas en una paciente mujer de 39 años y un G2 de AF A la izquierda, fotografía preoperatoria del aspecto frontal de la hemiface derecha. A la derecha, a los 12 meses del tratamiento en la derecha. Se infiltraron 9 cc de TA autólogo. El resultado final a los 12 meses muestra la aparición de irregularidades en la superficie cutánea (área con círculo) que no eran manifiestas previamente al tratamiento.

Las mujeres ($n=15$) mostraron una mayor tendencia a presentar irregularidades cutáneas ($n=4$; 80%) que los varones ($n=1$; 20%).

Los pacientes con antecedentes de depresión o ansiedad ($n=3$) presentan una mayor tendencia a presentar irregularidades cutáneas ($n=2$) que los que no presentaban este antecedente ($n=1$).

El análisis de las variables continuas muestra una relación significativa de esta complicación con la talla ($p=0.028$) y el peso ($p=0.016$). A tallas más bajas mayor tendencia a presentar irregularidades, pues la media de altura de los pacientes con irregularidades fue de 159.40 cm por 170.71 cm de los que no presentaban irregularidades. También el peso bajo se relacionó con la presencia de irregularidades presentando los pacientes afectados un peso medio de 57.8 kg respecto a 71.92 kg de los que no las presentaron (Tabla 56 y 57).

Tabla 56. Análisis de la presencia o no de irregularidades cutáneas a los 12 meses del tratamiento y su relación con las variables categóricas del estudio.

Variables categóricas		Aspecto no uniforme de la superficie cutánea a los 12 meses de la intervención						Valor de p
		No (45)		Sí (5)		Total (50)		
		n	%	n	%	n	%	
Sexo del paciente	Hombre	34	75.6 %	1	20.0 %	35	70.0 %	0.024 ¹
	Mujer	11	24.4 %	4	80.0 %	15	30.0 %	
Hipercolesterolemia	No	40	88.9 %	3	60.0 %	43	86.0 %	0.138 ¹
	Sí	5	11.1 %	2	40.0 %	7	14.0 %	
Hipertrigliceridemia	No	38	84.4 %	5	100.0 %	43	86.0 %	1.000 ¹
	Sí	7	15.6 %	0	0.0 %	7	14.0 %	
Tabaquismo	No	40	88.9 %	5	100.0 %	45	90.0 %	1.000 ¹
	Sí	5	11.1 %	0	0.0 %	5	10.0 %	
Infección por el virus hepatitis B	No	42	93.3 %	5	100.0 %	47	94.0 %	1.000 ¹
	Sí	3	6.7 %	0	0.0 %	3	6.0 %	
Infección por el virus hepatitis C	No	42	93.3 %	4	80.0 %	46	92.0 %	0.353 ¹
	Sí	3	6.7 %	1	20.0 %	4	8.0 %	
Antecedente de tuberculosis	No	43	95.6 %	4	80.0 %	47	94.0 %	0.276 ¹
	Sí	2	4.4 %	1	20.0 %	3	6.0 %	
Antecedente de sarcoma de kaposi	No	44	97.8 %	5	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.2 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Diabetes o hiperglucemia	No	44	97.8 %	5	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.2 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Antecedente de infección por citomegalovirus	No	43	95.6 %	4	80.0 %	47	94.0 %	0.276 ¹
	Sí	2	4.4 %	1	20.0 %	3	6.0 %	
Depresión y ansiedad	No	44	97.8 %	3	60.0 %	47	94.0 %	0.023 ¹
	Sí	1	2.2 %	2	40.0 %	3	6.0 %	
Enfermedad de Adisson	No	44	97.8 %	5	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.2 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Antecedente de infección oportunista	No	42	93.3 %	5	100.0 %	47	94.0 %	1.000 ¹
	Sí	3	6.7 %	0	0.0 %	3	6.0 %	
Hipotiroidismo	No	44	97.8 %	5	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.2 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Plaquetopenia	No	44	97.8 %	5	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.2 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
En tratamiento con gemfibrozilo	No	40	88.9 %	4	80.0 %	44	88.0 %	0.487 ¹
	Sí	5	11.1 %	1	20.0 %	6	12.0 %	
En tratamiento con benzodiacepinas	No	41	91.1 %	5	100.0 %	46	92.0 %	1.000 ¹
	Sí	4	8.9 %	0	0.0 %	4	8.0 %	
En tratamiento con corticoides	No	43	95.6 %	5	100.0 %	48	96.0 %	1.000 ¹
	Sí	2	4.4 %	0	0.0 %	2	4.0 %	
En tratamiento antidepresivo	No	45	100.0 %	4	80.0 %	49	98.0 %	0.100 ¹
	Sí	0	0.0 %	1	20.0 %	1	2.0 %	
En tratamiento con atorvastatina	No	44	97.8 %	5	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.2 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
En tratamiento con tiroxina	No	44	97.8 %	5	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.2 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Asimetría previa	No	33	73.3 %	3	60.0 %	36	72.0 %	0.611 ¹
	Sí	12	26.7 %	2	40.0 %	14	28.0 %	
Grado de afectación por la atrofia facial	Grado 1	13	28.9 %	2	40.0 %	15	30.0 %	0.210 ¹
	Grado 2	18	40.0 %	0	0.0 %	18	36.0 %	
	Grado 3	14	31.1 %	3	60.0 %	17	34.0 %	
Área de obtención	Cervicodorsal	24	53.3 %	2	40.0 %	26	52.0 %	0.412 ¹
	Abdominal	15	33.3 %	3	60.0 %	18	36.0 %	
	Mamaria	6	13.3 %	0	0.0 %	6	12.0 %	
Anestesia	General	38	84.4 %	5	100.0 %	43	86.0 %	1.000 ¹
	Local y sedación	7	15.6 %	0	0.0 %	7	14.0 %	

1: Test exacto de Fisher

Tabla 57. Análisis de la presencia o no de irregularidades cutáneas a los 12 meses del tratamiento y su relación con las variables continuas del estudio.

Variables continuas	Aspecto no uniforme de la superficie cutánea a los 12 meses de la intervención						Valor de p
	No (45)		Sí (5)		Total (50)		
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Edad (años)	45.51	7.86	47.60	4.51	45.72	7.59	0.418 ¹
Talla (cm)	170.71	7.76	159.40	8.82	169.58	8.50	0.028 ¹
Peso (kg)	71.92	11.30	57.80	9.42	70.51	11.84	0.016 ¹
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24.56	2.98	22.59	1.39	24.36	2.92	0.093 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de infección por el VIH y el tratamiento de la atrofia facial (años)	9.02	4.16	6.00	2.65	8.72	4.12	0.082 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de lipodistrofia y el tratamiento de la atrofia facial (meses)	30.67	16.39	36.00	34.73	31.20	18.50	0.756 ¹
Volumen de TA total infiltrado (cc)	32.22	15.60	37.20	19.33	32.72	15.85	0.517 ¹
Volumen de TA infiltrado en la hemicara derecha (cc)	16.22	7.53	18.80	8.90	16.48	7.61	0.456 ¹
Volumen de TA infiltrado en la hemicara izquierda (cc)	16.27	8.05	18.40	10.50	16.48	8.22	0.650 ¹

1: Wilcoxon Rank Sum test

- Asimetría.

No se observó ninguna relación significativa entre la presencia de asimetría a los 12 meses de la cirugía y las variables estudiadas (Tablas 58, 59, Figura 48).

Tabla 58. Análisis de la presencia o no de asimetría a los 12 meses del tratamiento y su relación con las variables continuas del estudio.

Variable	Diferencia de volumen entre ambos lados de la cara a los 12 meses de la intervención						Valor de p
	No (42)		Sí (8)		Total (50)		
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Edad (años)	45.95	7.32	44.50	9.32	45.72	7.59	0.720 ¹
Talla (cm)	169.48	8.77	170.13	7.38	169.58	8.50	0.822 ¹
Peso (kg)	70.65	12.41	69.75	8.86	70.51	11.84	0.979 ¹
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24.43	3.15	23.99	1.05	24.36	2.92	0.968 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de infección por el VIH y el tratamiento de atrofia facial (años)	8.81	4.37	8.25	2.60	8.72	4.12	0.780 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de lipodistrofia y el tratamiento de atrofia facial (meses)	31.71	19.35	28.50	13.89	31.20	18.50	0.779 ¹
Volumen de TA total infiltrado (cc)	31.93	15.90	36.88	15.98	32.72	15.85	0.389 ¹
Volumen de TA infiltrado en la hemicara derecha (cc)	16.10	7.68	18.50	7.43	16.48	7.61	0.360 ¹
Volumen de TA infiltrado en la hemicara izquierda (cc)	16.12	8.21	18.38	8.62	16.48	8.22	0.411 ¹

1: Test Wilcoxon Rank Sum

Tabla 58. Análisis de la presencia o no de asimetría a los 12 meses del tratamiento y su relación con las variables categóricas del estudio.

Variables categóricas		Diferencia de volumen entre ambos lados de la cara a los 12 meses de la intervención						Valor de p
		No (42)		Sí (8)		Total (50)		
		n	%	n	%	n	%	
Sexo del paciente	Hombre	29	69.0 %	6	75.0 %	35	70.0 %	1.000 ¹
	Mujer	13	31.0 %	2	25.0 %	15	30.0 %	
Hipercolesterolemia	No	36	85.7 %	7	87.5 %	43	86.0 %	1.000 ¹
	Sí	6	14.3 %	1	12.5 %	7	14.0 %	
Hipertrigliceridemia	No	36	85.7 %	7	87.5 %	43	86.0 %	1.000 ¹
	Sí	6	14.3 %	1	12.5 %	7	14.0 %	
Tabaquismo	No	37	88.1 %	8	100.0 %	45	90.0 %	0.577 ¹
	Sí	5	11.9 %	0	0.0 %	5	10.0 %	
Infección por el virus hepatitis B	No	39	92.9 %	8	100.0 %	47	94.0 %	1.000 ¹
	Sí	3	7.1 %	0	0.0 %	3	6.0 %	
Infección por el virus hepatitis C	No	38	90.5 %	8	100.0 %	46	92.0 %	1.000 ¹
	Sí	4	9.5 %	0	0.0 %	4	8.0 %	
Antecedente de tuberculosis	No	40	95.2 %	7	87.5 %	47	94.0 %	0.414 ¹
	Sí	2	4.8 %	1	12.5 %	3	6.0 %	
Antecedente de sarcoma de kaposi	No	41	97.6 %	8	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.4 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Diabetes o hiperglucemia	No	41	97.6 %	8	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.4 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Antecedente de infección por citomegalovirus	No	40	95.2 %	7	87.5 %	47	94.0 %	0.414 ¹
	Sí	2	4.8 %	1	12.5 %	3	6.0 %	
Depresión y ansiedad	No	40	95.2 %	7	87.5 %	47	94.0 %	0.414 ¹
	Sí	2	4.8 %	1	12.5 %	3	6.0 %	
Enfermedad de Adisson	No	41	97.6 %	8	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.4 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Antecedente de infección oportunista	No	40	95.2 %	7	87.5 %	47	94.0 %	0.414 ¹
	Sí	2	4.8 %	1	12.5 %	3	6.0 %	
Hipotiroidismo	No	41	97.6 %	8	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.4 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Plaquetopenia	No	41	97.6 %	8	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.4 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
En tratamiento con gemfibrozilo	No	37	88.1 %	7	87.5 %	44	88.0 %	1.000 ¹
	Sí	5	11.9 %	1	12.5 %	6	12.0 %	
En tratamiento con benzodiazepinas	No	39	92.9 %	7	87.5 %	46	92.0 %	0.514 ¹
	Sí	3	7.1 %	1	12.5 %	4	8.0 %	
En tratamiento con corticoides	No	40	95.2 %	8	100.0 %	48	96.0 %	1.000 ¹
	Sí	2	4.8 %	0	0.0 %	2	4.0 %	
En tratamiento antidepresivo	No	41	97.6 %	8	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.4 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
En tratamiento con atorvastatina	No	42	100.0 %	7	87.5 %	49	98.0 %	0.160 ¹
	Sí	0	0.0 %	1	12.5 %	1	2.0 %	
En tratamiento con tiroxina	No	41	97.6 %	8	100.0 %	49	98.0 %	1.000 ¹
	Sí	1	2.4 %	0	0.0 %	1	2.0 %	
Asimetría previa	No	32	76.2 %	4	50.0 %	36	72.0 %	0.197 ¹
	Sí	10	23.8 %	4	50.0 %	14	28.0 %	
Grado de afectación por la atrofia facial	Grado 1	13	31.0 %	2	25.0 %	15	30.0 %	0.157 ¹
	Grado 2	17	40.5 %	1	12.5 %	18	36.0 %	
	Grado 3	12	28.6 %	5	62.5 %	17	34.0 %	
Área de obtención	Cervicodorsal	20	47.6 %	6	75.0 %	26	52.0 %	0.477 ¹
	Abdominal	16	38.1 %	2	25.0 %	18	36.0 %	
	Mamaria	6	14.3 %	0	0.0 %	6	12.0 %	
Anestesia	General	37	88.1 %	6	75.0 %	43	86.0 %	0.310 ¹
	Local y sedación	5	11.9 %	2	25.0 %	7	14.0 %	

1: Test exacto de Fisher

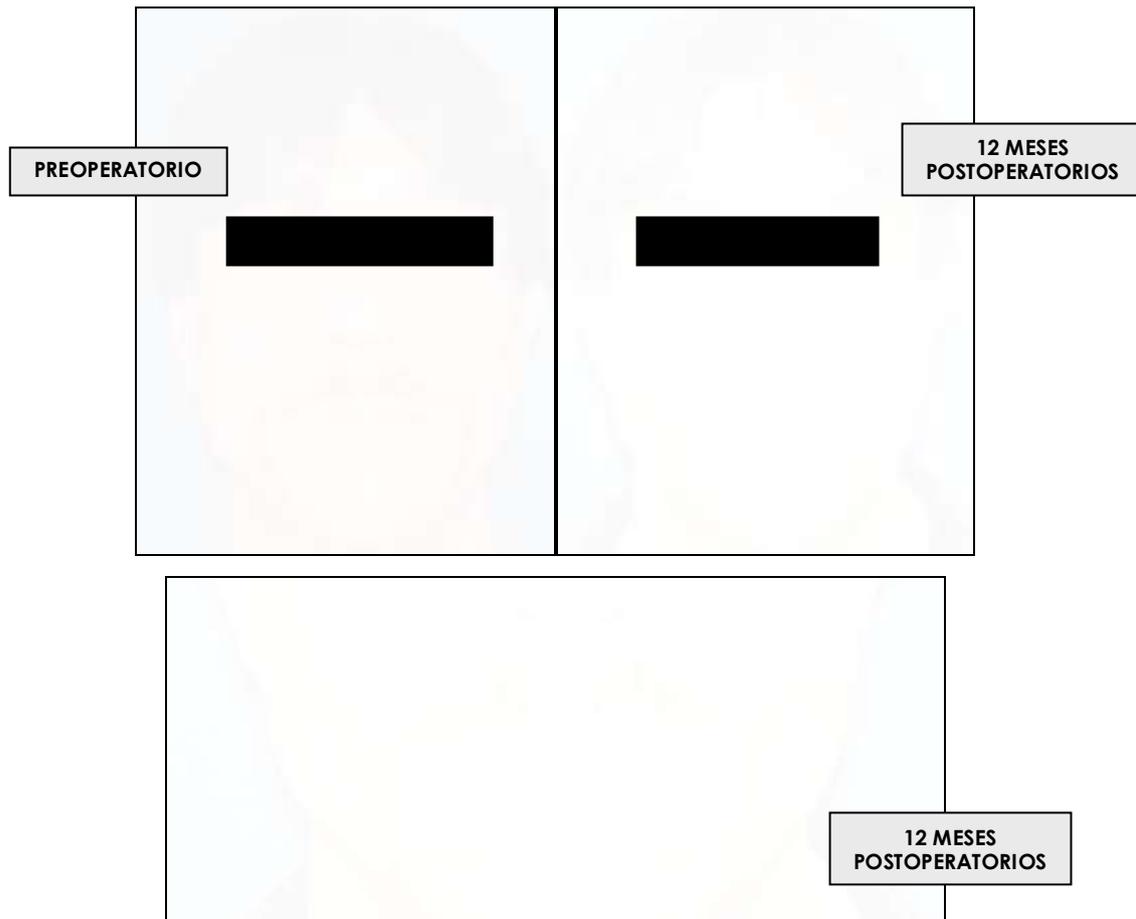


Figura 48. Ejemplo de asimetría leve en un paciente varón de 39 años y un G2 de AF. A la izquierda, fotografía preoperatorio, a la derecha, a los 12 meses del tratamiento. Se infiltraron 9cc de TA autólogo por cada lado. El resultado final a los 12 meses muestra una asimetría, que no era presente en el preoperatorio, en forma de una menor corrección en el lado izquierdo respecto al derecho, que se observa mejor en la ampliación de la imagen postoperatoria.

6.2.7 Tratamiento de las incidencias y complicaciones postoperatorias.

Un paciente precisó de tratamiento tópico por equimosis persistente, resolviéndose completamente.

Los dos únicos procedimientos quirúrgicos adicionales que fueron necesarios realizar a los 12 meses del tratamiento por no haberse obtenido un resultado satisfactorio, tanto para el investigador como para el paciente, o por presentar una complicación, fueron la reinyección de TA (8 casos, 16%) o la extracción de éste (6 casos, 12%). No en todos los casos se realizaron como consecuencia de una complicación como las ya descritas, sino que en algunos casos se realizaron para modificar el resultado estético por deseo del paciente, de tal manera que la necesidad de tratamiento complementario para tratar las

complicaciones asociadas a la inyección de TA fue de 6 procedimientos de reinyección (12% de los pacientes) y de 5 de extracción (10% de los pacientes). El resto de las complicaciones que se presentaban al año del tratamiento no requirieron de tratamiento por ser poco evidentes o por no requerirlo el paciente. En los 8 casos de asimetría, 1 caso en el que se presentaba junto con hipocorrección preciso de reinyección, mientras que en 4 casos que coincidieron con hipercorrección fue necesaria la extracción. Ningún caso de asimetría aislada requirió de tratamiento por ser poco evidente o por no requerirlo el paciente. Todos los casos de nodulaciones (n=3) coincidieron en pacientes que presentaban hipercorrección. En ningún caso que requería de reinyección nos encontramos con la circunstancia de no disponer de suficiente TA para realizar el procedimiento (Tabla 60).

Tabla 60. Tratamientos complementarios realizados a los 12 meses de la inyección de TA en el total de la muestra o en aquellos que presentaron complicaciones.

Nueva inyección de TA a partir de los 12 meses post intervención	Frecuencia	Porcentaje
En el total de los pacientes tratados	8	16.0%
En pacientes con complicaciones	6	12%
Extracción parcial del TA infiltrado a partir de los 12 meses post intervención		
En el total de pacientes tratados	6	12.0%
En pacientes con complicaciones	5	10%

El tiempo transcurrido entre la intervención y el procedimiento de reinyección fue de 13.75 meses de media, oscilando entre 12 meses (tiempo mínimo de evolución exigido para realizar el tratamiento complementario) y 20 meses. La media de volumen reinyectado por cada lado fue de 7 cc (Tabla 61).

No fue posible determinar los volúmenes de grasa extraída por obtenerse un material demasiado artefactado.

Tabla 61. Variables relacionadas con la reinyección de TA.

Variable	Obs.	Media	SD	Min.	Max.
Tiempo transcurrido entre la intervención y la reinyección (meses)	8	13.75	3.28	12.00	20.00
Volumen de TA introducido en la reinyección en el lado derecho (cc)	8	7.00	2.62	1.00	10.00
Volumen de TA introducido en la reinyección en el lado izquierdo (cc)	8	7.00	3.12	0.00	10.00

Al determinar la relación entre la necesidad de reinyección de grasa y las variables basales de los pacientes, el único factor significativamente asociado fue la presencia de asimetría previa. Un 62.5% de los pacientes que presentaban previamente al tratamiento una asimetría facial, requirieron de reinyección mientras que en los pacientes que no presentaban esta condición sólo fue necesario en el 37.5% de los casos (Tablas 62 y 63).

Tabla 62. La reinyección de TA y su relación con determinadas variables categóricas de las características de los pacientes.

Variables categóricas		Nueva inyección de TA a partir de los 12 meses post intervención						Valor de p
		No (42)		Sí (8)		Total (50)		
		n	%	n	%	n	%	
Sexo del paciente	Hombre	30	71.4 %	5	62.5 %	35	70.0 %	0.683 ¹
	Mujer	12	28.6 %	3	37.5 %	15	30.0 %	
Asimetría previa	No	33	78.6 %	3	37.5 %	36	72.0 %	0.030 ¹
	Sí	9	21.4 %	5	62.5 %	14	28.0 %	
Grado de AF	Grado 1	13	31.0 %	2	25.0 %	15	30.0 %	0.157 ¹
	Grado 2	17	40.5 %	1	12.5 %	18	36.0 %	
	Grado 3	12	28.6 %	5	62.5 %	17	34.0 %	

1: Test exacto de Fisher

Tablas 63. La reinyección de TA y su relación con determinadas variables continuas de las características de los pacientes.

Variables continuas	Nueva inyección de TA a partir de los 12 meses post intervención						Valor de p
	No (42)		Sí (8)		Total (50)		
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Edad (años)	45.76	8.00	45.50	5.29	45.72	7.59	0.979 ¹
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24.30	3.00	24.67	2.55	24.36	2.92	0.543 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de infección por el VIH y el tratamiento de AF (años)	9.02	4.30	7.13	2.70	8.72	4.12	0.232 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de lipodistrofia y el tratamiento de AF (meses)	30.57	16.06	34.50	29.52	31.20	18.50	0.799 ¹

1: Test de Wilcoxon Rank Sum

Por lo que respecta a la extracción de TA, la necesidad de aplicar esta técnica no mostró ninguna relación con ninguna de las variables estudiadas de antecedentes de los pacientes (Tablas 64 y 65).

Tabla 64. Relación entre extracción de TA y variables categóricas de los pacientes.

Variable		Necesidad de extracción de parte del TA infiltrado						Valor de p
		No (44)		Sí (6)		Total (50)		
		n	%	n	%	n	%	
Sexo del paciente	Hombre	31	70.5 %	4	66.7 %	35	70.0 %	1.000 ¹
	Mujer	13	29.5 %	2	33.3 %	15	30.0 %	
Asimetría previa	No	31	70.5 %	5	83.3 %	36	72.0 %	0.663 ¹
	Sí	13	29.5 %	1	16.7 %	14	28.0 %	
Grado de afectación por la AF	Grado 1	13	29.5 %	2	33.3 %	15	30.0 %	1.000 ¹
	Grado 2	16	36.4 %	2	33.3 %	18	36.0 %	
	Grado 3	15	34.1 %	2	33.3 %	17	34.0 %	

1: Test exacto de Fisher.

Tabla 65. Relación entre extracción de TA y variables continuas de los pacientes.

Variable		Necesidad de extracción de parte del TA infiltrado						Valor de p
		No (44)		Sí (6)		Total (50)		
		Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Edad (años)		46.34	7.56	41.17	6.65	45.72	7.59	0.226 ¹
Índice de masa corporal (kg/m ²)		24.34	3.08	24.55	1.23	24.36	2.92	0.541 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de infección por el VIH y el tratamiento de la AF (años)		8.68	4.29	9.00	2.90	8.72	4.12	0.642 ¹
Tiempo entre el diagnóstico de lipodistrofia y el tratamiento de la AF (meses)		30.14	19.26	39.00	9.10	31.20	18.50	0.094 ¹

1: Test de Wilcoxon Rank Sum.

Determinando y comparando inter e intraindividuo las variables de la técnica quirúrgica con la necesidad de tratamiento de las complicaciones postoperatorias, en los casos que requirieron reinyección (Tablas 66 y 67) o extracción (Tablas 68 y 69) de TA no se encontró ninguna relación significativa con los mismos.

Tabla 66. Reinyección de TA a los 12 meses del tratamiento comparada con las variables categóricas relacionadas con la técnica quirúrgica.

Variable		Nueva inyección de TA a partir de los 12 meses post intervención						Valor de p
		No (42)		Sí (8)		Total (50)		
		n	%	n	%	n	%	
Área de obtención	Cervicodorsal	22	52.4 %	4	50.0 %	26	52.0 %	1.000 ¹
	Abdominal	15	35.7 %	3	37.5 %	18	36.0 %	
	Mamaria	5	11.9 %	1	12.5 %	6	12.0 %	
Anestesia	General	36	85.7 %	7	87.5 %	43	86.0 %	1.000 ¹
	Local y sedación	6	14.3 %	1	12.5 %	7	14.0 %	

1: Test exacto de Fisher.

Tabla 67. Reinyección de TA a los 12 meses del tratamiento comparada con las variables continuas relacionadas con la técnica quirúrgica.

Variable	Nueva inyección de TA a partir de los 12 meses post intervención						Valor de p
	No (42)		Sí (8)		Total (50)		
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Volumen de TA total infiltrado (cc)	32.86	16.54	32.00	12.46	32.72	15.85	0.937 ¹
Volumen de TA infiltrado en la hemicara derecha (cc)	16.48	7.91	16.50	6.28	16.48	7.61	0.874 ¹
Volumen de TA infiltrado en la hemicara izquierda (cc)	16.62	8.57	15.75	6.54	16.48	8.22	0.989 ¹

1: Test Wilcoxon Rank Sum

Tabla 68. Extracción de TA a los 12 meses del tratamiento comparada con las variables categóricas relacionadas con la técnica quirúrgica.

Variable		Necesidad de extracción de parte del TA infiltrado						Valor de p
		No (44)		Sí (6)		Total (50)		
		n	%	n	%	n	%	
Área de obtención	Cervicodorsal	21	47.7 %	5	83.3 %	26	52.0 %	0.371 ¹
	Abdominal	17	38.6 %	1	16.7 %	18	36.0 %	
	Mamaria	6	13.6 %	0	0.0 %	6	12.0 %	
Anestesia	General	38	86.4 %	5	83.3 %	43	86.0 %	1.000 ¹
	Local y sedación	6	13.6 %	1	16.7 %	7	14.0 %	

1: Test exacto de Fisher

Tabla 69. Extracción de TA a los 12 meses del tratamiento comparada con las variables continuas relacionadas con la técnica quirúrgica.

Variable	Necesidad de extracción de parte del TA infiltrado						Valor de p
	No (44)		Sí (6)		Total (50)		
	Media	SD	Media	SD	Media	SD	
Volumen de TA total infiltrado (cc)	31.86	15.86	39.00	15.65	32.72	15.85	0.221 ¹
Volumen de TA infiltrado en la hemicara derecha (cc)	16.07	7.68	19.50	6.98	16.48	7.61	0.220 ¹
Volumen de TA infiltrado en la hemicara izquierda (cc)	16.07	8.17	19.50	8.73	16.48	8.22	0.275 ¹

1: Test de Wilcoxon Rank Sum

Determinando y comparando inter e intraindividuo las variables de la evolución postoperatoria a los 12 meses de la intervención con la necesidad de reinyección o de extracción, hallamos una relación significativa entre la necesidad de realizar una reinyección y la falta de volumen o hipocorrección ($p=0.001$), con el aumento de peso respecto al momento de la intervención ($p=0.023$) y con el G1 de AF a los 12 meses de la intervención ($p=0.001$) (Tabla 70).

Tabla 70. Reinyección de TA comparada con las variables de la evolución postoperatoria a los 12 meses del tratamiento.

Variables de la evolución postoperatoria a los 12 meses post intervención		Nueva inyección de TA a partir de los 12 meses post intervención						Valor de p
		No (42)		Sí (8)		Total (50)		
		n	%	n	%	n	%	
Edema.	No	42	100.0 %	8	100.0 %	50	100.0 %	.
Equimosis.	No	42	100.0 %	8	100.0 %	50	100.0 %	.
Hipocorrección	No	41	97.6 %	4	50.0 %	45	90.0 %	0.001 ¹
	Sí	1	2.4 %	4	50.0 %	5	10.0 %	
Hipercorrección	No	35	83.3 %	8	100.0 %	43	86.0 %	0.580 ¹
	Sí	7	16.7 %	0	0.0 %	7	14.0 %	
Nódulos	No	39	92.9 %	8	100.0 %	47	94.0 %	1.000 ¹
	Sí	3	7.1 %	0	0.0 %	3	6.0 %	
Migración o desplazamiento del TA.	No	42	100.0 %	8	100.0 %	50	100.0 %	.
Irregularidades cutáneas.	No	39	92.9 %	6	75.0 %	45	90.0 %	0.176 ¹
	Sí	3	7.1 %	2	25.0 %	5	10.0 %	
Incisión cutánea visible.	No	42	100.0 %	8	100.0 %	50	100.0 %	.
Infección.	No	42	100.0 %	8	100.0 %	50	100.0 %	.
Lesión.	No	42	100.0 %	8	100.0 %	50	100.0 %	.
Asimetría	No	35	83.3 %	7	87.5 %	42	84.0 %	1.000 ¹
	Sí	7	16.7 %	1	12.5 %	8	16.0 %	
Variación de peso respecto al momento de la intervención.	Sin cambios	35	83.3 %	4	50.0 %	39	78.0 %	0.023 ¹
	Aumento	3	7.1 %	4	50.0 %	7	14.0 %	
	Disminución	4	9.5 %	0	0.0 %	4	8.0 %	
Grado de atrofia que presenta el paciente a los 12 meses del procedimiento.	Grado 0	39	92.9 %	3	37.5 %	42	84.0 %	0.001 ¹
	Grado 1	3	7.1 %	5	62.5 %	8	16.0 %	

1: Test exacto de Fisher.

Por lo que respecta a la necesidad de extracción, ésta presentó relación con el exceso de volumen (hipercorrección) ($p=0.001$), la presencia de nódulos palpables ($p=0.001$) y la diferencia de volumen entre ambos lados de la cara (asimetría) ($p=0.004$) (Tabla 71).

Tabla 71. Extracción de TA comparada con las variables de la evolución postoperatoria a los 12 meses del tratamiento.

Variables de la evolución postoperatoria a los 12 meses post intervención		Necesidad de extracción de parte del TA inyectado						Valor de p
		No (44)		Sí (6)		Total (50)		
		n	%	n	%	n	%	
Edema.	No	44	100.0%	6	100.0%	50	100.0%	.
Equimosis.	No	44	100.0%	6	100.0%	50	100.0%	.
Hipocorrección.	No	39	88.6%	6	100.0%	45	90.0%	1.000 ¹
	Sí	5	11.4%	0	0.0%	5	10.0%	
Hipercorrección.	No	42	95.5%	1	16.7%	43	86.0%	0.001 ¹
	Sí	2	4.5%	5	83.3%	7	14.0%	
Nódulos.	No	44	100.0%	3	50.0%	47	94.0%	0.001 ¹
	Sí	0	0.0%	3	50.0%	3	6.0%	
Migración o desplazamiento del TA.	No	44	100.0%	6	100.0%	50	100.0%	.
Irregularidades cutáneas.	No	40	90.9%	5	83.3%	45	90.0%	0.487 ¹
	Sí	4	9.1%	1	16.7%	5	10.0%	
Incisión cutánea visible.	No	44	100.0%	6	100.0%	50	100.0%	.
Infección.	No	44	100.0%	6	100.0%	50	100.0%	.
Lesión.	No	44	100.0%	6	100.0%	50	100.0%	.
Asimetría	No	40	90.9%	2	33.3%	42	84.0%	0.004 ¹
	Sí	4	9.1%	4	66.7%	8	16.0%	
Variación de peso respecto al momento de la intervención.	Sin cambios	35	79.5%	4	66.7%	39	78.0%	0.541 ¹
	Aumento	6	13.6%	1	16.7%	7	14.0%	
	Disminución	3	6.8%	1	16.7%	4	8.0%	
Grado de atrofia que presenta el paciente a los 12 meses del procedimiento.	Grado 0	36	81.8%	6	100.0%	42	84.0%	0.572 ¹
	Grado 1	8	18.2%	0	0.0%	8	16.0%	

1: Test exacto de Fisher

El análisis univariado mostró relación entre la asimetría previa ($p=0.028$), la hipocorrección ($p=0.003$) y el grado de atrofia a los 12 meses con la necesidad de reinyección (Tabla 72) mientras que en el multivariado mostró sólo relación con la hipocorrección (Tabla 73).

Tabla 72. Análisis univariado de la reinyección de TA respecto a las distintas variables del estudio. Las relacionadas con las complicaciones se evaluaron a los 12 meses de la intervención.

Variables		Odds Univariado	(95% IC)	Valor de p	Obs
Sexo del paciente	Hombre	1		0.615	50
	Mujer	1.500	(0.309;7.284)		
Asimetría previa	No	1		0.028	50
	Sí	6.111	(1.222;30.571)		
Grado de afectación de atrofia facial	Grado 1	1		0.452	50
	Grado 2	0.382	(0.031;4.689)		
	Grado 3	2.708	(0.440;16.680)		
Área de obtención	Cervicodorsal	1		0.909	50
	Abdominal	1.100	(0.215;5.640)		
	Mamaria	1.100	(0.100;12.087)		
Anestesia	General	1		0.894	50
	Local y sedación	0.857	(0.089;8.268)		
Hipocorrección	No	1		0.003	50
	Sí	41.000	(3.646;461.023)		
Irregularidades cutáneas.	No	1		0.148	50
	Sí	4.333	(0.595;31.540)		
Asimetría tras el tratamiento	No	1		0.769	50
	Sí	0.714	(0.076;6.756)		
Grado de atrofia que presenta el paciente a los 12 meses del procedimiento.	Grado 0	1		0.001	50
	Grado 1	21.667	(3.402;137.992)		
Edad (años)	Incremento unitario	0.995	(0.900;1.101)	0.928	50
Índice de masa corporal (kg/m ²)	Incremento unitario	1.043	(0.811;1.340)	0.743	50
Tiempo entre el diagnóstico de infección por el VIH y el tratamiento de AF (años)	Incremento unitario	0.879	(0.711;1.087)	0.234	50
Tiempo entre el diagnóstico de lipodistrofia y el tratamiento de AF (meses)	Incremento unitario	1.011	(0.973;1.051)	0.580	50
Volumen de TA total infiltrado (cc)	Incremento unitario	0.996	(0.949;1.047)	0.887	50
Volumen de TA infiltrado en la hemicara derecha (cc)	Incremento unitario	1.000	(0.905;1.106)	0.993	50
Volumen de TA infiltrado en la hemicara izquierda (cc)	Incremento unitario	0.986	(0.895;1.087)	0.782	50

Tabla 73. Análisis multivariado de la reinyección de TA respecto a la presencia de hipocorrección a los 12 meses de la intervención

VARIABLE		Odds Ratio Multivariado	(95% IC)	Valor de p
Hipocorrección a los 12 meses de la intervención	No	1		0.003
	Sí	41.00	(3.65;461.02)	

El análisis univariado mostró relación de la hipercorrección y la asimetría con la necesidad de extracción (Tabla 74), al igual que el multivariado, no hallando relación con ninguna otra variable (Tabla 75).

Tabla 74. Análisis univariado de la extracción de TA respecto a las distintas variables del estudio. Las relacionadas con las complicaciones se evaluaron a los 12 meses de la intervención.

VARIABLE		Odds Univariado	(95% IC)	Valor de p	obs
Sexo del paciente	Hombre	1		0.850	50
	Mujer	1.192	(0.194;7.335)		
Asimetría previa	No	1		0.518	50
	Sí	0.477	(0.051;4.491)		
Grado de afectación por la atrofia facial	Grado 1	1		0.846	50
	Grado 2	0.812	(0.100;6.583)		
	Grado 3	0.867	(0.107;7.049)		
Anestesia	General	1		0.841	50
	Local y sedación	1.267	(0.125;12.802)		
Hipercorrección	No	1		<0.001	50
	Sí	105.000	(8.010;1376.371)		
Irregularidades cutáneas	No	1		0.568	50
	Sí	2.000	(0.185;21.618)		
Asimetría tras el tratamiento	No	1		0.003	50
	Sí	20.000	(2.750;145.481)		
Variación de peso respecto al momento de la intervención.	Sin cambios	1		0.754	50
	Aumento	1.458	(0.138;15.387)		
Edad (años)	Incremento unitario	0.904	(0.793;1.030)	0.129	50
Índice de masa corporal (kg/m^2)	Incremento unitario	1.024	(0.769;1.365)	0.869	50
Tiempo entre el diagnóstico de infección por el VIH y el tratamiento de atrofia facial (años)	Incremento unitario	1.019	(0.829;1.252)	0.858	50
Tiempo entre el diagnóstico de lipodistrofia y el tratamiento de atrofia facial (meses)	Incremento unitario	1.023	(0.982;1.066)	0.280	50
Volumen de TA total infiltrado (cc)	Incremento unitario	1.026	(0.977;1.078)	0.307	50
Volumen de TA infiltrado en la hemicara derecha (cc)	Incremento unitario	1.056	(0.951;1.172)	0.306	50
Volumen de TA infiltrado en la hemicara izquierda (cc)	Incremento unitario	1.047	(0.953;1.150)	0.342	50

Tabla 75. Análisis multivariado de la extracción de TA respecto a la presencia de hipercorrección a los 12 meses de la intervención

VARIABLE		Odds Ratio Multivariado	(95% IC)	Valor de p
Hipercorrección a los 12 meses de la intervención	No	1		0.001
	Sí	105.00	(8.01;1376.37)	

7. DISCUSIÓN

7.1. LIMITACIONES METODOLÓGICAS.

- La heterogeneidad de la muestra por presentar distintos tiempos de exposición a los fármacos, de evolución de la enfermedad y distinta comorbilidad, hizo difícil de correlacionar estos factores con los resultados obtenidos. Este hecho no se puede homogeneizar pues refleja la realidad de la población estudiada.
- La elección solo de pacientes con depósitos de TA subcutáneo implicó un carácter selectivo al estudio. Los resultados no son aplicables al total de los pacientes afectados de AF pues los que no tienen suficiente TA subcutáneo no se pueden beneficiar de ello. Guaraldi y col.¹⁰⁴ encontraron esta misma limitación en su trabajo de comparación de distintos abordajes de la AF.
- Los trabajos en los que se determina la existencia o no de LA acostumbra a establecer este diagnóstico basándose en determinaciones objetivas en las extremidades, no en la cara, habitualmente mediante DEXA. Al no existir una definición clara para la AF que nos permitiera diferenciar la AF relacionada con la infección por VIH de las de otra etiología, fue necesario correlacionar la existencia de LA en extremidades con la LA facial. Esta relación parece evidente en la práctica clínica y fue significativa en el estudio sobre la evolución de la atrofia entre estas dos localizaciones de Benn y col.²⁸³ en el que emplearon determinaciones en extremidades con DEXA y con láser tridimensional en la cara.
- Para cuantificar la masa corporal y sus variaciones a lo largo del tratamiento se ha empleado el IMC que no evalúa directamente la composición corporal pero que permite una evaluación aproximada de forma inmediata. Con un método de valoración objetiva y específica de la proporción de grasa corporal hubiésemos podido establecer unas relaciones más precisas sobre la evolución de los cambios de AF con la evolución de la grasa corporal, pues, por ejemplo, el IMC puede ser alto en pacientes con poca grasa y una masa muscular muy aumentada por su constitución o por su actividad física o deportiva.
- No se estudió la influencia de los fármacos antirretrovirales que tomaban los pacientes pues muchos durante el estudio cambiaban el tratamiento, generalmente hacia fármacos que con un riesgo menor de desarrollar LD. En cualquier caso la mejoría que observada en el grupo global de pacientes fue clara y general en todos ellos, independientemente del tratamiento concomitante realizado desde la intervención hasta 12 meses más tarde. No se

identificó ningún subgrupo de pacientes con resultados claramente más pobres que en el resto. Por eso asumimos que es la propia técnica la que marca la evolución satisfactoria que tendrán los pacientes al cabo de 12 meses.

- La evaluación de las complicaciones presentadas se realizó de forma subjetiva, sin escalas objetivas o estandarizadas sino basada en la experiencia clínica, pues no hay técnicas objetivas para su diagnóstico o medición. Además, determinadas entidades pueden solaparse a pesar de intentar dar una definición lo más concreta posible de cada una de ellas.

- La determinación del volumen a emplear de TA es un aspecto de la técnica de implantación de materiales de relleno que se encuentra poco tratado en la mayoría de los estudios, tanto en pacientes VIH+ como en pacientes sanos. No lo mencionan pues posiblemente es de difícil protocolización, dejándolo en manos de la valoración subjetiva del cirujano que evalúa al paciente. Con el injerto de TA, Guaraldi y col.¹⁰⁴ refieren que la decisión del volumen a emplear se basa en la experiencia clínica de los médicos que van a tratar al paciente. En los trabajos de APL se acostumbra a establecer una dosis fija por sesión (habitualmente un vial) y un número de sesiones variables en función de la evolución del resultado^{100,105,157}. Con el uso de GPAA, se acostumbra a hablar de aplicar la “cantidad necesaria” para conseguir el resultado estético deseado en opinión del cirujano y del paciente^{104,193}. Treacy y Goldberg¹⁸⁸ han de recurrir al consenso entre el personal asistente en quirófano respecto al volumen a emplear de GPAL.

Por tanto vemos que la ausencia de un criterio claro al respecto al volumen de material a implantar es una limitación que no se presenta sólo en nuestro estudio, sino también en todos los otros realizados en este ámbito.

- Se desconoce que proporción del volumen de TA resultante pertenece al que ya se hallaba previamente en el área tratada o al infiltrado pues no hay métodos de fácil aplicación y que puedan aportar datos fiables para realizar esta determinación. Tampoco conocemos el papel que puede jugar el TA preexistente una vez se ha realizado el implante de TA. Sólo Sadick y col.²⁵⁴ fueron capaces de demostrar la presencia de adipocitos procedentes de la zona del implante mediante la comparación del perfil de ácidos grasos en el TA de la zona tratada respecto al de la zona donante, pero este método no nos aporta datos cuantitativos, sólo permite afirmar que hay presencia de estos. Por tanto el resultado final podría ser

tanto por efecto directo del TA implantado como por un efecto indirecto sobre el TA preexistente.

- Aunque muchos autores han utilizado tres o cuatro grados a los que denominan leve, moderada y grave^{45,84,103,104,106} estas son apreciaciones más o menos subjetivas. La clasificación validada en nuestro estudio presenta también un cierto grado de subjetividad pero a diferencia de las demás aporta una base anatómica para que esta apreciación sea más objetiva y es un reflejo del carácter eminentemente práctico de nuestro trabajo¹⁰⁴, mostrando una reproducibilidad adecuada al ser evaluada por diferentes personas previamente entrenadas.

7.2. MÉTODO DE VALORACIÓN DEL GRADO DE AF EN BASE A PARÁMETROS ANATÓMICOS.

Para clasificar a los pacientes objeto de nuestro estudio y poder valorar los resultados obtenidos con el tratamiento optamos por validar previamente una clasificación en cuatro grados que tenía como base la distinción de diferentes características anatómicas faciales para cada grado. Con esta base anatómica se pretendía además que la clasificación pudiera tener una aplicación universal al fundamentarse en datos objetivables. Al basarse en la observación y no en la medición puede ser más adecuado para medir un aspecto, el estético, que no es mensurable por otros medios.

Los niveles de concordancia globales entre los observadores se situaron en un valor de Kappa de 0.68 ($p < 0.001$), considerándose unos buenos niveles de concordancia e indicando que la clasificación realmente discrimina entre los diferentes grados que evalúa. Los grados extremos mostraron una mayor concordancia (0.89 y 0.73), pues generalmente lo más extremo se distingue mejor.

La validación del método de valoración clínica permite disponer de una herramienta de valoración rápida y sin coste para el diagnóstico y control habitual de estos pacientes. Al basarse en la exploración física tiene una buena correlación con las repercusiones en la imagen del paciente y permite establecer la necesidad de tratamiento, a la vez que puede proporcionar una valoración objetiva de los resultados de los tratamientos de la AF. La industria farmacéutica y los investigadores se pueden beneficiar de ello para la

estandarización en la selección de pacientes y para la evaluación de resultados en estudios e informes sobre LD. Esto es especialmente importante al no haberse hallado parámetros objetivos para establecer un diagnóstico fidedigno de LA en los distintos métodos de exploración complementaria, quizás por la gran variabilidad entre individuos en cuanto a la distribución de la masa adiposa corporal⁴. La utilización de una escala de afectación también tiene una utilidad interna para quien realiza los tratamientos de AF al ayudar a predecir, en función del grado de afectación, la cantidad de material y número de procedimientos a emplear para alcanzar una completa corrección del trastorno¹⁶⁴.

Los métodos no basados en la observación clínica sino en la medición cuantitativa del contenido de TA de las zonas afectadas (DEXA, RNM, TC, Ecografía) pueden ser más objetivos o precisos para realizar valoraciones del proceso que provoca la AF. En cambio, no han sido todavía convenientemente estandarizados para LD⁵¹ y no son capaces de medir la repercusión estética, que es el aspecto de la AF que realmente preocupa al paciente^{78,81}. Los datos que se obtienen de ellos sólo se pueden referir al grosor de tejidos pero no a la gravedad de afectación, al no existir unos valores de normalidad que tomen como referencia grosores o volúmenes de tejido facial. Ninguno de estos métodos ha validado un rango de gravedad de afectación pues son incapaces de aportar datos cualitativos sobre la imagen actual del paciente. Además, sería preciso contar con una valoración previa al inicio del trastorno para poder determinar de forma prospectiva la proporción de pérdida de TA para establecer unos rangos de afectación comparables entre pacientes. Un inconveniente añadido es que son costosos y no siempre accesibles⁵¹.

Debe mencionarse que las determinaciones con ecografía del grosor cutáneo de muchos de los estudios de APL^{104,105,172}, el más accesible y económico de los métodos mencionados, dejan mucho campo a la subjetividad pues es difícil protocolizar un punto de medición que sea igual en cada paciente y además comparable entre distintos observadores, por lo que no se puede comparar los resultados entre estudios¹⁰⁵. Un problema similar se plantea con el uso de calibradores para la medición de pliegues cutáneos, tal y como hicieron Mest y Humble¹⁷⁵. La TC se ha utilizado tan solo en 2 estudios con materiales de relleno, uno con GPAA¹⁹³ y otro con APL¹⁷³, pero ninguno de los dos aportó datos al respecto de los resultados, tan solo mencionaron su uso. En injertos de TA se empleó en 6 pacientes la RM para valorar la variación en el grosor del TA subcutáneo facial a los 6 meses de tratamiento²⁶⁷ y Guaraldi y col.¹⁰⁴ emplearon la ecografía. Por lo que se refiere a la utilización de cuestionarios de imagen corporal, que valoran la percepción del paciente de

sobre su estado, no nos parecieron adecuados a los objetivos del presente estudio al no valorar los cambios morfológicos en la zona tratada. Además, en pacientes en los que el número de alteraciones físicas corporales es tan importante, estas pueden sesgar los resultados de este tipo de cuestionarios cuando se emplean para la valoración de una región concreta, en este caso la facial, como ya observaran Guaraldi y col.^{104,284}.

Al margen de la determinación del estado de AF del paciente, los resultados del tratamiento aplicado también se han evaluado empleando en la mayoría de los trabajos las determinaciones cuantitativas ya mencionadas con métodos de exploración por imagen (TC, RM, Ecografía, perfilometría) o la autoevaluación por el paciente o por el observador con escalas analógico-visuales¹⁰³.

A pesar de que algunos autores han propuesto métodos de valoración basados en la observación subjetiva del paciente con escalas cualitativas ordinales (atrofia leve, moderada, severa)^{45,47,56,104,105}, o en características anatómicas^{84,106}, hasta este momento ninguno de ellos había validado su definición de los distintos grados, excepto Moyle y col.¹⁰³. Estos autores en su trabajo sobre la eficacia y tolerabilidad del APL en AF evaluaron los resultados de la infiltración mediante la comparación de fotografías y en base a una escala de afectación que comprende un grado de normalidad y 3 grados de afectación (leve, moderada y severa), y que los autores validaron utilizando una metodología muy similar a la de nuestro estudio (9 observadores previamente aleccionados mediante esquemas y fotografías, evaluaron 63 fotografías de pacientes y se determinó la concordancia mediante el índice kappa). De todos modos manifiestan que no creen adecuado emplear este tipo de valoraciones fotográficas pues los índices de concordancia revelan limitaciones en cuanto a su la reproducibilidad y consistencia.

Respecto a la clasificación ideada por James y col.¹⁰⁶, y utilizada en los trabajos de Silvers y col.¹⁶⁸, Jones y col.¹⁶⁴, Mest y Humble¹⁷⁵ y Lafaurie y col.¹⁰⁰ hay que decir que deja más margen a la subjetividad al emplear, además de referencias anatómicas, apreciaciones del tipo “leve”, “más amplia”, “más localizada” para diferenciar los diferentes grados de afectación.

La diferencia más importante entre nuestra clasificación y la propuesta por Moyle y col.¹⁰³ es que estos autores no describen unos criterios objetivos ni unos parámetros en los que basar los diferentes grados, con lo que no es posible generalizar el uso de su clasificación. Además se basa en un grave error de concepto, pues sugiere que se evalúe el

aspecto de la bolsa adiposa bucal (Bichat) por encima y por debajo del músculo zigomático. La bolsa de Bichat, tal y como ya se ha comentado^{90,95}, no es la responsable del aspecto atrófico facial, sino la disminución del TA subcutáneo, además de no ser una referencia útil pues en los grados menores de AF no se hace evidente la musculatura cigomática^{84,106}. Tampoco estamos de acuerdo con estos autores en que las escalas de evaluación clínica presenten problemas de reproducibilidad y consistencia. Ellos emplearon como evaluadores individuos sin relación con el ámbito médico y evaluaron fotografías mientras que nosotros enfocamos la clasificación a un uso estrictamente clínico por lo que empleamos sólo médicos y las valoraciones de los pacientes se realizaron en la presencia de estos, con una visión tridimensional que permite apreciar mejor los rasgos faciales que con los registros fotográficos.

Como limitación más importante al método de clasificación validado encontramos que la edad del paciente⁴⁸, el estado nutricional, la distinta anatomía facial (hipoplasia malar, alteraciones de la oclusión dentaria, etc.) y en general, todas aquellas condiciones que comportan un envejecimiento cutáneo y una disminución de la grasa corporal, pueden sesgar la determinación mediante parámetros anatómicos del grado de AF. Este sesgo supondría el atribuir un grado mayor de AF al que correspondería si el único factor relacionado con la LA fuera el proceso de LD. De todos modos, como lo que se evalúa es la repercusión a nivel facial del trastorno con la intención de realizar un tratamiento de la AF, este sesgo no nos va a suponer una limitación en la aplicación de la técnica, aunque quizás sí en los resultados, pudiendo ser el grado de mejoría inferior al esperado (Figura 49).

En conclusión creemos que, dada la complejidad del concepto de aspecto estético de una persona, la determinación del grado basada en una metodología clínica es más práctica y accesible que la basada en mediciones por distintas técnicas cuantitativas.

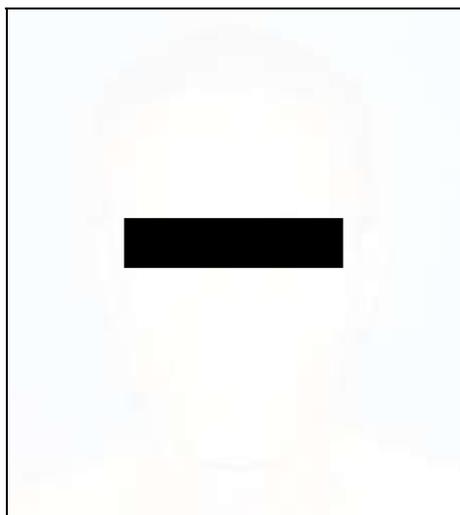


Figura 49. Paciente de 70 años (no perteneciente a la serie de pacientes del presente estudio) con signos de envejecimiento cutáneo severo presentando un grado III de AF. Obsérvese las arrugas y la plicatura cutánea que presenta de forma generalizada, que enfatiza su aspecto atrófico.

7.3. LOS INJERTOS DE TEJIDO ADIPOSEO COMO TRATAMIENTO DE LA ATROFIA FACIAL.

La población estudiada presenta unas características muy parecidas a la población global de pacientes infectados por el VIH si se compara con series publicadas en otros estudios internacionales sobre LD:

- Tamaño muestral.

Los 50 pacientes estudiados representan un número similar o superior a la muestra de pacientes de los pocos estudios existentes hasta el momento sobre tratamiento de AF. En los estudios con infiltración de TA autólogo publicados encontramos que el número de pacientes tratados es más bajo que en el nuestro (Tabla 76).

Este tamaño muestral es elevado si tenemos en cuenta que, curiosamente, prácticamente todos los estudios que superan esta cifra no han realizado un control sistematizado del estado y evolución de los pacientes^{168,183,193,196,203}.

Tabla 76. Tamaño de la muestra en trabajos de tratamiento de la AF por métodos invasivos.

Autores	Material	Número de pacientes
Jones ¹⁶⁹	Colágeno	100
Gooderham y Solish ¹⁸²	Ácido Hialurónico	5
Ritt y col. ¹⁸¹	Ácido Hialurónico	7
Armand y col. ¹⁷⁴	APL	26
Valantin y col. ¹⁷²	APL	50
Cattelan y col. ¹⁰⁵	APL	50
Moyle y col. ¹⁰³	APL	30
Mest y Humble ¹⁷⁵	APL	35 (12 meses), 68 (6 meses)*
Guaraldi y col. ¹⁰⁴	APL	20
Burgess y Quiroga ¹⁵⁷	APL	61
Lafaurie y col. ^{100,176}	APL	94
Higuera y col. ¹⁷³	APL	30
Polo y col. ¹⁷¹	APL	8
Jones y col. ¹⁶⁴	Silicona	77
Adell y col. ¹⁹³	GPAA Aquamid®	66
Guaraldi y col. ¹⁰⁴	GPAA Aquamid®	15
Orlando y col. ¹⁹⁴	GPAA Aquamid®	41
Carbonnel y col. ¹⁹⁶	GPAA Eutrophill®	249
Treacy y Goldberg ¹⁸⁸	GPAI	11
Lafarge y Rabineau ¹⁸⁷	GPAI	50
Neavin y col. ²⁰³	HAC	200
Jansen y Gravier ²⁰⁴	HAC	14
Silvers y col. ¹⁶⁸	HAC	100
Oyafuso y col. ¹⁸³	PMMA	504
Talmor y col. ⁹¹	Implantes sólidos	3
Hodgkinson ²⁰⁶	Implantes sólidos	2
Binder ²⁰⁸	Implantes sólidos	22
Burres ²⁰⁷	Implantes sólidos	3
Môle ²⁰⁹	Implantes sólidos	19
Levan y col. ²⁶⁷	TA	15
Cayé y col. ²⁷⁰	TA	29
Serra y Fontdevila ²⁶⁸	TA	38
Guaraldi y col. ²⁸⁵	TA	41
Guaraldi y col. ¹⁰⁴	TA	24
Burnouf y col. ²⁷⁴	TA	33
Strauch y col. ²⁶³	Injerto dermograso	5

* En este estudio, hubo pacientes que realizaron controles hasta los 6 meses y algunos de ellos hasta los 12.

-Género.

La influencia del género en la aparición de signos de LA y AF no ha sido bien documentada, mezclándose ambos géneros en la mayoría de estudios⁴⁸.

Por lo que se refiere a los estudios sobre distintos aspectos relacionados con la LD, la distribución por género en nuestra serie (70% varones, 30% mujeres) se asemeja a la de la serie de pacientes más larga publicada (n=2.258) de Galli y col. que buscaban las diferencias en la presentación de la LD según el género (29.8% de mujeres)⁵⁷, y a la serie del estudio sobre la frecuencia y características de la LD de Rakotoambinina y col.⁵³ (28% de mujeres). Aunque el conjunto de signos y síntomas de la LD parece afectar más a mujeres que a

hombres, muchos estudios que han evaluado la distribución de la LA por sexos concluyen que esta presentación de la LD es más frecuente en hombres que en mujeres^{57,61,286-288} por lo que la diferencia de proporciones en nuestra serie ya era esperable. Savés y col.²⁸⁹ en un estudio en 614 pacientes en búsqueda de factores relacionados con el desarrollo de la LD hallaron una relación significativa entre la LA y el sexo masculino, sugiriendo que las influencias hormonales y la distribución centripeta del TA en los varones pueden favorecer la aparición de este trastorno. En cambio, Rakotoambinina y col.⁵³ y Bergersen y col.¹¹⁹ con una muestra de 308 pacientes, no hallaron relación entre la presencia de LA y el género masculino.

Respecto a los estudios sobre el tratamiento invasivo de la LA facial hay un claro desequilibrio de las muestras hacia el género masculino. En las series de pacientes tratados mediante injertos de TA la distribución por géneros fue más equilibrada, muy similar a nuestra serie (70% de varones) (Tabla 77).

Tabla 77. Distribución por género de la muestra en trabajos de tratamiento de la AF por métodos invasivos que la han especificado. Se expresa en porcentaje de varones puesto que así lo han realizado la mayoría de ellos. En los que han especificado la edad media de estos se ha añadido entre paréntesis esta información.

Autores	Material	Porcentaje de varones (Media años varones)
Goorderham y Solish ¹⁸²	Ácido Hialurónico	100%
Armand y col. ¹⁷⁴	APL	0%*
Valantin y col. ¹⁷²	APL	98%
Cattelan y col. ¹⁰⁵	APL	84%
Moyle y col. ¹⁰³	APL	93.3%
Mest y Humble ¹⁷⁵	APL	97%
Guaraldi y col. ¹⁰⁴	APL	70%
Burgess y Quiroga ¹⁵⁷	APL	100% (45.5 años)
Lafaurie y col. ^{100,176}	APL	94%
Jones y col. ¹⁶⁴	Silicona	99%
Guaraldi y col. ¹⁰⁴	GPAA Aquamid®	80%
Orlando y col. ¹⁹⁴	GPAA Aquamid®	83.7%
Carbonnel y col. ¹⁹⁶	GPAA Eutrophill®	93.17%
Treacy y Goldberg ¹⁸⁸	GPAI	90.9%
Silvers y col. ¹⁶⁸	HAC	94%
Oyafuso y col. ¹⁸³	PMMA	87,5%
Talmor y col. ⁹¹	Implantes sólidos	100% (41 años)
Burres ²⁰⁷	Implantes sólidos	83.3%
Môle ²⁰⁹	Implantes sólidos	100% (50 años)
Levan y col. ²⁶⁷	TA	80%
Cayé y col. ²⁷⁰	TA	76% (43 años)
Serra y Fontdevila ²⁶⁸	TA	68.42%
Guaraldi y col. ²⁷²	TA	67.9% (43 años)
Guaraldi y col. ¹⁰⁴	TA	62.5%
Burnouf y col. ²⁷⁴	TA	81.8%
Strauch y col. ²⁶³	Injerto dermograso	20%

* Este estudio sólo incluyó mujeres.

Desconocemos el motivo, pues ninguno de ellos lo justifican, de por qué en otras series predominan claramente los varones. Puede deberse a que en los países desarrollados una proporción apreciable de varones VIH+ son homosexuales y en ellos el cuidado a la imagen puede ser mayor que en otros pacientes. Pero creemos que este factor introduce un sesgo en estos estudios y hace poco extrapolables sus resultados a la población femenina. El hecho que en el pasado la población homosexual y toxicómana predominara entre los afectados por el VIH quizás ha influido en la presencia de un mayor número de pacientes varones, pero no es el contexto en el que nos encontraremos en el futuro, con un mayor contagio heterosexual actualmente, siendo esperable una mayor presencia de mujeres dentro de los grupos de pacientes con LD. Quizás nuestro trabajo sea más extrapolable a la población femenina que en otros donde se ha ignorado este segmento de población, por la buena proporción de este género (30%).

- Edad.

La edad media de los pacientes de nuestro estudio (45.72 años) presenta una gran similitud con la observada en los pacientes de otros trabajos en el ámbito de la LD. Hadigan y col.¹⁴⁴ diferenciaron en su cohorte de pacientes con signos de redistribución adiposa a aquellos que presentaban LA o acúmulos, o ambos. En los que era manifiesta la LA presentaban una media de edad de 43.9 años y los afectados de un trastorno mixto una media de 44.6 años. Rakotoambinina y col.⁵³ observaron que el trastorno mixto, respecto a la atrofia, tendía a presentarse a edades más tardías. Nuestro estudio incluye pacientes que se pueden englobar en estos dos grupos. La distribución de la edad por sexos también se encuentra dentro de los parámetros observados en otros estudios sobre la LD con series amplias de pacientes^{45,46,62,144,290,291}. Las mujeres tienden a agruparse en los estratos de edad más jóvenes (30 a 45 años), mientras que en las edades más avanzadas (45 a 65 años) apenas encontramos mujeres. Esto puede responder al aumento del contagio heterosexual del VIH en los últimos años, que afecta entre las mujeres a aquellas en edad sexualmente más activa, y esta diferencia de edad entre sexos también se ha hallado en otras series de pacientes que estudiaron este aspecto^{57,63,144,290}.

En las series de pacientes tratados mediante injertos de TA (Tabla 78) la distribución por edades mostró una gran similitud con nuestra serie.

Tabla 78. Distribución por media de la edad en trabajos de tratamiento de la AF por métodos invasivos en los que se ha especificado.

Autores	Material	Edad media en años
Valantin y col. ¹⁷²	APL	45.9
Cattelan y col. ¹⁰⁵	APL	41
Moyle y col. ¹⁰³	APL	41
Mest y Humble ¹⁷⁵	APL	45
Guaraldi y col. ¹⁰⁴	APL	44
Burgess y Quiroga ¹⁵⁷	APL	45.5
Lafaurie y col. ^{100,176}	APL	44
Polo y col. ¹⁷¹	APL	42.5
Jones y col. ¹⁶⁴	Silicona	(40-49)*
Guaraldi y col. ¹⁰⁴	GPAA Aquamid®	45
Orlando y col. ¹⁹⁴	GPAA Aquamid®	44
Treacy y Goldberg ¹⁸⁸	GPAI	48
Oyafuso y col. ¹⁸³	PMMA	44
Talmor y col. ⁹¹	Implantes sólidos	41
Môle ²⁰⁹	Implantes sólidos	50
Levan y col. ²⁶⁷	TA	44
Cayé y col. ²⁷⁰	TA	43
Guaraldi y col. ²⁷²	TA	43
Guaraldi y col. ¹⁰⁴	TA	43
Burnouf y col. ²⁷⁴	TA	45
Strauch y col. ²⁶³	Injerto dermograso	(40-49)*

* Estos autores sólo precisaron cuál fue el rango de edad más frecuente entre sus pacientes.

- IMC.

Utilizamos el IMC como medida del estado nutricional puesto que esta es una medida de uso muy extendido, aceptada y asequible, fácil de usar y aplicar, con criterios de normalidad e idoneidad de peso respecto a la altura, que permite comparaciones. Los varones de la muestra tendieron a mostrar una tendencia al sobrepeso (media de IMC de 25.27 kg/m²) mientras que las mujeres se situaron en un peso normal (media de IMC de 22.22 kg/m²) y en su conjunto la población mostró una tendencia hacia el normopeso (media de IMC de 24.36 kg/m²), lo que indica que los pacientes estudiados padecían una AF no atribuible a una situación de bajo peso corporal que presumiría una inadecuada situación nutricional. De todos modos debería tenerse en cuenta que posiblemente los pacientes con valores más bajos de IMC pudieran haber sido excluidos de nuestra población porque en estos es más difícil hallar una zona donante de TA.

En los diferentes trabajos sobre tratamiento invasivo de la AF no se ha registrado el IMC así como tampoco otras medidas de la grasa corporal, excepto en la serie de Levan y col.²⁶⁷ donde la media de IMC era de 23.5 kg/m², muy parecida a la de nuestro estudio, y en

la de Burnouf y col.²⁷⁴ donde la media fue de 22.5 kg/m² (rango de 18.6 a 28.4 kg/m²) y en la que vemos que sus pacientes tienen tendencia a una menor masa corporal. Por tanto sólo podemos comparar el resultado de nuestro estudio con otros en el ámbito de la LD. Kotler y col.⁶¹ diferenciaron entre aquellos que referían cambios en la morfología corporal y los que no, en un estudio sobre la distinta prevalencia de los cambios en la distribución del TA según el género. El IMC medio de los varones fue de 24.9 ± 3.0 kg/m² y en las mujeres de 23.4 ± 2.5 kg/m², valores muy similares a los hallados en nuestro estudio y donde también es manifiesta una tendencia hacia el sobrepeso por parte de los varones. En el estudio de Carter y col.⁴⁴ en una población de pacientes varones seropositivos (n=159) hallaron un IMC en sus pacientes (24.1 kg/m²), por debajo de la media de los varones sanos que servían como control (25.6 kg/m²). Pero al realizar esta determinación discriminando por la presencia o no de criterios de LD, los pacientes con LD presentaron un IMC de 25.2 kg/m². Habitualmente los IMC bajos o la pérdida de IMC se han relacionado con la presentación de LA mientras que los IMC altos o su incremento con los acúmulos grasos^{47,54,86,107}. Esta tendencia se evidencia claramente en el estudio de Savés y col.²⁸⁹ (n=614) en el que los pacientes que tan sólo presentaban LA mostraron unos IMC menores (21.8 ± 2.4 kg/m² en varones y 21.0 ± 3.5 kg/m² en mujeres) que aquellos con un trastorno mixto de acúmulo y atrofia (23.1 ± 2.8 kg/m² y en mujeres 23.3 ± 3.0 kg/m²), indicando una relación entre el IMC y el fenotipo de LD. Jacobson y col.²⁹⁰ observaron en una cohorte de pacientes VIH+ (n=452) en los que buscaban los factores que influyen en el desarrollo de la LD, que el IMC en los varones fue de 24.9 kg/m² y en las mujeres de 26.6 kg/m². Con el mismo objetivo, Rakotoambinina y col.⁵³ observaron que los pacientes con LD de características mixtas presentan un IMC previo al inicio de la TARGA significativamente mayor que los que solo presentaban atrofia (24.1 ± 3.7 kg/m² frente a 21.6 ± 2.6 kg/m²).

Los pacientes de nuestra cohorte se encontrarían dentro del patrón de paciente con trastorno mixto al ser un requisito para realizar el tratamiento el presentar una cierta reserva de TA subcutáneo, por lo que los IMC se acercarían a los observados por Savés.

Hadigan y col.¹⁴⁴ estudiando la influencia de los hábitos alimentarios en el desarrollo de LD analizaron una cohorte de 85 pacientes VIH+ donde el IMC medio fue de 26.3 kg/m², 26.3 kg/m² para los varones y 26.4 kg/m² para las mujeres. El grupo de estudio del FRAM⁴² analizó una muestra de 425 pacientes varones VIH+, que comparó con un grupo control no VIH+ con el fin de determinar las diferencias en la distribución del TA,

observaron un IMC medio de 24.9 ± 3.9 kg/m², y en una muestra de 183 mujeres VIH+ los mismos investigadores⁶³ determinaron el IMC medio en 26.4 kg/m². Estos estudios muestran una distinta distribución por géneros a la hallada en nuestro estudio, pues muestran una mayor tendencia al sobrepeso, aunque hay que tener en cuenta que estos se han realizado sobre una población exclusivamente norteamericana, donde los hábitos alimentarios son distintos a los de nuestra población.

- Tiempo de evolución de la infección por el VIH en el momento del tratamiento de la AF.

No ha sido éste un aspecto bien documentado en los distintos trabajos sobre el tratamiento de la AF. Nuestros pacientes presentaban una media de 8.72 ± 4.12 años. Esto coincide con las medias que presentan en estudios internacionales relativos a aspectos de la LD con series amplias de pacientes. En la de Mallon y col.⁶² con 417 pacientes HIV+ en la que se buscaban factores de riesgo de desarrollar acúmulos adiposos cervicodorsales fue de 9 ± 4 años, y en el de Hadigan y col.¹⁴⁴ fue de 7.2 ± 0.4 . En el estudio para establecer una definición de los casos de LD del *HIV Lipodystrophy Case Definition Study Group* del año 2003 en el que se incluyeron 1371 pacientes y donde el tiempo medio de evolución fue de 9 ± 4.2 años⁴⁵.

La casuística en los otros estudios de tratamiento de la AF se encuentra resumida en la Tabla 79.

Tabla 79. Distribución de la media del tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la infección por el VIH y el tratamiento de la AF, en trabajos de tratamiento por métodos invasivos.

Autores	Material	Tiempo evolución infección VIH (años)
Valantin y col. ¹⁷²	APL	8.6
Mest y Humble ¹⁷⁵	APL	13.4
Guaraldi y col. ¹⁰⁴	APL	12
Burgess y Quiroga ¹⁵⁷	APL	12.9
Guaraldi y col. ¹⁰⁴	GPAA Aquamid®	13
Treacy y Goldberg ¹⁸⁸	GPAI	17
Silvers y col. ¹⁶⁸	HAC	>3
Oyafuso y col. ¹⁸³	PMMA	9
Levan y col. ²⁶⁷	TA	9.75
Cayé y col. ²⁷⁰	TA	>5
Guaraldi y col. ¹⁰⁴	TA	13
Burnouf y col. ²⁷⁴	TA	13
Strauch y col. ²⁶³	Injerto dermograsso	>10

- Tiempo de evolución de la LD en el momento del tratamiento de la AF.

No es posible comparar en profundidad con otros estudios el lapso de tiempo transcurrido entre la instauración de la LD y el tratamiento quirúrgico porque las referencias al registro de este dato se limitan a tan solo tres trabajos. Aunque si asumimos que la aparición de la lipodistrofia guarda una cierta relación temporal con el establecimiento del TARGA⁵⁸, relación que muchos pacientes han observado por sí mismos, entonces podemos establecer algunas correlaciones tal y como refleja la Tabla 80.

Tabla 80. Distribución de la media del tiempo transcurrido entre el diagnóstico del trastorno de LD y el tratamiento de la AF, en trabajos de tratamiento por métodos invasivos.

Autores	Material	Tiempo evolución LD o inicio TARGA (meses)
Jones y col. ¹⁶⁴	Silicona	78% > 24, 12% >72
Armand y col. ¹⁷⁴	APL	19.4 (rango 6-32)
Valantin y col. ¹⁷²	APL	TARGA: >36
Moyle y col. ¹⁰³	APL	TARGA: ITIAN 44, IP 72*
Guaraldi y col. ¹⁰⁴	APL	TARGA: 67 ± 20
Burgess y Quiroga ¹⁵⁷	APL	44.64
Guaraldi y col. ¹⁰⁴	GPAА Aquamid®	TARGA: 66 ± 21
Talmor y col. ⁹¹	Implantes sólidos	TARGA: 10
Levan y col. ²⁶⁷	TA	TARGA: 60.3
Guaraldi y col. ¹⁰⁴	TA	TARGA 63 ± 21
Burnouf y col. ²⁷⁴	TA	TARGA 84

* Estos autores diferenciaron entre el tiempo de duración del tratamiento con ITIAN o IP.

Comparando con los datos de nuestra serie, 31.20 meses de media con un rango que varió de 6 a 96 meses y una desviación estándar de 18.50 meses, podemos afirmar que nuestros pacientes fueron tratados de forma temprana con respecto a las otras series, en lo que pudo influir el interés mostrado desde los primeros diagnósticos de LD por encontrar un tratamiento válido de estas alteraciones²⁶⁸ así como la rapidez en establecer la valoración y el tratamiento.

- Antecedentes patológicos.

La población estudiada no presenta patologías asociadas destacables a excepción de la infección por el VIH, pues la mayoría no tienen antecedentes patológicos o si los tienen tan solo es uno. 23 pacientes no presentaron antecedentes de interés mientras que 17 presentaban un solo antecedente. Sumando estas dos circunstancias, 40 pacientes (el 80%

de ellos) presentaban como mucho un antecedente patológico. Los más frecuentes fueron alguna forma de dislipemia (26% de los pacientes) y el tabaquismo (10%) seguido de las hepatitis víricas (14%). Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa clínicamente evidenciables o con necesidad de tratamiento fueron inesperadamente bajas (1 caso, 2%).

La prevalencia de la dislipemia en pacientes VIH+ evaluando distintas series se ha estimado entre un 28 a un 80 % de los pacientes con LD, siendo en nuestra serie baja respecto a la mayoría de casuísticas publicadas^{17,65,289}, más si se tiene en cuenta que se trata de pacientes que padecen cambios físicos de LD, en los que sería esperable una asociación con cambios metabólicos^{53,289}. La misma circunstancia se repite con las alteraciones del metabolismo glucídico^{17,289}.

También la prevalencia del tabaquismo²⁹² y la hepatitis fue más baja respecto a estudios donde se registró su prevalencia con una muestra amplia de pacientes²⁹³.

- Tratamiento farmacológico.

Tan solo un 28% (n=14) de los pacientes tomaban fármacos no antirretrovirales y los más usados fueron en un 14% (n=7) de pacientes los hipolipemiantes. Una mayor prevalencia en el uso de estos fármacos era esperable por ser el antecedente patológico más frecuente. Los hipolipemiantes no parecen tener relación alguna con la evolución de la AF. Destaca el consumo de benzodiazepinas y antidepresivos en 5 casos (10%) a pesar que tan solo existía el diagnóstico previo de trastorno de ansiedad y depresión en 3 casos, posiblemente por el consumo de las primeras como tratamiento de las alteraciones del sueño. El único fármaco que a priori podía interferir con el tratamiento, los esteroides anabolizantes, por su acción sobre la distribución corporal del TA, sólo lo realizaba un paciente (2%).

Solo el estudio de Jones y col.¹⁶⁴ referenció los hábitos farmacológicos de sus pacientes, en el que el 2% de estos se trataban con hormona del crecimiento, un 5% con testosterona intramuscular y 1% con testosterona transcutánea. El 92% restante de pacientes no estaban en tratamiento con ningún fármaco para el tratamiento de la LA.

En base a los resultados globales observados con respecto a las características de los pacientes tratados podemos decir que se trata de una población muy similar a otras

estudiadas a propósito de la infección por el VIH y la LD, a la vez que representativa de la población de pacientes VIH+ de nuestro entorno.

- La asimetría facial como antecedente.

La asimetría facial se ha de considerar un hecho normal más que patológico pues prácticamente todos los individuos sanos la presentan^{294,295}, aunque en algunos casos es más evidente y entonces interpretada como anormal. En el contexto de la AF por LD, se trata de un aspecto que no se menciona en ningún otro estudio a pesar de tener una gran importancia a la hora de valorar las técnicas de relleno facial y sus resultados, pues en todo procedimiento que comporta la actuación de forma bilateral se debe registrar las posibles asimetrías. Si no se documenta la existencia previa de asimetría, la que se observe posteriormente se atribuirá al procedimiento, pudiendo desvirtuar los resultados globales. Es necesario realizar una adecuada valoración previa porque se observó en ciertos casos que el origen de la asimetría facial estaba en la falta de piezas dentarias, especialmente la ausencia de 2 o más consecutivas, tanto en la arcada superior como en la inferior. En estos casos es conveniente aconsejar al paciente la corrección de este defecto previamente al tratamiento invasivo de la AF pues los materiales de relleno se pueden mostrar inefectivos en su acción voluminizadora al expandir los tejidos faciales tanto hacia el exterior como hacia la cavidad oral.

En nuestros pacientes hallamos un 28% de ellos con asimetría previa al tratamiento. En cambio, al finalizar el tratamiento, esta proporción se redujo a un 16% del total.

De los pacientes con asimetría previa, sólo el 28.57% (n=4) seguían presentándola tras el tratamiento por lo que podemos asegurar que el tratamiento no tan sólo nos permite mejorar el estado de atrofia de los pacientes sino que además mejora la simetría de la cara (Figura 50).

En lo que respecta a los pacientes que inicialmente no presentaban asimetría (n=36), 4 la presentaron posteriormente (11.11%). Comparando estos resultados con los de los pacientes que sí la padecían con anterioridad, parece tener un peso más importante el antecedente de asimetría que la manipulación quirúrgica para que ésta se presente tras el tratamiento. Aunque es inevitable que en algún caso se presente una nueva asimetría, la proporción de pacientes que se corrigen es mayor que la de pacientes que la adquieren (Tabla 81).

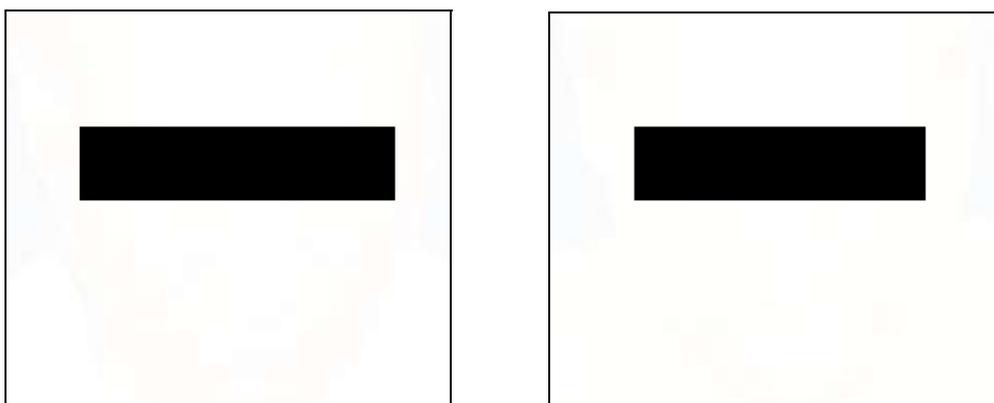
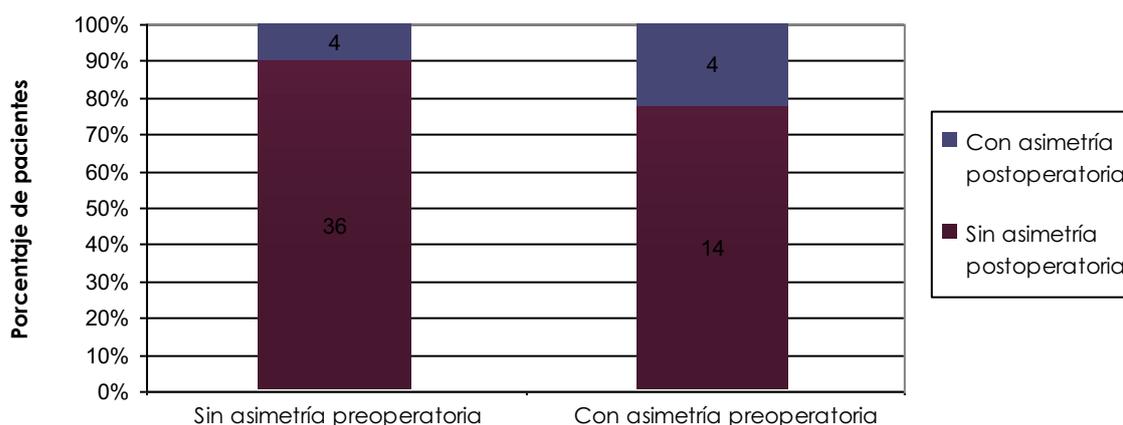


Figura 50. Paciente varón de 57 años con un grado II de AF con asimetría por afectación más severa en la mejilla izquierda. Vista en proyección superocaudal, a la izquierda preoperatoria y a la derecha transcurridos 12 meses de la infiltración de TA, en la que se observa que además de la corrección de la AF ha mejorado la asimetría.

Tabla 81. Muestra el impacto de la presencia o no de asimetría previa en la manifestación de ésta tras el tratamiento. Observamos que la proporción de pacientes que presenta asimetría tras el tratamiento es mayor en el grupo de los que ya la presentaban que en los que no. Del mismo modo observamos como el tratamiento corrige un porcentaje importante de pacientes que inicialmente sí presentaban asimetría.



Valoración de la gravedad de afectación.

La distribución de los pacientes fue muy homogénea entre los distintos grados de afectación (30% G1, 36% G2 y 34% G3), que por azar nos permite hacer más comparables los resultados entre pacientes de distintos grados. Como la repercusión en el aspecto del paciente varía según el grado, dividimos estos en “patológicos” (G2, G3) y “no patológico” (G1). Los “patológicos” son más susceptibles de requerir de una intervención terapéutica de su trastorno para no sentirse estigmatizados, tal y como han establecido determinados autores en los criterios de inclusión de sus estudios^{168,182}.

Analizando los datos epidemiológicos de nuestros pacientes respecto al grado de AF destacan las siguientes observaciones:

- Género masculino.

Nuestro estudio mostró una diferencia significativa ($p=0.029$) en cuanto a la afectación por géneros y el grado de afectación, mostrando los varones una mayor tendencia a presentar grados de mayor afectación. También se observó esta tendencia en cuanto a padecer un grado de AF “patológico”.

Si bien ningún estudio ha registrado previamente las diferencias en cuanto a la gravedad de la AF entre sexos⁴⁸, tal y como se ha comentado en la discusión sobre la distribución por sexos de nuestra serie, diversos estudios, entre los que destacan el de Savés y col.²⁸⁹ y el de Grinspoon y Carr¹⁷, refieren que los varones parecen presentar un mayor riesgo de LA, por tanto se puede suponer que este trastorno también puede ser más marcado en la región facial en aquellos, los varones, que tienen mayor facilidad para desarrollarla en otras zonas corporales.

- Edad de los pacientes.

Se evidencia una relación significativa entre las edades más avanzadas y grados de afectación más severos (AF “patológica”) lo coincide con estudios anteriores^{4,47,54,119,289}. El hecho de que no se encuentre una relación significativa entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el grado nos lleva a descartar que la relación entre el mayor grado de AF de las edades más avanzadas esté relacionado con una exposición más prolongada al tratamiento antirretroviral. Posiblemente esté en relación con un fenómeno más fisiológico que es la pérdida de TA facial al avanzar la edad^{11,257}, sumándose los dos procesos de pérdida. En general los trabajos sobre AF no han tenido en cuenta este sesgo. Tien y Grunfeld⁴⁸ realizaron mediciones mediante RM comparando pacientes VIH+ con sujetos sanos de la misma edad, concluyendo que la pérdida de TA subcutáneo predominaba en los primeros.

- Índice de Masa Corporal.

No se ha observado correlación entre IMC más bajos y los grados “patológicos” de AF, aunque un estudio de Jacobson y col.²⁹⁰ con mediciones objetivas observó una mayor prevalencia de LA cuanto menor era el IMC, y otros autores también han hecho observaciones similares^{47,54}. Esta circunstancia puede deberse al sesgo que impone el hecho que un criterio de inclusión sea la necesidad de presentar acúmulos de TA subcutáneo, lo que hace que los pacientes incluidos no tuviesen un IMC extremadamente bajo.

- Tiempo de evolución de la infección y de la lipodistrofia.

Aunque esté documentado que los pacientes con un mayor tiempo de evolución o de tratamiento antirretroviral presentan una prevalencia mayor de trastornos por LD⁵⁶, no se observó ninguna relación significativa entre el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad y el grado de afectación así como tampoco con el tiempo transcurrido desde la aparición de los primeros signos de LD y el tratamiento, lo que está de acuerdo con la percepción que tienen los pacientes que el trastorno de LA se establece con celeridad en un grado determinado y ya no observan modificaciones destacables en el tiempo.

- Variaciones ponderales durante el tratamiento.

Aunque algunos pacientes incrementaron su peso durante el tiempo de control, no hubo variaciones significativas en este parámetro ni se observó relación de estas con la evolución en el grado de AF.

- Comparación con otras poblaciones en función del grado de afectación por AF.

En tan solo 7 estudios de tratamiento de la AF se ha documentado la distribución de los pacientes según el grado de afectación previo.

Jones^{164,169} ha utilizado en dos ocasiones una clasificación similar a la utilizada en nuestro estudio, la presentada por James y col.¹⁰⁶ para evaluar la mejoría en el grado de afectación con el tratamiento con colágeno¹⁶⁹ y para describir el estado previo al tratamiento con silicona¹⁶⁴. La misma clasificación ha sido adoptada por Gooderham y Solish¹⁸², Lafaurie y col.¹⁰⁰ y Silvers y col.¹⁶⁸ aunque éstos no la utilizan para describir los

resultados. Burgess y Quiroga¹⁵⁷ describen y emplean en su trabajo una clasificación en estadios que es prácticamente idéntica a la de James.

Observando los registros fotográficos y la descripción de los grados que aportan James y col. para documentar la clasificación, podemos realizar una aproximación entre sus grados y los de la clasificación validada en el presente estudio, de tal manera que el G1 y G2 serían equivalentes entre ambas clasificaciones, el G3 y el G4 equivaldrían a un G3.

En el caso del grupo de Jones y col.¹⁶⁴, de 4 grados de afectación, el grado menor (1) contenía 37 pacientes (48.05 %), el medio (2) contenía 30 (38.96), el severo (3) 10 (12.99%), y el muy severo (4) ningún paciente. A diferencia del presente estudio, en el de Jones y col. con silicona¹⁶⁴ podría entrar en juego un factor de distorsión de las valoraciones previas y del resultado: un 49% de los pacientes habían sido tratados previamente mediante algún material sintético reabsorbible, lo que puede disminuir el porcentaje de pacientes en grados más extremos de AF. En el de Gooderham y Solish¹⁸², el 100% de los pacientes presentaban un grado 2 ó 3 (equivalentes a un G2 o G3 de nuestro estudio), al igual que Silvers y col.¹⁶⁸ cuyo estudio establecía como criterio de inclusión el presentar una AF de grado 2 a 4, equivalente a los G2 a G3 de la clasificación validada en nuestro estudio. Lafaurie y col.¹⁰⁰ adaptan la clasificación de James y col. reduciéndola a 3 grados, leve, equivalente a nuestros G1 y G2, con un 36% de sus pacientes en esta situación, moderado, equivalente a nuestro G3, con un 43%, y severo con un 21%, también equivalente a nuestro G3. La suma de estos 2 últimos daría una afectación en nuestro G3 del 64%. Burgess y Quiroga¹⁵⁷ con su clasificación prácticamente idéntica a la de James, observan en su muestra de 61 pacientes, un 14.75% con un grado 1, 24.60% con un grado 2, 49.18% con grado 3, y 11.47% con grado 4. Aplicando la misma corrección que para el anterior estudio el 60.65% de sus pacientes se encontraban en un grado equivalente al G3 de nuestro trabajo.

Moyle y col.¹⁰³, además de determinar el incremento del grosor dérmico mediante ecografía también utilizaron una clasificación en grados basada en la evaluación de fotografías, junto con una escala análoga visual. Cattelan y col.¹⁰⁵ utilizaron una escala cualitativa, que al igual que la de Moyle y col. se dividía en 0 (normal), 1 (leve), 2 (moderado) y 3 (severo), en la que el propio paciente, el médico y el cirujano plástico valoraban los registros fotográficos faciales anteriores al inicio de la TARGA y en el momento de la valoración. La suma de los puntos aportados por los tres evaluadores daba

la puntuación de AF. Los autores no especificaron en qué referencias objetivas se basaban estas valoraciones ni aportaron referencias fotográficas de los mismos.

En el estudio de Moyle y col.¹⁰⁵ donde la puntuación máxima de severidad era de 27 puntos frente a 0 puntos de la normalidad, no se describe el número de pacientes que contiene cada grado de afectación previamente al tratamiento, tan solo comenta que los pacientes tratados de forma inmediata tras el diagnóstico de LA, puntuaron una media 15.3 puntos de afectación, y en el grupo diferido tratado a las 12 semanas del diagnóstico fue de 21. Dividieron la cara en tres zonas faciales valorando cada una en 1 punto, afectación leve, 2 puntos, moderada, y 3 puntos, severa. Teniendo en cuenta que se basaban en las valoraciones de 3 observadores, con 9 puntos como afectación máxima para cada paciente, extrapolamos que el primer grupo presentaba una media de 1,7 (afectación moderada) y el segundo de 2,3 (afectación moderada a severa). Aplicando en el estudio de Cattelan y col.¹⁰⁵ la misma extrapolación por puntuación y número de observadores que hemos realizado anteriormente encontramos que 7 pacientes (14%) tenían una media de 2 puntos (afectación moderada), 13 pacientes (26%) con 2.33 puntos (afectación moderada a severa), 14 pacientes (28%) con 2.66 (severa a moderada) y 16 pacientes (32%) con 3 (afectación severa).

Si descartamos a aquellos trabajos que impusieron un grado de afectación mínimo para tratar a los pacientes, observamos que, como en nuestro caso, la distribución de las muestras se centró alrededor del grado de afectación “moderada” o G2, excepto en el trabajo de Burgess y Quiroga donde predominaron los grados de afectación más severa.

Otros trabajos en el ámbito del tratamiento de la AF han documentado el estado previo del paciente en términos de grosor cutáneo o con una escala de satisfacción con la imagen corporal con el objetivo de comparar estos datos con los obtenidos tras el tratamiento^{100,104,105,125,171-176,193}. Con las mediciones de grosor cutáneo es posible tener una cuantificación de los cambios morfológicos producidos por los tratamientos pero no nos permiten conocer el cambio cualitativo del aspecto facial, que puede no relacionarse con el grosor cutáneo. Por su parte, las escalas de satisfacción con la imagen corporal aportan información sobre el efecto psicológico de la afectación y los cambios producidos por el tratamiento sobre éste, pero no informan sobre la intensidad de la AF. Lamentablemente muchos trabajos que registraron el grado previo de afectación del paciente no repitieron

esta determinación al finalizar el estudio, desaprovechando una buena oportunidad para documentar el impacto del tratamiento en el aspecto físico del paciente.

Técnica quirúrgica de los injertos de TA en AF.

- Marcaje.

La delimitación de la zona a infiltrar es un paso importante pues en el momento que iniciemos la infiltración, ésta se distorsionará por el edema o por la extravasación sanguínea provocada por la lesión tisular.

Tan solo Jones^{164,169} ha detallado cómo realiza la delimitación de la zona a infiltrar. A diferencia de nuestro estudio, destaca que el marcaje lo efectúa con el paciente sonriendo para evitar un exceso de volumen en esta posición, pues ha observado en estos pacientes que si se realiza el marcaje en posición basal hay una cierta tendencia a sobrevalorar el déficit volumétrico. A pesar de estar de acuerdo con este postulado, pues también hemos observado en algunos pacientes que en posición basal el resultado es óptimo pero al sonreír aparece una ligera sobrecorrección, nosotros encontramos difícil el realizar un marcaje válido con el paciente sonriendo, pues la LA comporta una redundancia cutánea por lo que en esta posición se forman bandas de pliegues cutáneos muy pronunciados (Figura 51) que entorpecen el marcaje y distorsionan las líneas.

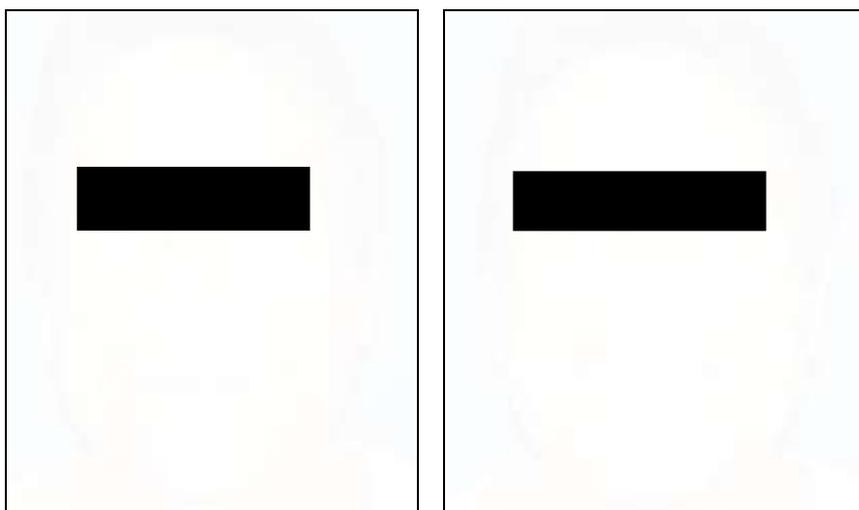


Figura 51. En pacientes con atrofia severa el marcaje de la zona a infiltrar con el paciente sonriendo, como algunos autores han propuesto, es dificultoso debido a los numerosos pliegues cutáneos que se forman en esta posición.

Creemos que la evaluación del volumen del área a tratar con el paciente sonriendo es un aspecto a tener en cuenta y a valorar a la hora de elegir el volumen a infiltrar, pero no es un impedimento para realizar el marcaje con el paciente en reposo.

- Plano de infiltración.

Optamos por la infiltración a un solo nivel, el subcutáneo, pues podemos de esta manera saber dónde se encuentra contenido el material infiltrado en el caso que sea necesario retirarlo. Si el TA se dispone en múltiples planos, en el caso de una eventual necesidad de ser retirado precisaríamos de atravesar estructuras nobles susceptibles de ser lesionadas para llegar a planos más profundos, como músculos y nervios. A pesar de la tendencia actual en las técnicas de injerto de TA, marcada sobretudo por los trabajos de Coleman^{15,257} y otros autores^{245,248}, que indican que la infiltración en múltiples planos permite una mejor revascularización, nosotros preferimos tener localizado el injerto en un solo plano pues los trabajos que apoyan estas teorías no han contemplado la posibilidad de una posterior retirada de tejido injertado ni las secuelas funcionales que podría comportar en esta situación la manipulación de las estructuras profundas (musculatura, nervios,...). Así como los trabajos de Coleman se basan en valoraciones subjetivas sobre los efectos de los injertos de TA, hay evidencias basadas en valoraciones objetivas como cortes histológicos²³⁴, que han destacado la inviabilidad de los injertos de TA implantados en el músculo. El propio Coleman ha entrado en contradicción con sus teorías al afirmar que la infiltración muscular no es válida en la zona del labio porque los resultados no son satisfactorios dada su mayor reabsorción²⁹⁶. Además, si tenemos en cuenta el escaso grosor, 3.44 mm el músculo cigomático mayor y 3.48 mm el elevador del labio superior²⁹⁷ y volumen de las estructuras musculares superficiales de la cara, y el calibre de los cilindros de TA que se infiltran con las cánulas que generalmente se utilizan para este fin (1.7 mm), resulta difícil pensar que los músculos de la mímica facial puedan llegar a tener un papel relevante en la integración de los injertos de TA a este nivel. Otros factores desaconsejarían también su implante intramuscular como los movimientos musculares que pueden desplazar los materiales implantados dentro de los músculos, favoreciendo la agrupación del TA y la formación de nódulos¹⁵⁹. También creemos que no es necesario infiltrar profundamente, ya que lo que conseguimos con ello es aumentar el traumatismo tisular y el riesgo de lesión de estructuras nobles.

Los otros materiales empleados para el tratamiento de la AF se emplean con infiltraciones a nivel subdérmico o intradérmico, generalmente en la dermis profunda. Los materiales que por sus características se infiltran a nivel de la dermis (APL, ácido hialurónico, PMMA, HAC, polivinilo) no pueden obtener unos resultados tan parecidos a la normalidad como los que proporcionan aquellos que se localizan en posición subcutánea, que es donde se encuentra ubicado el defecto de volumen, tal y como comentan Gooderham y Solish¹⁸² en su trabajo sobre el uso del ácido hialurónico en AF. De hecho, en las mediciones ecográficas realizadas en el estudio de infiltración de APL de Amard y col.¹⁷⁴ incluso se observa un leve descenso no significativo del grosor de TA en la zona infiltrada junto a un incremento del grosor dérmico. Este aumento de grosor dérmico condiciona que la zona tratada se comporte como una lámina indurada de piel, que si bien consigue disimular los rasgos más estigmatizantes de la LA, no aporta la suficiente naturalidad al resultado. Respecto a la inyección del GPAI, resulta curioso el detalle de la técnica empleada por Treacy y Goldberg¹⁸⁸ que manifiestan realizar la infiltración de forma superficial al sistema musculoaponeurótico superficial, sin justificar el porqué, cuando por el calibre de la cánula a emplear en la implantación de este material, de 2 a 3 mm¹⁸⁷, y el de las estructuras musculoaponeuróticas faciales (3.48 mm en su grosor máximo) nos parece difícil poder tener tanta precisión en la técnica, aun más cuando esta se realiza de forma cerrada sin la ayuda de ningún sistema de navegador quirúrgico.

- Zona de infiltración.

A pesar que la AF afecta a toda el área facial, la infiltración de TA se localiza sólo a nivel de los hundimientos de la zona central de la cara y las sienes. Aunque técnicamente es factible realizar la infiltración de las zonas restantes, la repercusión en el aspecto del paciente no es tan relevante porque se trata de zonas en que los tejidos subyacentes no sufren atrofia (músculatura maseterina, glándula parótida, hueso y musculatura frontal...), determinando formas convexas que mantienen el nivel del relieve facial²⁰⁷, siendo el grosor de TA en los individuos sanos de por sí escaso en dichas áreas. La resolución de la alteración en la zona centrofacial parece mejorar la percepción que se tiene del resto de zonas atróficas como ya mencionaran Moyle y col.¹⁰³.

- Infiltración tumescente de la zona donante.

Levan y col.²⁶⁷ y Caye y col.²⁷⁰ utilizaron el mismo protocolo y material (centrifugación a 3.000 rpm durante 3 minutos, cánulas de obtención de calibres y características similares) pero Caye y col. no infiltraron solución tumescente en la zona donante pues creían que podía lesionar el TA a implantar, mientras que Levan y col., Guaraldi y col.¹⁰⁴ y Serra y Fontdevila²⁶⁸ sí la utilizan.

Respecto a la preconizada técnica de Coleman²⁵⁷ en la que la tumescencia se realiza con solución de Ringer lactado, nosotros utilizamos infiltración con suero fisiológico, tal y como describió Klein²²⁸⁻²³⁰, dado que no existen referencias al respecto de la diferencia de viabilidad del TA obtenido con una u otra solución de infiltración. En cambio la técnica de Klein es de uso generalizado y su seguridad ha sido demostrada en numerosos estudios.

- Zona de obtención del TA.

Guaraldi y col.²⁷² en una serie de 57 pacientes obtuvieron el TA del abdomen en el 72% de las ocasiones y en un 15% de la región cervicodorsal, y en otra serie²⁸⁵ de 41 pacientes lo obtuvieron del abdomen en 27 ocasiones (65.85%), de la región cervicodorsal en 14 ocasiones (34.14%), de la región pubiana en 2 (4.88%) y de la mamaria en 2 (4.88%). Levan y col.²⁶⁷, Rovati y col.²⁶⁹, Serra y Fontdevila²⁶⁸, y Burnouf y col.²⁷⁴ obtuvieron el TA en el 100% de los casos del abdomen, así como Caye y col.²⁷⁰ que lo hicieron en todos los casos menos en uno, en el que se utilizó la región cervicodorsal. En la serie de 5 pacientes de Strauch y col.²⁶³, aunque no se realizó infiltración de TA, también se obtuvo del abdomen el injerto dermograso, refiriendo los autores que en las 4 mujeres tratadas, la zona donde había una mayor cantidad disponible de este tejido fue la región suprapubiana mientras que en el único varón hubo que recurrir al aspecto lateral de la cintura.

Comparando con nuestra serie, observamos que en nuestro caso hay una prevalencia mayor del uso de la región cervicodorsal (52.0%) que en el resto de trabajos que han optado por la abdominal (36% en nuestro estudio) lo cual puede estar motivado por nuestro interés en abordar esta área para tratar los acúmulos grasos, aspecto que no mencionan los demás autores que han empleado injertos de TA. En nuestra experiencia

temprana en esta patología no tratábamos los acúmulos y por este motivo el abdomen era el área elegida en todos los casos²⁶⁸. La región mamaria fue más empleada en nuestro estudio (12.0%) que en el de Guaraldi y col.²⁸⁵, quien sí utilizó también la pubiana. La justificación puede ser también la necesidad de tratar acúmulos, en este caso la ginecomastia que se presenta frecuentemente en los pacientes varones con LD⁶⁴, que aunque en ocasiones se trata de una ginecomastia verdadera (aumento de glándula mamaria), muchas veces también se acompaña de una mayor cantidad de TA.

Con respecto a la opinión de algunos expertos, entre ellos Guaraldi y col.²⁸⁵, de que no es conveniente obtener el TA a injertar de zonas de acúmulo graso por incrementarse la posibilidad de que se pueda presentar posteriormente lipohipertrofia o síndrome del Hámster en la zona tratada, nosotros creemos que ante una eventual resolución de la LD, y habiéndose obtenido el TA de una zona de lipoacúmulo, es esperable una reducción del volumen del material injertado y por tanto la normalización del volumen facial. Los adipocitos del injerto reducirían su volumen al que les correspondería fuera del contexto de la LD en un porcentaje difícil de predecir. Esto permitiría reducir el impacto que supondría recuperar el volumen de TA normal de la cara junto con el material implantado. El utilizar TA atrofiado, en cambio, puede comportar el riesgo teórico de sobrecorrección en el caso de una recuperación de las características normales de este TA.

- Procedimiento de obtención del TA.

Todos los autores que han tratado con injertos de TA la AF han utilizado como procedimiento de obtención el descrito por Coleman y que ha sido el utilizado en nuestro trabajo.

La utilización de este procedimiento de obtención cerrada de los injertos permite obtener el material de relleno con una pequeña incisión de 3 mm, frente a los 10 cm como mínimo de incisión que deben realizar Strauch y col.²⁶³ para obtener los injertos dermograsos. Esta técnica de injertos dermograsos implica la obtención del material de forma “abierta” en contraposición con la de los injertos de TA obtenidos por aspiración, que es “cerrada”. Esto supone un mayor riesgo de accidentes del personal quirúrgico por la manipulación de objetos cortantes y punzantes (bisturís, suturas, etc.) y un mayor riesgo de

infecciones, hematomas, dehiscencias de herida y otras complicaciones propias de las vías de obtención “abiertas”.

- Procesamiento.

En nuestro trabajo no hemos realizado ningún enriquecimiento del material a implantar ni otros tratamientos que se suponen pueden mejorar la supervivencia y la integración de los adipocitos (insulinización, criopreservación, etc.) como han sugerido algunos autores, por no haber suficiente evidencia científica de que estas maniobras tengan una repercusión importante en los resultados. Al igual que Coleman, hemos optado por realizar la centrifugación del material aunque algunos autores no estén de acuerdo porque creen que lesiona el TA obtenido disminuyendo el número de adipocitos viables²⁵⁹⁻²⁶¹. A nosotros nos parece el método de purificación que ofrece más garantías de esterilidad²¹⁴, al no ser necesaria una manipulación directa del TA como con las técnicas de filtrado o absorción; no implica la pérdida de parte del material por la adherencia de este a los sistemas de filtrado o absorbentes, de vital importancia en aquellos casos en los que la cantidad de material obtenido es limitada; el personal que procesa el material no tiene contacto directo con éste con lo que el riesgo de un accidente de inoculación del VIH es menor. También se argumenta que el centrifugado es un proceso largo y engorroso²⁶¹ pero las otras técnicas propuestas precisan de sacar el TA obtenido de las jeringas, procesarlo y volverlo a colocar en jeringas mediante cucharillas, lo que supone un proceso también largo y más dificultoso que el trasvase de jeringa a jeringa empleado en nuestro trabajo.

Nuestra aportación en la mejora de la técnica de purificación por centrifugado consiste en destacar la conveniencia de mezclar los contenidos de la jeringa centrifugada para evitar las asimetrías, pues de esta forma la viabilidad celular es más homogénea y técnicamente es más sencillo que la separación de estratos de adipocitos, de acuerdo con lo observado por Boschert y col.²⁴³.

- Anestesia.

Un porcentaje importante de los pacientes fueron tratados mediante anestesia general (86%). Aunque la técnica anestésica de preferencia fue la anestesia local con apoyo de la

sedación farmacológica, la presentación concomitante a la AF de acúmulos adiposos de elevado volumen, en la región cervicodorsal (52% de los pacientes) o en más de una zona hizo necesario optar por la anestesia general. Esta presencia de pacientes con problemas destacables de acúmulos adiposos anómalos puede deberse a que estos pacientes fueron tratados tras el periodo inicial de aparición del trastorno de la LD, por lo que aquellos que presentaban acúmulos y atrofia se encontraban esperando con más premura el inicio de los tratamientos de los cambios físicos. Actualmente hemos observado en nuestra casuística un descenso del número de pacientes que acuden con acúmulos o trastorno mixto, aumentando el de aquellos que acuden sólo con atrofia, con o sin suficiente TA subcutáneo para realizar el tratamiento de la AF, con lo que la mayoría de los pacientes se tratan mediante anestesia local con sedación.

En los estudios de tratamiento de la AF con implante de TA, Guaraldi y col.¹⁰⁴ han optado por anestesia local y sedación o anestesia general, individualizando según el caso, como en nuestro estudio, pero no han especificado las distintas proporciones entre una u otra técnica. En la infiltración de APL o de GPAA no empleó ninguna técnica anestésica, refiriendo que los pacientes tratados con estos dos materiales sintéticos no mostraron diferencias en el grado de molestias provocadas por el procedimiento, aunque no menciona cómo éstas se manifestaron. Tampoco establece comparaciones ni menciona el grado de molestias o malestar que provoca la técnica en los injertos de TA. En otros trabajos en los que se emplearon injertos de TA, Levan y col.²⁶⁷, Caye y col.²⁷⁰ y Burnouf y col.²⁷⁴ utilizaron en todos sus casos la anestesia general, así como Strauch y col.²⁶³ para la corrección empleando injertos dermograsos. En general, la mayoría de los autores que emplean materiales sintéticos de relleno utilizan anestésicos locales tal y como se resume en la Tabla 82.

Según nuestro parecer, no hay que ver como un inconveniente que en ocasiones debamos utilizar la anestesia general, pues nos permite realizar el tratamiento de las zonas con acúmulo (lipectomía aspirativa) y obtener TA de zonas que de otra manera serían ignoradas porque la anestesia local aislada no puede asegurar un buen nivel de confort y seguridad, como por ejemplo en la región cervicodorsal. Lafaurie y col.¹⁰⁰ refieren que en el 7.5% de los casos en que realizaron infiltraciones con APL bajo anestesia local, hubo episodios de síncope vasovagal con las infiltraciones, y Jones describe similares circunstancias en algunos casos de microinyección de silicona en AF¹⁶⁴, lo que enfatiza la seguridad de realizar los tratamientos bajo un procedimiento anestésico controlado.

Tabla 82. Métodos anestésicos empleados en distintos estudios de tratamiento de la AF. Todos aquellos que realizaron anestesia local o bloqueo nervioso emplearon como agente la lidocaína excepto uno que empleó mepivacaína (M).

Autores	Material	Técnica anestésica
Gooderham y Solish ¹⁸²	Ácido Hialurónico	Local
Lafaurie y col. ^{100,176}	APL	Local*
Valantin y col. ¹⁷²	APL	Local
Higueras y col. ¹⁷³	APL	Local*
Moyle y col. ¹⁰³	APL	Local*
Mest y Humble ¹⁷⁵	APL	Local
Guaraldi y col. ¹⁰⁴	APL	Ninguna
Burgess y Quiroga ¹⁵⁷	APL	Local + tópica
Cautelan y col. ¹⁰⁵	APL	Ninguna
Jones y col. ¹⁶⁴	Silicona	Tópica
Adell y col. ¹⁹³	GPAA Aquamid®	Local + tópica
Guaraldi y col. ¹⁰⁴	GPAA Aquamid®	Ninguna
Carbonnel y col. ¹⁹⁶	GPAA Eutrophill®	Local o ninguna†
Môle ²⁰⁹	GPAA Eutrophill®	Local
Treacy y Goldberg ¹⁸⁸	GPAI	Local + tópica
Lafarge y Rabineau ¹⁸⁷	GPAI	Local
Neavin y col. ²⁰³	HAC	Local
Jansen y Gravier ²⁰⁴	HAC	Local
Silvers y col. ¹⁶⁸	HAC	Local
Oyafuso y col. ¹⁸³	PMMA	Local*
Del Pino y col. ²⁰⁵	Microesferas polivinilo	Bloqueo nervioso
Talmor y col. ⁹¹	Implantes sólidos	Local + sedación
Burres ²⁰⁷	Implantes sólidos	Local
Môle ²⁰⁹	Implantes sólidos	General
Levan y col. ²⁶⁷	TA	General
Cayé y col. ²⁷⁰	TA	General
Serra y Fontdevila	TA	Bloqueo nervioso (M) + tópica
Guaraldi y col. ¹⁰⁴	TA	Local + sedación, o General†
Burnouf y col. ²⁷⁴	TA	General
Strauch y col. ²⁶³	Injerto dermograso	General

* Estos autores han empleado la anestesia local mezclada con el material de relleno.

† En estos estudios no se ha precisado la razón por la que algunos pacientes recibieron una técnica anestésica u otra.

Desde el punto de vista de la posible interacción de la técnica anestésica con la técnica de infiltración, el empleo de sedación o anestesia general comporta menos infiltración con anestésico local con lo que la distorsión volumétrica de la zona a infiltrar es menor que con las técnicas que emplean sólo anestésico local. Además disminuyen los riesgos potenciales de intoxicación con estos agentes cuando se emplean en grandes volúmenes, como en la lipectomía aspirativa de los acúmulos.

Nuestra preferencia, siempre que es posible, es el uso de anestesia local con sedación que permite una técnica de implantación más cómoda y precisa, pues el tubo endotraqueal hace la infiltración algo incómoda al no permitir acceder con libertad de movimientos a los abordajes desde la región peribucal. Además el paciente puede en pocas

horas estar reintegrado en su vida cotidiana. La proporción de tratamientos realizados con esta técnica anestésica podría aumentar en el caso de que los pacientes no presentaran acúmulos destacables a tratar con LCA, especialmente los localizados en el aspecto posterior del tórax que contraindican su utilización. Por lo tanto, los argumentos de la complejidad anestésica y largo proceso postoperatorio del tratamiento mediante injerto de TA no son defendibles si evitamos este sesgo, pues la efectividad del tratamiento mediante una técnica anestésica u otra es la misma y no se registraron más incidencias o complicaciones con ninguna de las dos técnicas. Tampoco ningún paciente presentó ningún tipo de complicación asociada a la práctica de un procedimiento anestésico concreto.

Como conclusión, y como respuesta a aquellos que ven como una limitación el tratar la AF con técnicas que impliquen el uso necesario de anestesia^{133,172,276}, creemos que no se puede argumentar que es problemático el someter a estos pacientes a un procedimiento anestésico, pues éste nos permite tratar con mayor amplitud los cambios físicos asociados a la LD además de asegurar al paciente una total confortabilidad en el procedimiento. Además se va a someter a un único proceso anestésico mientras que con otros materiales que implican múltiples sesiones, la exposición total a anestésicos aumenta. Considerar que con los otros tipos de implantes la anestesia no es necesaria implica que se somete al paciente a un procedimiento molesto, de una duración no despreciable y que además debe repetirse en distintas sesiones. Visto lo expuesto, no sólo es más cómodo, sino que es necesario cuando está indicado, emplear un procedimiento anestésico ya que el riesgo de accidentes muy bajo si el paciente parte de unas buenas condiciones previas y se ha sometido a una adecuada valoración.

- Volumen de TA obtenido.

Los trabajos que han tratado la infiltración de TA no han hecho ninguna mención a este dato, ni en el ámbito de la LD ni en el de tratamiento de individuos sanos. Este valor tiene una especial relevancia en los pacientes afectos de LD por la escasez de TA disponible en un porcentaje importante de ellos, y que en muchos casos ha sido un argumento esgrimido por los que creen que éste es un limitante absoluto para la aplicación de los injertos de TA en estos pacientes^{91,106,152,168,182,209,276}. La media de 100.36 ± 55.71 cc de

material aspirado sin purificar representa una cantidad muy baja y fácilmente disponible en muchos casos si tenemos en cuenta que los volúmenes aspirados, por ejemplo de los acúmulos en la región cervicodorsal, son de unos 400 cc de media²⁹⁸.

Conociendo este dato y los volúmenes que utilizamos para el tratamiento de cada grado de atrofia, podemos prever cuándo finalizar la extracción de TA por haber obtenido suficiente material, rentabilizando el tiempo del procedimiento y disminuyendo el intervencionismo sobre el paciente. Los valores obtenidos de 50.72 ± 29.15 cc de TA purificado, representan aproximadamente un rendimiento de un 50% del total del material extraído.

Tampoco hay referencias en otros trabajos al respecto del volumen de TA total infiltrado que en nuestra serie fue de 32.72 ± 15.85 cc. Comparando este dato con el volumen de material purificado se observa que sería posible realizar el tratamiento incluso con cantidades menores de material que el obtenido en nuestro estudio, lo que significa que se puede extender a pacientes con acúmulos o depósitos grasos menores.

- Implantación del material.

La implantación la realizamos con cánulas de punta roma, tal y como describió Coleman, para disminuir el traumatismo tisular. Los trabajos que han empleado injertos de TA para tratar la AF han empleado este tipo de cánulas. Aunque por la influencia de este autor, la técnica de inyección del TA más comúnmente empleada es la de múltiples pequeñas inyecciones de TA, de 30 a 50²⁹⁶ por cada centímetro cúbico infiltrado. A cada pequeña cantidad infiltrada la denomina “*pase*”. Nosotros empleamos la técnica retrazadora puesto que para realizar estos “*pases*” es necesario que exista una suficiente cantidad de TA subcutáneo para depositarlo y para minimizar la resistencia del tejido al avance de la cánula, algo que no sucede en el contexto de la LA donde el avance de la cánula se ve dificultado por ser un tejido de características más fibróticas.

En contraposición a este método de implantación tenemos aquellas técnicas que emplean incisiones de abordaje, como los injertos dermograsos o el implante de prótesis sólidas. Además de una mayor cicatriz, estas técnicas suponen la utilización de un bloque de material con escasa moldeabilidad y por tanto menor precisión en la corrección del

defecto que la que nos proporciona el uso de materiales en fase líquida (TA aspirado, materiales inyectables).

Por otra parte, los materiales que se inyectan con agujas de pequeño calibre (APL, GPAA, ácido hialurónico, etc.) pueden aportar una mayor precisión en la infiltración como ventaja respecto a la infiltración de TA, aunque creemos que el defecto presentado por estos pacientes es suficientemente amplio como para que una extrema precisión no llegue a ser un requisito imprescindible. De hecho estos materiales se presentan con agujas de pequeño calibre, pues fueron diseñados para el tratamiento de pequeñas arrugas y otras alteraciones en las capas superficiales de la piel. La secuela estética de la implantación con cánulas de mayor calibre es despreciable, pues en nuestro estudio en ningún caso la incisión fue visible tras el tratamiento.

El uso en nuestro estudio de cánulas de punta roma para la implantación del TA realizando tan solo dos puntos de abordaje por cada lado de la cara, proporciona un añadido de seguridad al procedimiento minimizando el riesgo de punción accidental. En cambio, con las técnicas que emplean agujas de pequeño calibre y múltiples punciones en la superficie cutánea, el riesgo es superior pues la penetrabilidad de estas es mayor y suponen la realización de múltiples acciones de punción y retirada.

- Volúmenes implantados.

Los volúmenes de TA utilizados para la corrección de la AF se correlacionaron significativamente con el grado de afectación, precisando volúmenes superiores de TA aquellos pacientes con una mayor afectación de AF. Este paralelismo entre grado de afectación y volumen de TA implantado hace que el método de clasificación resulte más significativo. Se observa una amplia variabilidad de volúmenes utilizados dentro del mismo grado, quizás porque dentro de cada grado también existe variabilidad en cuanto a la amplitud del área atrófica a tratar. Además, los volúmenes medios empleados en el G1 y G2 son muy parecidos (27.2 cc y 28.66 cc respectivamente), lo que puede deberse a que una pequeña disminución adicional en el volumen de TA en el paciente con G1 hace que la piel de este área se hunda debajo del reborde inferior del malar, pasando a G2.

Los datos presentados muestran concordancia con las observaciones de Yang y col.⁹⁵, para quien la pérdida media de unos 20 cc por cada lado de grasa es muy elevado teniendo en cuenta que la pérdida de unos pocos centímetros cúbicos ya produce grandes cambios. Según estos autores el uso de prótesis malares o inyecciones de APL haría difícil la corrección por métodos quirúrgicos por no proporcionar volúmenes equivalentes a los perdidos de TA. En cambio en nuestro trabajo, donde se llegaron a implantar hasta 45 cc por lado, se demuestra que es factible implantar estos volúmenes en un solo tiempo, reponiendo las pérdidas con el tejido de la misma estirpe que el del espacio deplecionado.

Empleando TA, Caye y col.²⁷⁰ utilizaron 9.4 cc de media por cada lado, 18.8 cc bilateral, Burnouf y col.²⁷⁴ emplearon una media de 21.6 cc entre los dos lados de la cara y Guaraldi y col.¹⁰⁴ no mencionan los volúmenes empleados pero sí muestran una fotografía con un paciente con AF G3 en el que refieren haber empleado 20 cc en cada lado. Los otros trabajos existentes con TA no documentaron este aspecto. Los volúmenes de TA empleados en nuestro estudio son ligeramente superiores a los de otros estudios con el mismo material, lo que puede explicar los adecuados resultados obtenidos por nosotros en términos de reparación volumétrica, respecto a aquellos que utilizaron volúmenes bastante inferiores^{270,274,284}. El implante de grandes cantidades de TA aumenta la proporción de injerto que se necrosa por la limitación al acceso a los nutrientes en la que influye tanto la interposición del propio TA implantado²⁵¹, como el excesivo edema e inflamación y la desvascularización del tejido receptor inducida por el traumatismo quirúrgico¹⁸⁰. Por tanto sería esperable encontrar un resultado más pobre al esperado en los casos de AF más severos que requieren volúmenes de TA elevados. Pero a tenor de los óptimos resultados obtenidos en nuestros pacientes no parece este aspecto una limitación para lograr unos adecuados resultados en estos avanzados grados de afectación.

Respecto a los otros trabajos que han empleado TA, el presente trabajo aporta información adicional de la técnica para que nuestros resultados puedan ser reproducibles, como son las áreas de obtención, los volúmenes obtenidos y empleados de material según el grado de afectación, así como una delimitación de la zona a tratar. En la mayoría de trabajos que tratan la corrección de la AF, a la hora de exponer las cantidades de material que han empleado no han diferenciado entre los distintos grados de afectación, por lo que su utilidad práctica es limitada, a la vez que se hace difícil comparar estos datos con los del presente estudio.

Comparando los volúmenes empleados con TA y con materiales sintéticos, parece que los materiales que se depositan más profundos en el espacio subcutáneo (TA, GPAI, GPAA), requieren de volúmenes más elevados que aquellos de localización más superficial (hialurónico, HAC, APL) o quizás permiten realizar correcciones volumétricas mayores que estos²⁹⁹. Esta diferencia también puede ser debida a la limitada capacidad de expansión de la dermis, como espacio receptor, a diferencia del espacio subcutáneo, más distensible. También la necesidad de realizar una mayor o menor hipercorrección para compensar la reabsorción parcial del injerto de TA puede influir en la mayor necesidad de volumen con el uso de esta técnica¹⁸⁰.

Los materiales sintéticos han sido prácticamente todos, excepto el GPAI, concebidos para realizar discretas correcciones volumétricas (arrugas, pliegues cutáneos, irregularidades cutáneas...). El uso de cantidades elevadas, como las que se precisan en la LA, aumenta mucho el riesgo de efectos colaterales^{159,300}, especialmente con el uso de irreabsorbibles¹⁸⁸.

Quizás las diferencias en el manejo de los injertos de TA, respecto a la uniformidad de utilización de los materiales sintéticos, sea la causa del fracaso de quienes refieren malos resultados con este tratamiento. Los sintéticos acostumbran a basar su efecto en sus propiedades hidrófilas, por tanto el volumen a introducir para conseguir el volumen deseado no es tan elevado como con el TA en el que vamos a perder parte del volumen inicial en la reabsorción. Si empleamos los mismos volúmenes que con los sintéticos cuando utilizamos TA nos vamos a encontrar con una hipocorrección pues la relación entre el volumen a implantar y el resultado acostumbra a ser cercana a 1:1 con los primeros mientras que con los injertos de TA es más variable y por tanto va a influir la experiencia de quien efectúe el tratamiento. Este aspecto también influye en la técnica de implante de los injertos de TA por producir el edema intraoperatorio un mayor distorsión^{15,180,217,231,257,258,270} que la que se presenta con los materiales sintéticos de implantación con aguja fina.

Empleando materiales sintéticos permanentes, Del Pino y col.²⁰⁵ con polivinilo, emplearon una media de 8.6 ± 7 cc por cada hemicara, refiriendo los investigadores que las cantidades parecen elevadas, quizás porque los pacientes presentaban atrofas avanzadas al no haber podido tener acceso previamente a un tratamiento. Un efecto parecido puede haber sucedido en nuestro estudio, pues los primeros pacientes con AF que se remitían a la consulta para tratamiento presentaban afectaciones más severas, quizás porque los médicos

que los remitían priorizaban a los más afectados. Con silicona, Jones¹⁶⁴ encontró como en nuestro caso una correlación entre el grado de afectación y el volumen de material utilizado: 5.4 ± 1.6 cc para su G1; 9.3 ± 2.4 cc para su G2; 16.9 ± 3.0 cc para su G3. Con GPAL, Lafarge y Rabineau¹⁸⁷ utilizaron un volumen de 10 a 27 cc por paciente en el tratamiento de la AF, mientras que Treacy y Goldberg¹⁸⁸ emplearon de 15 a 30 cc. Los volúmenes empleados con este producto se asemejan más a los empleados en nuestro estudio, posiblemente porque la aplicación y características físicas de este son muy similares a la del TA, aplicándose con cánula gruesa en situación subcutánea, siendo su acción por un efecto volumétrico directo a diferencia de otros materiales sintéticos que una vez implantados aumentan su volumen por la captación de agua. Guaraldi y col.¹⁰⁴ emplearon de 2 a 11 cc de GPAA Aquamid[®] por cada lado, mientras que Carbonnel y col.¹⁹⁶ necesitaron de 5 a 10 cc de material por cada lado en el uso del GPAA Eutrophill[®].

Por lo que respecta a los materiales sintéticos reabsorbibles, Gooderham y Solish¹⁸², con ácido hialurónico, emplearon de 3.5 a 4.2 cc en una primera sesión y necesitaron de 1 a 2 cc complementarios a los 6 meses para mantener los resultados. Los rangos de APL que emplearon los estudios con este material fueron muy amplios oscilando desde 2.5 cc por cada hemicara a 36 cc, hallando esta variabilidad incluso dentro de un mismo estudio. Hay que mencionar que los volúmenes de APL no representan la cantidad de material efectivo pues estos son fruto de la dilución del producto con suero fisiológico, el cual será reabsorbido una vez sea implantado. Esto lleva a que los trabajos que han empleado APL no puedan ser comparados entre sí en términos de volúmenes, pues cada autor emplea una dilución distinta^{100,103-105,172,175} o a veces la metodología de preparación del material a implantar no es muy clara¹⁵⁷. Los estudios que emplearon HAC implantaron un rango de 1 cc a 10.2 cc por cada lado. Ninguno detalló las diferencias en cuanto a las necesidades según grado de atrofia a pesar de que Silvers y col.¹⁶⁸ utilizaron una escala de afectación para evaluar a los pacientes.

Observando los volúmenes de material sintético que se acostumbran a emplear en el tratamiento de la AF, inferiores a los empleados de TA en nuestro estudio, nos damos cuenta de que aquellos profesionales que acostumbrados al manejo de éstos traten pacientes con AF empleando el mismo criterio de volúmenes, van a obtener una menor corrección pues con injertos de TA los volúmenes a emplear son mayores, lo que explicaría el porqué muchos de ellos refieren haber fracasado en el empleo de esta técnica. En el

estudio de Burnouf y col.²⁷⁴ ya se encontró esta relación entre la mejoría de la AF y la infiltración de rangos de volúmenes más elevados de TA.

Tiempo de control de la evolución de los pacientes tratados.

Puesto que la experiencia muestra que los buenos resultados, los estudios histopatológicos favorables y la ausencia de complicaciones a corto y medio plazo pueden no ser indicativos de la seguridad de un procedimiento a largo plazo, el tiempo de control deseable para cualquier estudio sobre el implante de tejidos o materiales debería prolongarse a varios años^{301,302}. A pesar de esto consideramos que los 12 meses de control de nuestros pacientes es un tiempo suficiente, pues los trabajos que acumulan un número elevado de pacientes estudiados con tiempos de control también amplios (Tabla 83) presentan una metodología de evaluación de los resultados o de las complicaciones confusa o extremadamente subjetiva, o sencillamente no se han fijado unos períodos de control concretos, lo que hace que presenten rangos muy amplios^{100,157,181-183,196,209,263}. Otros motivos que justifican el tiempo empleado en nuestro estudio son el corto tiempo de control de la mayoría de los otros estudios de tratamiento de la AF que han aplicado una metodología clara^{104,105,164,168,169,174,194,203,204}, especialmente si tenemos en cuenta que muchos de ellos se han realizado con materiales reabsorbibles, las referencias existentes sobre la seguridad a largo plazo de los injertos de TA y que en nuestro estudio los resultados obtenidos no mostraron en su conjunto ninguna tendencia en el tiempo a la variación en el grado de corrección de la AF o al incremento en la incidencia de las complicaciones.

Tabla 83. Distribución de la media del tiempo de control de la evolución del tratamiento (rango en los casos en que este dato no era disponible) por métodos invasivos de la AF en los distintos trabajos existentes en los que se ha mencionado este aspecto.

Autores	Material	Tiempo de seguimiento (meses)
Jones ¹⁶⁹	Colágeno	4.5
Ritt y col. ¹⁸¹	Ácido Hialurónico	Rango 6-12
Gooderham y Solish ¹⁸²	Ácido Hialurónico	6
Polo y col. ¹⁷¹	APL	5
Armand y col. ¹⁷⁴	APL	5
Valantin y col.	APL	20
Higueras y col. ¹⁷³	APL	18
Moyle y col. ¹⁰³	APL	5
Mest y Humble ¹⁷⁵	APL	12
Guaraldi y col. ¹⁰⁴	APL	6
Burgess y Quiroga ¹⁵⁷	APL	24*
Lafaurie y col. ¹⁰⁰	APL	12 (1-27)
Cattelan y col. ¹⁰⁵	APL	12
Guaraldi y col. ¹⁰⁴	GPAA Aquamid®	6
Orlando y col. ¹⁹⁴	GPAA Aquamid®	12
Carbonnel y col. ¹⁹⁶	GPAA Eutrophill®	(60 †)
Treacy y Goldberg ¹⁸⁸	GPAI	18
Neavin y col. ²⁰³	HAC	18
Jansen y Gravier ²⁰⁴	HAC	24
Silvers y col. ¹⁶⁸	HAC	18
Oyafuso y col. ¹⁸³	PMMA	Rango 1-60
Talmor y col. ⁹¹	Implantes sólidos	15
Hodgkinson ²⁰⁶	Implantes sólidos	48
Môle ²⁰⁹	Implantes sólidos	29 (rango 2-70)
Levan y col. ²⁶⁷	TA	6
Cayé y col. ²⁷⁰	TA	6
Serra y Fontdevila ²⁶⁸	TA	6
Guaraldi y col. ²⁸⁵	TA	17.5
Guaraldi y col. ¹⁰⁴	TA	6
Burnouf y col. ²⁷⁴	TA	12
Strauch y col. ²⁶³	Injerto dermograso	Rango 14-30

* Estos autores manifiestan haber controlado sus pacientes durante 2 años pero los periodos de reclutamiento de los pacientes respecto a la fecha de aceptación de su publicación hacen imposible un periodo tan prolongado de control, que como mucho pudo ser de unos 10 meses.

† En este estudio los autores refieren un control medio de 60 meses pero no coincide el inicio del estudio con un tiempo tan prolongado de control por lo que posiblemente los autores se referían al tiempo de control máximo y no a la media.

Tiempo y número de procedimientos empleados en el tratamiento.

Todos los pacientes de nuestro estudio emplearon un tiempo máximo de 24 horas de estancia hospitalaria y un único procedimiento para conseguir el objetivo de mejorar su AF en el primer periodo de control, a los 3 meses, manteniéndose estable en él hasta el 12º mes. El resto de estudios de infiltración de TA también emplearon sólo un procedimiento pero empleando diferentes tiempos. Cayé y col.²⁷⁰ y Burnouf y col.²⁷⁴ ingresaron todos sus

casos durante 24 horas. Levan y col.²⁶⁷ mantuvieron ingresados a los pacientes durante 48 horas. Serra y Fontdevila²⁶⁸ realizaron el tratamiento de forma totalmente ambulatoria. Guaraldi y col.¹⁰⁴ mantuvieron al paciente en el ámbito hospitalario entre 8 y 24 horas tras el procedimiento.

Por lo que respecta a los tratamientos con otros materiales, con APL la mayoría de trabajos acostumbran a requerir de 6 semanas¹⁷² para completarlo más el tiempo que impliquen las reinyecciones de mantenimiento para alcanzar los resultados deseados. Dentro de las pautas cortas de tratamiento con APL tenemos la empleada por Moyle y col.¹⁰³ que se completa en 4 semanas. Con posterioridad el mismo Moyle junto a otros autores^{278,303} comentan que es más conveniente, para evitar complicaciones, espaciar el tiempo entre cada sesión (6 semanas) empleando menos viales por sesión, prolongándose por tanto el tiempo para completar el tratamiento que supera a las 18 semanas como mínimo. Para Cattelan y col.¹⁰⁵ este tiempo puede llegar hasta 90 días con 6 sesiones de punciones, y antes de los 18 meses los pacientes con afectación severa (el 56% de sus pacientes) requieren de al menos 2 procedimientos de inyección para mantener el resultado obtenido a los 12. Guaraldi y col.¹⁰⁴ necesitaron de una media de 5 sesiones de infiltración, distanciadas 4 semanas, es decir, una media de 20 semanas, para conseguir el resultado deseado. Higuera y col.¹⁷³ precisaron de 30 días para completar el tratamiento, con 3 sesiones, quedando una cuarta sesión a los 6 meses según la evolución. Mest y Humble¹⁷⁵ precisaron de 6 sesiones cada 3 semanas, por lo que el tiempo de tratamiento total fue de 18 semanas. Burgess y Quiroga¹⁵⁷ realizaron las infiltraciones en un periodo de 5 meses (cada 3 ó 6 semanas). Lafaurie y col.¹⁰⁰ realizaron una media de 5 inyecciones cada 2 semanas por lo que el tiempo medio de finalización del tratamiento fue de 10 semanas. Estos autores permitieron en su protocolo realizar las reinyecciones necesarias para conseguir el resultado deseado a partir del 3^{er} mes del tratamiento, durante el tiempo de control. Así, el 19.5% de sus pacientes fueron reinyectados y estimaron que a los 15 meses de finalizado el tratamiento el 45% requerían de reinyecciones y a los 20 meses el 60%. Con HAC, los tratamientos se realizaron de forma ambulatoria. Neavin y col.²⁰³ realizaron tan solo un procedimiento de infiltración al igual que Jansen y Graivier²⁰⁴. Silvers y col.¹⁶⁸ realizaron 2 inyecciones en el plazo de 1 mes para, tal y como describen los autores, conseguir la corrección óptima, aunque la mayoría de sus pacientes (78%) recibieron una nueva inyección dentro de los primeros seis meses.

Por lo que respecta a los materiales permanentes, con silicona, Jones y col.¹⁶⁴ emplearon 17.1 semanas y 3.2 sesiones para su G1, 35.7 semanas y 5.6 sesiones para su G2 y de 59.7 semanas y 8.6 sesiones para su G3 para conseguir un resultado aceptable. Empleando microesferas de polivinilo, Del Pino y col.²⁰⁵ realizaron en la mayoría de los casos 2 sesiones de infiltración sin detallar en que espacio de tiempo. Con GPAA, Adell y col.¹⁹³ realizaron sólo un procedimiento con un posible retoque a los 15 días de la primera infiltración mientras que Guaraldi y col.¹⁰⁴ precisaron de 6 sesiones de inyección, a razón de 1 ml por sesión, distanciadas entre ellas 4 semanas, sumando un total de 24 semanas. Carbonnel y col.¹⁹⁶ precisaron con el GPAA (Eutrophill[®]) de 2 a 10 sesiones. En los estudios que emplearon GPAI, el tratamiento se realizó en una sola sesión^{187,188}, realizando retoques en el caso de ser necesario, excepto Casavantes y Gottlieb³⁰⁴ quienes refieren que sus pacientes requirieron de 2 a 4 sesiones según la severidad de la afectación, con un tiempo de recuperación de tres días. Oyafuso y col.¹⁸³ utilizando PMMA requirieron tan solo de un procedimiento, con opción a otro de retoque al mes, para conseguir el resultado deseado, aunque especifican que los pacientes con atrofas importantes pueden requerir de 3 a 4 tratamientos.

Con implantes sólidos, el 59% de los pacientes tratados por Môle²⁰⁹ requirieron de algún nuevo procedimiento para lograr el resultado buscado (GPAA, TA, APL) por lo que debe considerarse como un procedimiento con 2 tiempos como mínimo, que pueden ser más si se utilizan materiales reabsorbibles. Talmor y col.⁹¹ requirieron de realizar un tratamiento complementario en el 66.6 % de sus casos de implante de prótesis malares, por tanto tampoco puede considerarse como un tratamiento en un solo tiempo. Strauch y col.²⁶³ con injertos dermograsos tan solo mencionan que realizan el tratamiento en 1 tiempo.

Comparando el tiempo empleado por nuestro estudio y los de TA con los trabajos que emplean materiales sintéticos parece evidente que con TA el tratamiento inicial implica emplear varias horas pero el paciente resuelve directamente su problema mientras que con los materiales sintéticos cada sesión de tratamiento es corta pero la latencia de tiempo hasta conseguir la corrección deseada se prolonga en exceso. Al tiempo empleado para efectuar el tratamiento, hay que añadir en el caso de los materiales como el APL y la HAC la necesidad de masajear la zona en los días consecutivos al tratamiento para evitar la formación de granulomas, mientras que una vez realizada la implantación del TA no requiere de ninguna otra manipulación local.

Muchos autores que defienden el uso de materiales sintéticos argumentan que el paciente pierde menos tiempo de su vida cotidiana que con los injertos de TA, lo que quizás es cierto para el momento puntual del tratamiento, pero los materiales sintéticos como el APL requieren de un periodo más largo (un mínimo de 4 a 6 sesiones) para conseguir el resultado deseado, que además va a ser transitorio. La pérdida inicial de tiempo puede ser menor, pero a largo plazo es mayor por la suma del tiempo empleado con cada sesión.

Los materiales que requieren múltiples procedimientos para conseguir el resultado final (APL, Silicona...) permiten una evolución más progresiva lo que permite que el cambio en el aspecto facial se produzca de forma más discreta¹⁶⁴. En este aspecto, los injertos de TA no pueden realizarse del mismo modo pues supone disponer de recursos de personal e infraestructuras en cada procedimiento que encarecerían el coste del tratamiento, lo que sería negativo en la perspectiva de la atención sanitaria pública al no permitir tratar a nuevos pacientes. Además, no todos los pacientes disponen de tanto tiempo para acudir a los múltiples procedimientos de los materiales sintéticos, abandonando algunos el tratamiento por no llegar a percibir los resultados finales²⁷⁴.

Determinados autores que critican el uso de TA argumentado que el resultado de este es temporal, precisan realizar técnicas complementarias a las empleadas por ellos^{91,209} o multiplicar el número de procedimientos, como los que emplean APL o GPAA Eutrophill[®], para llegar al resultado deseado. Se encuentran graves contradicciones como por ejemplo la de Talmor y col.⁹¹ que son manifiestamente críticos con el uso de TA, argumentando que se reabsorbe completamente, pero en su trabajo mencionan un caso tratado con implantes sólidos donde el resultado no fue enteramente satisfactorio, y se utilizó colágeno para mejorarlo, no siendo éste suficiente, por lo que tuvo que utilizar injertos de TA para resolver definitivamente el problema. También se contradice Môle quien critica fuertemente la utilización de TA en su trabajo sobre implantes sólidos²⁰⁹ porque según su experiencia se necesitan de 2 a 6 procedimientos de injerto con este material para obtener el resultado deseado, pero en cambio sí justifica en otro trabajo junto a otros autores¹⁹⁶ el uso del GPAA Eutrophill[®] que se aplica empleando de 2 a 10 sesiones. Además, el mismo Môle emplea injertos de TA para complementar los resultados insuficientes en los pacientes en los que implanta prótesis malares.

Otro argumento típicamente empleado por aquellos que no consideran el TA como un material adecuado es que es una técnica muy invasiva y que requiere de hospitalización^{108,133,153}, con las consecuentes molestias, riesgos y pérdida de tiempo por el procedimiento. En nuestra experiencia y en la de otros²⁷⁴ los procedimientos catalogados de “no invasivos” como los que emplean APL, GPAA, GPAI, HAC, etc., son extremadamente dolorosos a pesar del uso de anestesia local, por lo que requieren de sedación anestésica para ser un procedimiento cómodo. Por tanto el paciente requeriría por lo menos de una corta hospitalización para realizar el procedimiento con seguridad y confort. La realización de estos procedimientos en un ámbito hospitalario supone una mayor seguridad en el uso de materiales implantables (condiciones de asepsia de las instalaciones y de los materiales, protocolización de los procedimientos de implante de materiales...) y un entorno preparado para cualquier eventualidad que pueda suceder al realizar un tratamiento invasivo como crisis vasovagales (diaforesis, desmayos y síncope)^{100,164}, anafilaxia, etc. Además, el procedimiento con TA en los pacientes sin acúmulos adiposos de gran extensión y volumen, se puede realizar bajo régimen ambulatorio como con el empleo de materiales sintéticos. Según nuestro protocolo, los pacientes que requerían hospitalización, ésta era muy corta, de tan solo una noche. Guaraldi y col.¹⁰⁴ también someten a sus pacientes a un corto tiempo de hospitalización que oscilaba de 8 a 24 horas como máximo. Por tanto es factible el tratamiento con una corta estancia contrariamente a la opinión de los defensores de las técnicas de materiales sintéticos, que sin tener experiencia en el procedimiento hablan de largas estancias para estos pacientes. Los autores del estudio VEGA¹⁷² precisan de inyectar 1 cc de lidocaína por el dolor que produce el APL y, al igual que Jones y col.¹⁶⁴, proponen la utilización de un protocolo de anestésicos tópicos, método utilizado para minimizar el dolor en muchos de los estudios de infiltración con materiales sintéticos, porque no desean infiltrar anestésicos para evitar la distorsión volumétrica. En los casos de intenso dolor, prescriben al paciente medicación analgésica y sedante por vía oral, lo que aun justifica más la utilización por nuestra parte de una anestesia más profunda como la sedación realizada y controlada por un anestesista, que nos permitirá tratar al paciente con un máximo confort y con una mayor seguridad para el paciente y el médico.

Valoración de la efectividad del tratamiento.

Valorando en cada tiempo la mejoría entre los distintos grupos de pacientes agrupados por grados se observó que todos ellos de forma significativa habían mejorado como mínimo en un grado de afectación. La significancia de esta mejoría entre grupos se mantuvo durante todo el tiempo de control, desde el tercer mes tras el tratamiento hasta el duodécimo. Este hecho confirma que el tratamiento es efectivo para mejorar a largo plazo las secuelas físicas de la AF en este grupo de pacientes.

Cuando se cuantificó cual sería la mejoría esperable en el grado de AF en un paciente que se sometiera a tratamiento mediante infiltración de TA, nuestro estudio mostró que esta era prácticamente de dos grados, en concreto 1.86 grados. Esto significa que mediante la técnica presentada, todos los pacientes con afectación de grado 1 pueden llegar a borrar totalmente el estigma, los de grado 2 y 3 también o cuando menos, situarse en un grado menor o “no patológico” de lipodistrofia.

Ningún otro estudio sobre el tratamiento de la LA facial ha establecido ningún valor o tasa de mejoría esperable con dicho tratamiento a pesar de que la valoración de la variación del grado de afectación es un parámetro que nos puede aportar datos al respecto de la efectividad de un tratamiento para la AF. La mayoría de trabajos no acostumbran a comparar los resultados obtenidos con el estado basal del paciente, presentando en cambio mediciones del grosor cutáneo que no nos permiten conocer cuál es la repercusión clínica del tratamiento²⁷⁴.

En nuestro estudio el 100% de los pacientes mejoraron el grado de afectación, ninguno se mantuvo en el grado de partida ni empeoró. Destaca además que este efecto fue temprano, a los 3 meses del tratamiento ya se observaba esta mejoría, y se mantuvo durante todo el tiempo de control, hasta los 12 meses. La corrección alcanzada de la AF supuso una amplia satisfacción por parte de los pacientes, quizás por alcanzar todos un grado de atrofia “no patológico”, pues pocos casos (8%) solicitaron una nueva infiltración para mejorar el resultado. Un paciente mejoró de grado entre el 3^{er} mes y el 6^o, lo que se podría explicar por la teoría de Peer²¹⁹ por la cual los injertos de TA experimentan una pérdida inicial de volumen en el proceso de integración en el tejido receptor con una posterior recuperación del mismo.

Algunos autores argumentan que el TA infiltrado se reabsorbe porque la LA en estos pacientes es un fenómeno activo y creen que el TA implantado correrá el mismo destino^{106,108,157,182,188,276} aunque no hay una base teórica que justifique estos razonamientos y en nuestro estudio tampoco se ha observado ninguna tendencia hacia la regresión del resultado obtenido. De hecho hubo una mejoría de grado entre el tercer mes de control y el sexto, cuando un paciente pasó a un grado menor de afectación. Los que critican el empleo de TA argumentando que se reabsorbe, entran muchas veces en contradicción consigo mismos respecto al comportamiento de los injertos de TA^{91,108,209,277}. Por ejemplo Moyle^{108,277} que sin referir experiencia personal sobre los injertos de TA dice que se reabsorben en 6 meses pero a la vez comenta que presentan como complicación un aspecto abollonado. Cabe pensar que si se reabsorbe totalmente, entonces no es posible que haya nodulaciones. En cambio, si las nodulaciones fueran provocadas por un efecto paralelo, como por ejemplo fibrosis, esto sería una demostración que el injerto de TA puede actuar como material de relleno al proporcionar volumen por un mecanismo distinto al inicialmente esperado³⁰⁵, como ya propusiera el Comité de Nuevos Procedimientos de la American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons²³¹. Dependería de la técnica empleada el obtener o no un resultado uniforme.

El razonamiento en el que nos basamos para justificar desde el punto de vista teórico que el TA injertado en las zonas de LA no se atrofia, es que implantamos TA que se ha obtenido de zonas distintas a las que ya se ha manifestado, establecido y estabilizado la LA. Todas las teorías de la LA involucran a algún mecanismo en el que los adipocitos autóctonos de la zona atrófica tienen un papel *a priori* relevante, por tanto, este TA de zonas no atróficas una vez implantado debería comportarse del mismo modo que en la zona de origen. Pero en el caso de la teoría neurogénica de la LA⁴¹, el papel del adipocito sería secundario y por tanto el adipocito implantado se podría ver afectado por este factor “local” de alteración del equilibrio del sistema nervioso autónomo. Los resultados de nuestro estudio contradicen esta teoría, pues la influencia neurogénica sería la misma para el TA previamente implantado y en cambio, en nuestro caso, no observamos atrofia. Según Guaraldi y col.¹⁸⁹ la denervación del TA implantado lo defendería de la posible influencia perniciosa del sistema nervioso autónomo, aunque quedaría por demostrar si realmente el TA injertado no se reinerva.

La mejoría observada en nuestro estudio se correlacionó significativamente con el grado de afectación previo, de tal manera que evolucionaron más fácilmente a la

normalidad o a un grado de afectación más parecido a la normalidad, aquellos que ya presentaban un grado menor de afectación que aquellos que presentaban un grado mayor. Este efecto era esperable pues la infiltración con cantidades mayores de TA implica que el porcentaje de TA que se integra es menor, como ya describieran Carpaneda y col.²⁵¹, lo que se evidencia en que no hubo relación entre la mejoría y la cantidad de TA empleada. Además, para cualquier material de relleno que se emplee, con un grado de afectación más severo mayor será la manipulación, la cantidad de material de relleno empleado y por tanto un mayor margen al error en el cálculo volumétrico, y un incremento en la probabilidad de presentarse complicaciones.

La asimetría facial previa actuó como factor distorsionador al relacionarse significativamente con una menor corrección tras el tratamiento. Una explicación puede ser que existiera una tendencia a emplear un volumen de TA inadecuadamente bajo al intentar evitar la hipercorrección en el lado menos afectado, sin embargo no fuimos capaces de detectar esa relación.

La edad, que a priori podría suponer una limitación para conseguir resultados adecuados por ser un factor paralelo de AF, no mostró ninguna influencia en estos, así como tampoco el tiempo de evolución de la LA. Esto implica que no es necesario acelerar el tratamiento de la LA facial ante los primeros signos de la misma. Burnouf y col.²⁷⁴ sí observaron mejores resultados en pacientes más jóvenes, relacionándolo con unas mejores condiciones de los tejidos. El sexo tampoco mostró ninguna relación con la efectividad del tratamiento, ni tampoco el IMC aunque hubiera sido esperable mejores resultados en aquellos pacientes con IMC más altos, en los que se supone que el TA injertado mantiene más fácilmente su volumen. Por lo que respecta a los antecedentes patológicos de los pacientes, el tabaquismo, al cual se le relaciona en Cirugía Reparadora como un factor limitante en la viabilidad de los colgajos y de los injertos, y en general en la curación de las heridas, tampoco mostró relación con una mayor o menor mejoría. Burnouf y col.²⁷⁴ hallaron en su estudio una curiosa relación significativa entre la hipertrigliceridemia y unos resultados insuficientes del tratamiento, que no observamos en nuestro estudio, y que atribuyeron a una apoptosis adipocitaria más elevada en estos pacientes.

Las distintas zonas de obtención de los injertos de TA que en algunas publicaciones se ha relacionado con unos mejores o peores resultados^{281,285}, no mostraron ningún tipo de relación con los resultados de nuestra serie. Este dato también refleja que el TA obtenido

de las zonas mencionadas en el estudio no muestra ninguna evolución a la atrofia como sugieren algunos autores contrarios al uso de los injertos de TA por suponer que estos correrían el mismo destino que el TA de las zonas atróficas^{106,108,157,182,188,276}.

En este punto cabe hacer mención de un aspecto del tratamiento que acostumbra a preocupar a los pacientes, que es cuál es el momento más adecuado para iniciar el tratamiento de la AF, si en las primeras manifestaciones de la atrofia o si es mejor esperar a que se establezca definitivamente. Ningún otro trabajo ha opinado al respecto. La situación habitual es que cuando acuden a valorar el tratamiento para su AF, ésta ya se encuentra en un punto estable. Pero en ocasiones los pacientes que han percibido los signos del síndrome de forma incipiente acuden solicitando una pronta actuación para atajar la evolución del mismo. Según nuestro parecer, y teniendo en cuenta que no se observaron diferencias en cuanto a la mejoría de grado de afectación en función del tiempo de evolución de la LD, la situación ideal es tratar al paciente con el síndrome completamente establecido a fin de garantizar un resultado estable en el tiempo, aspecto que no podríamos garantizar si el paciente progresara en su LD.

Analizando los resultados de otros estudios existentes según el material de relleno empleado vemos que en general los realizados con TA presentan resultados aceptables aunque insuficientes respecto a los obtenidos en nuestro trabajo. Los que emplearon APL muestran una progresiva disminución del efecto del tratamiento, siendo los resultados a los 12 meses claramente inferiores a los obtenidos en nuestro estudio con TA en términos de estabilidad y resultado estético. Esta misma evolución es la que siguen los pacientes tratados con otros materiales reabsorbibles (ácido hialurónico, colágeno, HAC...) mientras que los que han empleado materiales permanentes refieren, al igual que en nuestro estudio, resultados más estables en el tiempo.

Realizamos un estudio pormenorizado de los trabajos que han empleado algún método de determinación o registro de la variación de la afectación, agrupados en función del material que emplearon para realizar el tratamiento:

- **APL:** Sólo un estudio en el que se ha realizado tratamiento de la AF mediante materiales sintéticos ha documentado las diferencias en el grado de afectación previo y tras el tratamiento, y este se ha realizado con este material. Se trata del estudio de Moyle y col.¹⁰³ en el que se otorgó a los pacientes una puntuación de severidad entre 0 y 27 puntos. Los

pacientes tratados de forma inmediata tras el diagnóstico mejoraron de 15.3 basal a 10.3 a las 24 semanas, y en el grupo diferido de 21 a 14.3. Teniendo en cuenta que se basaban en las valoraciones de 3 observadores de 3 zonas faciales con 3 puntos como afectación máxima para cada zona (1, afectación leve; 2, moderada; 3 severa), extrapolamos que el primer grupo pasó de una media de 1.7 (afectación moderada) a 1.14 (afectación leve), con una diferencia de 0.56 grados, y el segundo de 2.3 (afectación moderada a severa) a 1.58 (afectación moderada a leve), con una diferencia de 0.72 grados. Aunque la correlación no sea directa, podemos considerar que la afectación leve equivale a nuestro G1 y que la afectación moderada a nuestro G2 y la grave al G3. En ningún momento los autores demostraron que los pacientes consiguieran la normalidad, por lo tanto sus resultados han de ser considerados como más pobres que los nuestros porque sólo consiguen corregir a los pacientes hasta una afectación leve (mejoría en 1 ó 2 grados), o hasta una moderada, es decir, los pacientes con grados de afectación más severos (G3) no mejorarían más que 1 grado, en cambio en nuestro estudio todos estos pacientes mejoraron como mínimo 2 grados. En el global de su estudio, el rango de mejora oscila entre los 0.56 puntos y los 0.72 puntos, mientras que en el nuestro el valor esperado de mejoría fue de 1.86 grados

Cattelan y col.¹⁰⁵ sólo mencionan en su trabajo con respecto al resultado que aproximadamente un 50% de sus pacientes refería presentar una afectación severa antes del inicio del tratamiento y tras éste ninguno refería esta situación. En cambio afirman en las conclusiones de su estudio que en los 18 meses sucesivos al tratamiento, el 56% de sus pacientes requirieron de al menos 2 reinyecciones de material para mantener el resultado obtenido tras el procedimiento inicial, por lo que el logro de un 100% de reversión de la AF en pacientes con afectación severa debe de ser relativizado. La misma situación se repite en el trabajo de Burgess y Quiroga¹⁵⁷, en el que los autores comentan que el 100% de sus pacientes mejoraron en mayor o menor grado respecto a la atrofia inicial pero un 21% de ellos precisó de procedimientos complementarios para mantener el resultado hasta los tiempos fijados de control. Muchos otros autores que han empleado este material^{104,105,125,171-176} han basado la evaluación de sus resultados en función de la valoración del incremento medio del grosor cutáneo o de la variación en una escala de satisfacción, con lo que no es posible conocer cuál fue el efecto de estos tratamientos sobre el aspecto de los pacientes. Polo y col.¹⁷¹ tan solo aportan datos, al margen de la mejoría en grosor cutáneo, de la resolución completa de la atrofia en 6 de 8 casos tratados, lo que equivaldría en nuestro estudio, desconociendo el estado previo en grados, a decir que se logró pasar a grado 0 en el 75% de los casos.

- **Colágeno:** Jones¹⁶⁹ empleando una escala de 4 grados (escala de James) tan solo obtiene con colágeno una mejoría media de 1 grado de afectación por cada sesión de tratamiento, con una reabsorción prácticamente total a los 6 meses, suspendiendo la aplicación del mismo por el bajo rendimiento de la técnica.

- **Hidroxiapatita cálcica:** Silvers y col.¹⁶⁸ utilizaron una escala de mejoría del aspecto físico no validada, que denominaron “*Global Aesthetic Improvement Scale Results*”, consistente en parámetros subjetivos que definen 5 grados de “mejoría muy grande”, “mucho mejoría”, “mejoría”, “sin cambios”, y “peor”. Para potenciar esta valoración no recurrieron a observadores ajenos al estudio sino que la realizaron los propios investigadores. Observaron que a lo largo de los 18 meses de control, todos los pacientes mostraban una mejoría respecto al estado inicial. A los 18 meses, el 9.6 % de los pacientes tratados estaban igual que antes del tratamiento pero ninguno peor. A los 12 meses, que es el periodo de control en nuestro estudio, el 16.3% de los pacientes mostraban “mejoría”, el 53.1% “mucho mejoría”, y “mejoría muy grande” en el 30.6%. Si consideramos que obtener una “mejoría muy grande” equivale a alcanzar el grado máximo de corrección de la AF, G0, en el caso de nuestro estudio estaríamos obteniendo una “mejoría muy grande” en el 84% de los casos. También utilizaron calibradores para comparar el grosor de la piel facial en los distintos momentos del tratamiento (3, 6, y 12 meses). La media de grosor basal fue 4.77 mm, 7.65 mm a los 3 meses, 7.31 mm a los 6 meses, 7.10 mm a los 12 meses, es decir, un incremento medio de un 50% del grosor inicial, aproximadamente.

Neavin y col.²⁰³ no aportan datos objetivos respecto a sus resultados, tan solo comentan que a los 6 meses la satisfacción era alta en sus pacientes, mientras que a los 12 meses los pacientes se mostraban tan solo satisfechos. Observó que muchos de sus pacientes mostraban a los 8 meses del implante una importante disminución del volumen que hacía necesaria una reinyección. En muy pocos casos se mantuvo el resultado con una sola infiltración transcurridos 18 meses. Jansen y Graivier²⁰⁴ no especifican los resultados obtenidos en sus pacientes con AF, pero comentan que en el total de pacientes tratados con este material, el 69% de los pacientes refirió estar satisfecho con el resultado.

- **Poliacrilamida:** Adell y col.¹⁹³ sólo especifican que se realizaron medidas en la variación del grosor pero no comentan sus resultados. Carbonnel y col.¹⁹⁶ realizaron determinaciones de la variación del grosor cutáneo con calibradores y mediante ecografía pero sólo aportan

la información de que estos parámetros se duplicaron tras el tratamiento. Teniendo en cuenta que se trata de un material semipermanente debían haber especificado el tiempo de control en que se realizaron las determinaciones y su evolución en el tiempo. Môle²⁰⁹ no comenta en su trabajo cómo determina la eficacia de su tratamiento.

- **Injertos de TA:** Levan y col.²⁶⁷ emplearon la valoración de los resultados por parte de un jurado que los juzgó de aceptables, buenos o muy buenos a los 6 meses de control en el 92.85% de los casos. Los registros del grosor cutáneo que se realizaron mediante RM mostraron un incremento del grosor cutáneo de 1 cm. Caye y col.²⁷⁰ evaluaron los resultados en función del resultado final, sin comparar con el estado inicial. Para ello clasificaron a los pacientes en los que presentaban un buen resultado (72.4%) si este era estable a los 6 meses del tratamiento, un resultado regular (13.8%) si era estable al mes pero insuficiente a los 6 meses y malo (13.8%) si era insuficiente al mes. Burnouf y col.²⁷⁴ utilizaron la valoración por parte de 3 médicos independientes que hallaron que el 36% de sus pacientes mejoraron en su AF. Estos autores hacen una apreciación que coincide con los resultados obtenidos en nuestro estudio al referir que el comentario generalizado de sus pacientes fue que su aspecto había mejorado con el tratamiento aparentando estar menos enfermo. También se halló una relación significativa entre los volúmenes más elevados de TA implantado y la mejoría de la AF, relación que no se presentó en nuestro trabajo, posiblemente porque nosotros implantamos volúmenes de TA adecuados para cada grado de afectación mientras que en su caso hubo pacientes que recibieron cantidades de TA insuficiente, lo que explicaría que sólo mejorara una tercera parte de sus pacientes frente al 100% de los nuestros.

Incidencias y complicaciones presentadas.

La importancia de las complicaciones viene dada por su frecuencia, gravedad y la tendencia a persistir o aumentar con el tiempo, así como por las acciones que obliguen a realizar como consecuencia de ellas o para solventarlas.

En la zona donante de TA las complicaciones fueron irrelevantes. En algún caso la cicatriz en la región cervicodorsal se hizo relativamente visible pero ninguno de los pacientes requirió el tratamiento de las mismas. Una mayor incidencia de esta complicación era esperable por la especial facilidad para desarrollar cicatrices hipertróficas en dicha zona.

En el análisis de las incidencias presentadas en el área facial destaca que pocas de ellas se pueden calificar como “importantes” por su morbilidad o por la cierta dificultad que puede comportar su tratamiento, como son la infección (0%), las nodulaciones (6%), la migración (0%), y la lesión de estructuras nobles como nervios, ojo, músculos, conducto de Stenon... (0%). Entre las que se presentaron con más frecuencia, las irregularidades cutáneas (10%), la hipocorrección (10%) y las asimetrías (16%) son de fácil tratamiento con un rápido y sencillo procedimiento de infiltración de pequeñas cantidades de TA mediante anestesia local, mientras que la hipercorrección (14%) puede ser de difícil tratamiento en el caso de que el volumen a corregir sea elevado. Un buen número de estas incidencias acostumbran a presentarse de forma transitoria, lo que se refleja en la tendencia a la disminución de su casuística con el tiempo. Un 44% de los pacientes presentó alguna en algún momento del estudio, mientras que a los 12 meses era un 32%, cifra que se redujo a un 14% al contabilizar solo aquellas complicaciones cuyo tratamiento era más dificultoso y de resultados más inciertos (hipercorrección y nodulaciones, las cuales incidieron en pacientes que ya presentaban hipercorrección).

En cuanto a los factores que pueden relacionarse con la presencia o no de cualquier complicación a los 12 meses del tratamiento se halló una asociación estadísticamente significativa con la depresión o ansiedad previa al tratamiento. Aunque la revisión de las complicaciones se hizo de forma sistemática a todos los pacientes, podemos constatar que estos pacientes solicitaron más consultas de control en el postoperatorio por molestias atribuibles a la infiltración. Ya que la intensidad de algunas complicaciones es subjetiva es posible que estos pacientes tuvieran un sobrediagnóstico de las mismas. Las complicaciones de estos 3 pacientes fueron en 2 casos irregularidades cutáneas y en 1 caso una hipercorrección junto con nodulaciones. La hipercorrección junto con las nodulaciones son complicaciones más fácilmente tangibles mientras que las irregularidades cutáneas son más susceptibles de ser sobrevaloradas por el individuo. También hallamos relación con la presencia previa de asimetría y con los grados más severos de AF, lo cual era esperable pues los grados extremos suponen una mayor manipulación y, como con la asimetría, un mayor margen de error en el cálculo de volúmenes a infiltrar.

Hay que tener presente que no se realizó una determinación de la intensidad de las complicaciones sino tan sólo de su presencia, aspecto que puede influir para que nuestra casuística parezca más elevada al comparar con las de otros trabajos, porque estas tienden a

cuantificar tan solo aquellas con repercusiones destacables. Dado que la intensidad de las complicaciones es difícil de cuantificar, se midió el impacto sobre el paciente de las incidencias presentadas evaluando la necesidad que estas generaron de procedimientos complementarios para tratarlas, como la reinyección o la extracción de TA, incluso en los pacientes sin complicaciones pero cuyo resultado no les pareció completamente satisfactorio. Un 22% de los pacientes requirieron una nueva intervención menor para la resolución de complicaciones: un 10% de extracción y un 12% de reinyección. En 2 pacientes (4%) sólo se les reinyectó TA para mejorar la satisfacción con su resultado sin haberles sido diagnosticada ninguna complicación, al igual que a 1 paciente (2%) al que se le realizó una extracción de TA. Éstas siempre se realizaron tras el periodo de control final establecido en 12 meses, por tanto la mejoría en el aspecto final del paciente fruto de estas actuaciones no se refleja en los resultados del presente estudio.

La reinyección de TA se correlacionó significativamente, como era esperable, con la hipocorrección y el G1 postoperatorio, es decir, con aquellos pacientes en los que era necesario un volumen mayor de TA para obtener un resultado satisfactorio. También se correlacionó con la presencia de asimetría previa, posiblemente debido a que, como ya se comentó anteriormente, esta circunstancia puede suponer un factor distorsionador a la hora de determinar los volúmenes a emplear, y con el aumento de peso postoperatorio que puede aumentar el volumen de zonas adyacentes a la tratada como la región parotídea o el cuello y la papada aparentado ésta estar menos corregida. La extracción de TA se correlacionó significativamente con la hipercorrección y las nodulaciones, pues este es el único tratamiento de estas dos condiciones, y también lo hizo con la asimetría postoperatoria, lo que significa que en estos casos predominaba la sobrecorrección en alguno de los dos lados.

Revisando los trabajos sobre el tratamiento invasivo de la AF vemos que la detección o el seguimiento de las posibles incidencias ha sido menos exhaustiva que en el presente. Muchos de ellos se han centrado sólo en la detección de algunas específicamente³⁰⁶, mientras que en otros han realizado comentarios muy generales respecto a las mismas sin cuantificarlas^{100,182}, o ni siquiera han hecho mención a la posibilidad de que estas se presentasen^{171,208}. Otros no han considerado como incidencias remarcables ciertos problemas surgidos en el curso postoperatorio⁹¹ o sólo comentan que no observaron en ningún caso complicaciones, sin detallar si establecieron criterios de detección de las mismas^{173,183}. Sorprende que algunos estudios extensos en número de pacientes refieran que

no se han presentado complicaciones o cifras muy bajas de estas en proporción al tamaño de su muestra y a las casuísticas de otros trabajos con los mismos materiales, como es el caso de Oyafuso y col.¹⁸³ que con 504 pacientes refieren no tener ningún efecto secundario “no esperado” o en el trabajo de Carbonnel y col.¹⁹⁶ con 2 pacientes con complicaciones entre 249 pacientes tratados. Cabe destacar que en muchas ocasiones los autores que han empleado materiales sintéticos refieren su casuística sobre la necesidad de realizar procedimientos complementarios para conseguir el resultado deseado o para el tratamiento de posibles complicaciones. Esto se puede deber a que con la mayoría de materiales sintéticos su extracción ni siquiera se puede plantear y la reinyección es un procedimiento extremadamente sencillo.

Empleando injertos de TA, Guaraldi y col.²⁸⁴ requirieron de realizar algún tratamiento complementario en el 22% de los casos. Caye y col.²⁷⁰ realizaron retoques de los casos con resultados “regulares” o “malos” mediante reinyección de TA en 2 de sus 29 pacientes y en 3 de ellos realizaron los retoques con infiltraciones de APL. Los autores no matizaron en qué parámetros se basaban las valoraciones de “regular” o “malo”. El total de reintervenciones en su serie fue de 5 casos, un 17.24%, un porcentaje igual al de nuestra serie (18%), aunque estos autores realizaron en todos los casos un procedimiento de reinyección, pues no mencionan tener casos de hipercorrección o lipohipertrofia.

Con materiales sintéticos la casuística global de incidencias parece más elevada que con el uso de TA, especialmente la de hipocorrección en los materiales reabsorbibles que se suma a la de otras complicaciones más comunes entre estos tratamientos. Por ejemplo, Cattelan y col.¹⁰⁵ empleando APL, elevan esta cifra de tratamientos complementarios al 56% de sus pacientes y Talmor y col.⁹¹ con implantes malares trataron 3 pacientes de los cuales 2 (66.6%) requirieron de posteriores procedimientos.

Dado que otros trabajos han centrado sus observaciones en determinadas incidencias, vamos a comentar cada una de ellas de forma pormenorizada.

-Asimetría: Es una complicación esperable pues el TA es un material de relleno de calibre grueso (cilindros de unos 2 mm de diámetro) aunque este grosor se compensa con su moldeabilidad. En general, en cualquier material sintético inyectable, un mayor grosor implica una menor precisión y un mayor margen de error que con el uso de un material más fino. Además el TA, en contraste con otros materiales sintéticos (APL, hialurónico,

colágeno), no difunde por lo que no tiende a difuminarse en los márgenes de la zona de implante, cualidad que minimizaría la visibilidad de los límites de implantación y por tanto la manifestación de las diferencias de volumen y posición entre los dos lados de la cara. Una adecuada técnica de implante puede minimizar este inconveniente de los injertos de TA.

La presencia de asimetría, tanto antes del procedimiento como tras este, ha sido escasamente documentada en otras series de pacientes. En el trabajo de Levan y col.²⁶⁷ con 15 pacientes, se investigó específicamente la asimetría tras la infiltración de TA mediante observación a los 3 y 6 meses y registraron un 57.1% de asimetrías valoradas por observadores externos y un 73.3% en valoraciones realizadas por los propios pacientes. 2 de 24 pacientes (8.33%) de la serie de Guaraldi y col.¹⁰⁴ presentaron asimetría tras el tratamiento y los trató mediante una reinyección de TA obtenido con anestesia local del abdomen, al igual que en nuestro protocolo de tratamiento de las complicaciones. En cuanto al volumen infiltrado, sólo menciona que para este fin utilizó pequeñas cantidades de TA.

En nuestro estudio no se detectó ningún factor que pudiera influir en la presentación de asimetrías tras el tratamiento, ni tan siquiera la asimetría previa ($p=0.197$), tal y como hubiera sido esperable. Tampoco se detectaron otros factores como son el presentar un grado mayor de afectación ($p=0.157$), que a priori puede suponer un mayor margen de error en el cálculo de los volúmenes a infiltrar, especialmente cuando durante la infiltración se edematiza el primer lado tratado respecto al segundo. El empleo de anestesia general tampoco se relacionó con la asimetría ($p=0.310$) aunque la tracción de la comisura oral por parte del tubo endotraqueal puede distorsionar de forma asimétrica la anatomía de la zona durante el procedimiento.

Que la proporción de pacientes asimétricos antes del tratamiento (28%) sea superior a la de después de éste (16%) puede ser debido a que los injertos de TA permiten disminuir la proporción de pacientes con asimetría al tener en cuenta esta incidencia en la planificación del procedimiento.

Teniendo en cuenta las referencias de los otros trabajos, y que tal y como se expuso anteriormente, el tratamiento permite disminuir la proporción de pacientes que previamente presentaban asimetría, la proporción de pacientes que en nuestro estudio presentan esta condición tras el tratamiento es aceptable.

- **Edema:** El edema postoperatorio se puede considerar más que como una complicación, como una consecuencia inevitable del traumatismo tisular por la manipulación quirúrgica. El único inconveniente que comporta es el exceso de volumen y la sensación de tumefacción, que tienden a desaparecer a medida que transcurre el tiempo tras la intervención, tal y como se evidenció en nuestros pacientes (20% de los pacientes al mes, 4% a los 3 meses y 0% a los 6 y 12 meses). La resolución del edema postoperatorio puede ser la responsable de que afloren otras circunstancias como la asimetría y las irregularidades cutáneas, que mostraron un claro incremento entre el primer y el segundo control, evolución que se mantuvo hasta el último control (2% en el primer mes a 10% al año en las irregularidades cutáneas, y del 2% al 16% en la asimetría). Estas alteraciones posiblemente no se detectan mientras persiste la tumefacción cutánea, y también puede contribuir que el TA que no se ha integrado se va reabsorbiendo lentamente manifestándose más tarde las consecuencias de este proceso.

En el resto de trabajos que han empleado el TA, tan solo Levan y col.²⁶⁷ han referido que el 40% de sus pacientes presentaron un edema moderado, sin precisar la duración del mismo en el tiempo. Empleando materiales sintéticos, Del Pino y col.²⁰⁵ con microesferas de polivinilo refieren que en pocos casos se presentó edema periorbitario autolimitado. Utilizando APL, en el estudio VEGA¹⁷² un 4% de los pacientes lo presentaron de forma transitoria los primeros días posteriores al tratamiento, en el estudio de Moyle y col.¹⁰³ un 7% y en el de Mest y Humble¹⁷⁵ un 17%.

Jones y col.¹⁶⁴ mencionan en su trabajo sobre microinfiltración de silicona que sus pacientes presentaron edema en cada sesión de infiltración, resolviéndose en 3 días. El autor comenta que esto era valorado por los pacientes como positivo pues ofrecía a la piel un aspecto estéticamente más agradable. Oyafuso y col.¹⁸³ con PMMA refieren que sus pacientes acostumbraron a presentar hinchazón y enrojecimiento de la zona tratada, durante de 3-5 días. Con prótesis sólidas, Môle²⁰⁹ menciona que 2 de 19 pacientes tratados presentaron edema subcrónico asociado a complicaciones del implante, que requirieron de reintervención, y Burres²⁰⁷ refiere de 1 a 2 semanas de edema tras el procedimiento. En pacientes tratados con HAC, Jansen y Graivier²⁰⁴ y Silvers y col.¹⁶⁸ observaron edema transitorio y limitado a la zona tratada con una frecuencia que no detallaron.

Observamos pues que los pacientes tratados con injertos de TA quizás tienden a presentar un edema más prolongado que aquellos tratados con materiales sintéticos, lo que

podría estar motivado por la naturaleza del material, pues las fracciones de TA que no se integran y se necrosan son reabsorbidas, provocando un proceso inflamatorio subagudo. También puede jugar un papel la mayor manipulación de los tejidos receptores, provocada por la necesidad de utilizar cánulas de mayor calibre que traumatizan más que las agujas empleadas en el implante de materiales sintéticos, y por la mayor profundidad de implantación, puesto que en las manipulaciones quirúrgicas de esta zona por distintas vías de abordaje acostumbra a provocar edemas importantes y prolongados. Se ha de destacar que así como con algunos materiales sintéticos se puede observar enrojecimiento de la zona tratada, de la cual a veces es responsable la infiltración más superficial de estos, en la dermis¹⁵⁹, los injertos de TA no acostumbra a provocar este efecto al localizarse el proceso inflamatorio en estructuras más profundas.

- **Equimosis:** Los autores que han empleado injertos de TA no han descrito esta incidencia, que en nuestra serie fue del 8% al mes de la intervención. Con materiales sintéticos, Adell y col.¹⁹³ con GPAA y Del Pino y col.²⁰⁵ con microesferas de polivinilo, mencionan que algunos de sus pacientes presentan equimosis localizadas tras el tratamiento que se resolvieron sin problemas pero no especifican su incidencia ni el tiempo de resolución. Jones y col.¹⁶⁴ mencionan la presencia de equimosis de forma ocasional en su serie especialmente en el área temporal, que se resolvieron en 14 días. Moyle y col.¹⁰³ usando APL observaron un solo caso (3.3%) con una equimosis que perduró 5 días. En pacientes tratados con HAC, Silvers y col.¹⁶⁸ y Jansen y Graivier²⁰⁴ refieren que la presentación de equimosis tras el tratamiento fue común en sus pacientes pero tampoco detallan la proporción.

A tenor de las referencias a esta incidencia del tratamiento podemos concluir que la proporción de pacientes que la presentaron en nuestra serie es razonable pues el traumatismo tisular de cualquier implante provocará una proporción más o menos elevada de equimosis que no acarrea más que un problema cosmético transitorio.

- **Irregularidades cutáneas:** En el análisis realizado su presentación en nuestra serie mostró una relación significativa con el sexo femenino ($p=0.024$). Este hecho es explicable por el grosor cutáneo, pues el sexo femenino al encontrarse desprovisto de vello facial acostumbra a presentar un grosor dérmico menor lo que aumenta la susceptibilidad a manifestarse cualquier irregularidad en el plano subcutáneo, en este caso del material

utilizado para el relleno. Puede ser importante detectar previamente estos pacientes pues sería recomendable en estos casos usar un material de textura más fina y mayor capacidad de difusión (APL o hialurónico por ejemplo) con una menor predisposición a evidenciarse¹⁵⁹. La asociación positiva entre irregularidades y los antecedentes de depresión y ansiedad es difícil de explicar aunque puede influir el hecho que en los 2 casos en que coincidieron estas dos circunstancias se trataba de mujeres. Esta misma distorsión se puede presentar con respecto a la relación hallada entre un menor peso y una menor altura de los pacientes, puesto que la media femenina era más baja que la masculina.

En nuestra serie de pacientes, tan solo un caso requirió actuar sobre las irregularidades cutáneas y fue repitiendo de nuevo la técnica de injerto de TA tal y como ya se comentó en la metodología de nuestro trabajo.

- **Nodulaciones:** En ninguno de los otros trabajos en los que se ha empleado TA como material de relleno se han observado la presencia de nódulos palpables en las zonas tratadas, aunque un 6% de los pacientes las presentaron en nuestro estudio. Las nodulaciones representan una complicación esperable con distintos materiales de relleno, tanto autólogos como sintéticos¹⁵⁹ debido a la posibilidad de la agregación del material introducido.

Jones y col.¹⁶⁴ no observaron ningún caso con el uso de microinyección de silicona. Carbonnel y col.¹⁹⁶ con el uso de GPAA refieren 13 casos (5.2%) de nódulos asintomáticos. Jansen y Graivier²⁰⁴ con HAC observaron que sus pacientes presentaron hasta en un 12.4% de los casos nódulos en la mucosa labial cuando esta zona fue tratada, pero no mencionan esta complicación a nivel de la mejilla en pacientes con AF por LD. En cambio con el mismo material, Silvers y col.¹⁶⁸ no observaron en ningún caso esta circunstancia. La aparición de nodulaciones subcutáneas constituye el inconveniente más frecuentemente observado en el uso de infiltraciones de APL, desconociéndose el mecanismo por el que aparecen³⁰⁶. Valantin y col.¹⁷² observan nodulaciones palpables pero no visibles en el 44% de sus pacientes, Moyle y col.¹⁰³ en un 31%, en un 12% en las series de pacientes de Mest y Humble¹⁷⁵ y Lafaurie y col.¹⁰⁰, y en un 3.27% de la serie de Burgess y Quiroga¹⁵⁷, aunque en este último caso la casuística presentada por los autores se contradice con otros comentarios que realizan en su trabajo y teniendo en cuenta que el tiempo de seguimiento de los pacientes no fue uniforme, es de suponer una incidencia mayor. Cattelan y col.¹⁰⁵ refieren que en ningún caso observaron este tipo de complicación.

Observando la casuística con otros materiales podemos afirmar que la proporción de pacientes que presentaron nodulaciones en nuestro estudio es aceptable e incluso es mejor que con el uso de APL.

-Migración: Aunque Coleman²¹² comenta la existencia de esta posible complicación con el uso de injertos de TA, es difícil que esta se produzca por las características del implante, en forma de entramado tridimensional que se integra en el tejido receptor. En el presente estudio no hemos observado ningún caso lo que confirma la seguridad en este aspecto del procedimiento.

En cambio las prótesis y tejidos sólidos son más proclives a desplazarse. Talmor y col.⁹¹ comentan tener un caso en su serie de desplazamiento temprano de las prótesis (33.3%). Con otros materiales sintéticos que se implantan por infiltración también existe esta posibilidad. Es el caso de la silicona líquida que acostumbra a presentar con el tiempo un desplazamiento gravitacional, especialmente si no ha sido implantada mediante técnicas de microinfiltración que facilitan la formación de fibrosis alrededor del implante que limita el desplazamiento del mismo. Con el GPAI (Bioalcamid[®]) Karim y col.¹⁹⁰ han informado de 4 casos de pacientes tratados de AF por LD con migración del implante, y en nuestra experiencia personal hemos observado diversos casos con este mismo producto (Figura 52).

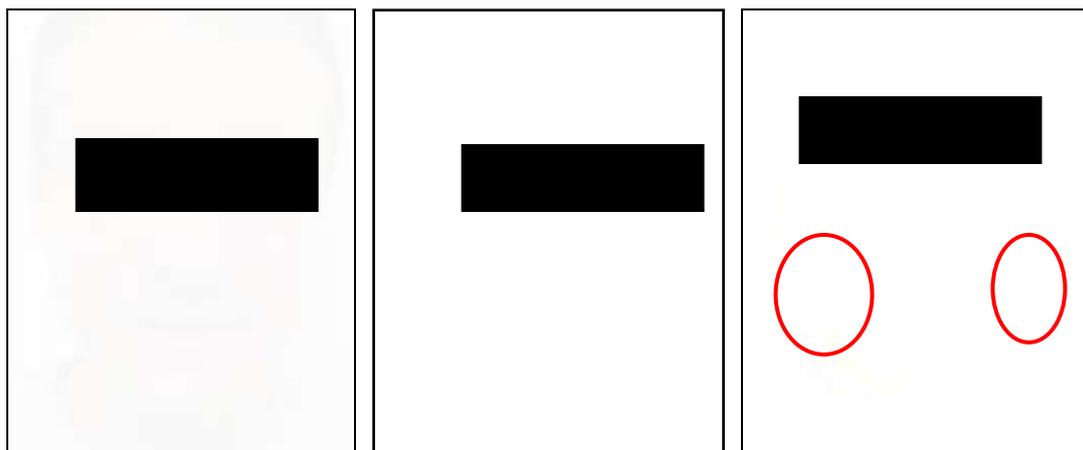


Figura 52. El fenómeno de la migración del material implantado no se observó con el uso de injertos de TA autólogo pero sí se puede observar con determinados materiales sintéticos como el GPAI. El presente paciente con una atrofia facial de grado 2 (izquierda) fue tratado mediante la infiltración de GPAI con un resultado muy adecuado (centro) pero trascurridos 3 años del implante el GPAI se había desplazado a región inferior de la mejilla (derecha) frecuentemente confundido con un flemón odontógeno.

- **Infección:** La ausencia de pacientes con esta complicación en nuestra serie confirma la seguridad detectada en este aspecto por aquellos que practican habitualmente los injertos de TA^{212,214,261}. En muchas ocasiones otros profesionales justifican sus reticencias frente a esta técnica porque creen que estos pacientes tienen un riesgo incrementado de infección.

Dado que tanto en nuestro protocolo, como en los protocolos empleados para la implantación de otros materiales, el adecuado control de la enfermedad de base es un requisito de inclusión, los pacientes no se encuentran en estado de inmunosupresión y por tanto el riesgo de infección es equiparable al de la población general. También se comenta que la manipulación del material antes del implante supone un excesivo riesgo de contaminación y posterior infección. Si bien esto es cierto, es especialmente crítico para los implantes de materiales sintéticos, donde los agentes contaminantes son poco vulnerables a los mecanismos de defensa del organismo y pueden acantonarse incluso de forma permanente, provocando cuadros de infección o inflamación crónica e incluso extrusión del material. Además, el riesgo de infección de un material sintético implantado permanece durante toda la vida del mismo, por ejemplo ante infecciones en la zona del implante, como flemones odontógenos o foliculitis, que pueden contaminar este material y desencadenar una infección de todo él. En cambio en el caso de los injertos de TA, una vez integrados el TA en su lecho receptor alrededor del 4º día postimplante, son capaces de defenderse de las infecciones como cualquier otro tejido vascularizado²¹⁹, y pueden reabsorberse en el caso de infecciones del implante antes de que se produzca la revascularización del mismo, convirtiéndose en un proceso transitorio.

Con materiales sintéticos, Jones y col.¹⁶⁴ con silicona no observaron ningún caso de infección. Lafarge y Rabineau¹⁸⁷ con GPAI (Bioalcamid®) documentan 2 casos de complicación en forma de infección, no especificando el tiempo de control de los pacientes ni realizándose cultivo, por lo que la etiología infecciosa del proceso no fue confirmada. Con el mismo producto, Treacy y Goldberg¹⁸⁸ no observaron ninguna infección, en cambio Karim y col.¹⁹⁰ describen 3 casos en pacientes con AF por LD y varios en pacientes no VIH+, y en nuestra experiencia personal contamos con una larga casuística de pacientes tratados con este producto que han presentado infecciones incluso a muy largo plazo (Figura 53). En la serie de 2 pacientes con prótesis sólidas de Burres²⁰⁷, un paciente (50%) desarrolló una infección unilateral que condicionó el explante de la prótesis. Moyle y col.¹⁰³ observaron el caso de un paciente (3.3%) que presentó una celulitis facial tras una semana del implante de APL y que no requirió de tratamiento antibiótico.

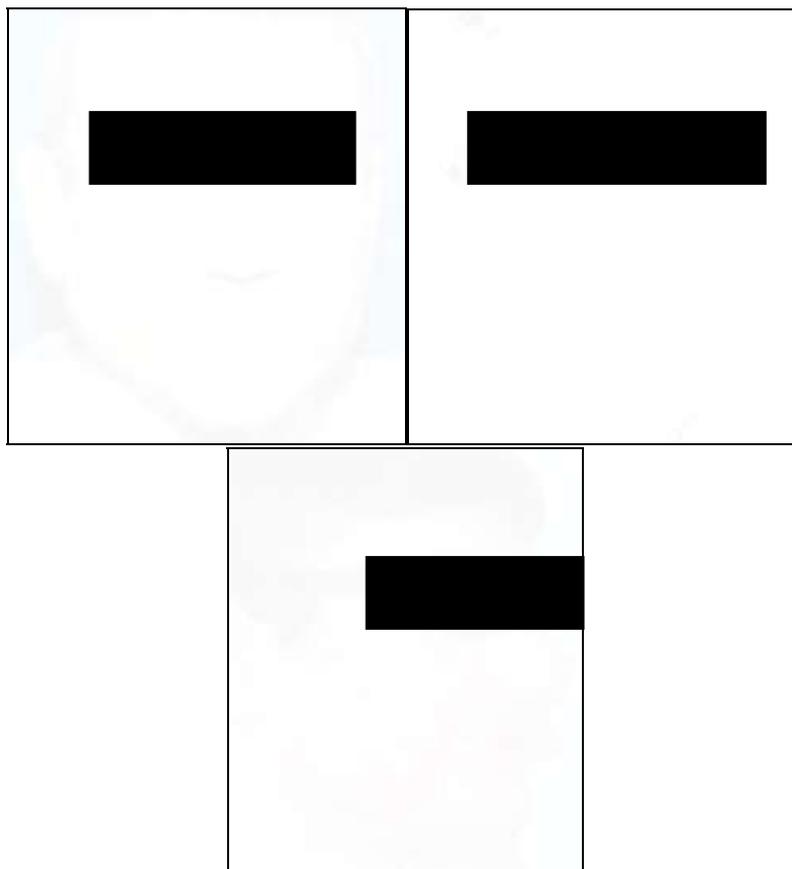


Figura 53: Paciente que tras tratamiento de su atrofia facial mediante infiltración de Bioalcamid (izquierda) presenta a los 4 meses un absceso en la región nasogeniana derecha (centro) y una vez drenado y curado se presenta un nuevo absceso en la región paramandibular derecha a los 9 meses del implante (derecha).

Por tanto, por lo que a complicaciones infecciosas se refiere, los injertos de TA para la AF parecen ofrecer una mayor seguridad que los materiales sintéticos.

En este apartado hay que destacar que a pesar de no realizar ninguna profilaxis farmacológica del herpes cutáneo, tal y como se aconseja para procedimientos que impliquen una manipulación agresiva de la piel y tejido subcutáneo de la región facial, ningún paciente presentó complicaciones de este tipo. No hay referencias al respecto en otras series de pacientes tratados con TA autólogo y con APL encontramos un caso que desarrolló tras el tratamiento un herpes zoster oftálmico¹⁰⁵.

- **Hipercorrección:** La complicación de la sobrecorrección está descrita en trabajos sobre injertos de TA³⁰⁷⁻³⁰⁹, y también en su aplicación en pacientes con LD^{285,310}. Las referencias a esta complicación son muy escasas en la población general, apenas 3 pacientes recogidos en

toda la literatura consultada, mientras que en pacientes con LD son superiores, con 4 pacientes en la serie de Guaraldi y col.²⁸⁵.

Cuando el tratamiento es reciente puede ser difícil de diferenciar aquellos casos en los que el paciente presenta edema o una hipercorrección. Muchas veces la textura cutánea y el aspecto de la zona tratada nos puede sugerir cuál de los dos trastornos estamos observando, pero los diagnósticos se pueden cruzar.

Es adecuado diferenciar entre la hipercorrección que se observa desde pocos días de realizado el procedimiento y que depende básicamente de un exceso de material implantado, y la que aparece tras un lapso de tiempo de normalidad a la que se le denomina lipohipertrofia (LH), tal y como sugiere Guaraldi y col.³¹⁰. A través de los escasos conocimientos que se tiene de la fisiología de los injertos de TA, parece que está dentro de la normalidad que estos incrementen su volumen tras un lapso de tiempo desde el implante. Así parece indicarlo la teoría de Peer²¹⁹ y un trabajo experimental de control evolutivo de las zonas infiltradas mediante RNM donde se observó un incremento de volumen del TA entre los 3 y 6 meses de la infiltración²³⁴.

En la serie de Guaraldi y col.^{104,310} la proporción de pacientes afectados de LH fue del 16.67% (4 de 24). En 3 casos se había obtenido el TA de la giba y en 1 del abdomen por lo que sugirieron no emplear la región cervicodorsal como donante de TA para evitar la LH³¹⁰. A esta complicación la denominaron "*Síndrome del Hámster*" por el aspecto del paciente, con mejillas voluminosas. Todos estos pacientes, debido a los efectos antiestéticos de la LH, requirieron de tratamiento.

En nuestra serie la incidencia de LH fue similar a los 12 meses, un 14% (7 pacientes). Pero si tenemos en cuenta que 3 de estos pacientes presentaban la hipercorrección de forma temprana (1 mes) y los 4 restantes la desarrollaron posteriormente, deberíamos asumir que estos últimos se tratan de casos de LH, con una incidencia por tanto del 8% a los 12 meses. La zona donante fue la cervicodorsal excepto en un caso que fue la abdominal, siendo estas proporciones muy similares a las halladas por Guaraldi.

Del total de pacientes con hipercorrección requirieron tratamiento (extracción de TA) 5 pacientes, es decir un 10% del total. Dos pacientes, uno de ellos con LH, rechazaron realizar cualquier tratamiento por no parecerles relevante su trastorno. Burnouf y col.²⁷⁴ también hacen referencia a una complicación similar en un paciente de su serie (3.03%)

cuando habían transcurrido 3 meses del tratamiento. En este paciente no se presentó ningún cambio en el peso ni en el tratamiento antirretroviral ni en los parámetros virológicos cuando se manifestó la LH.

Se ha sugerido para su tratamiento realizar ultrasonidos externos y posterior aspiración, pues no es suficiente la lipectomía aspirativa para resolver estos casos, tal y como se ha observado en 2 casos de nuestra serie y como ya habían expuesto Guaraldi y col. El tejido fibrótico que se desarrolla en la zona del implante supone una limitación a la LCA por la obturación que provoca en las cánulas, obteniéndose con este procedimiento muy poco TA. Guaraldi y col. midieron mediante ultrasonidos el grosor de la mejilla antes y después de practicar la LCA sin observar un descenso significativo de éste tras el tratamiento de 3 casos, 2 mediante LCA y el otro mediante ritidectomía cervicofacial. Burnouf y col. tras fracasar en su intento de corregir este aumento de volumen mediante LCA, se decantaron por la resección del TA mediante abordaje abierto.

En el uso en general de los injertos de TA se ha sugerido que para evitar las fluctuaciones de volumen en las áreas tratadas se obtenga de zonas con menos variaciones ante cambios ponderales, como los glúteos y flancos³⁰⁵. De todos modos no contamos con trabajos prospectivos que aporten datos que avalen estas recomendaciones. En el caso de los pacientes afectos de LD, donde las opciones en cuanto a zonas donantes son más limitadas, en el caso de poder escoger, quizás se debería optar por aquella que pueda presentar en cada paciente menos fluctuaciones en función de la evolución clínica que hayan presentado las zonas con depósitos de TA subcutáneo.

Con respecto a esta complicación los injertos de TA y los materiales sintéticos inyectables por su dificultad de extracción se encuentran en desventaja respecto a los materiales sólidos extraíbles, como las prótesis malares. En cambio los injertos de TA son preferibles a los materiales sintéticos permanentes que se implantan por infiltración porque estos últimos no pueden ser retirados en su totalidad por aspiración al encontrarse embebidos en el tejido receptor, existiendo la posibilidad de contaminación del mismo o incluso de necrosis cutánea si se manipula por vía abierta. En los trabajos existentes sobre tratamiento de la AF con materiales sintéticos no se ha hecho mención a esta complicación aunque tampoco consta que se haya intentado detectar específicamente.

La LH podría tener una lógica posible relación con el aumento de peso³¹¹ pero ninguno de los pacientes de nuestro estudio que presentó esta complicación había

incrementado su peso, aunque la prevalencia de pacientes con esta condición fluctuó durante los últimos meses de control (6 pacientes a los 3 meses, 9 a los 6 meses, y 7 a los 12 meses) lo que sugiere que realmente puedan influir factores ambientales como bien podrían ser las variaciones en la masa grasa corporal, como ha observado Coleman²⁹⁶. Otros mecanismos intrínsecos del TA implantado han sido sugeridos, como una diferenciación en la nueva zona de implante de preadipocitos latentes³⁰⁹.

La LH nos puede aportar de forma indirecta datos sobre la biología de los injertos de TA, pues lo más razonable es que sea debida a la existencia de adipocitos viables, pues no se observaría si el efecto voluminizador fuera sólo a expensas de tejido necrosado o cicatricial, ya que estos no proliferan. La no resolución espontánea de la hipercorrección es otra prueba a favor de que el responsable del aumento de volumen sea un tejido viable.

- Hipocorrección: El no haber diagnosticado ningún paciente con esta complicación en el control del primer mes postoperatorio se puede explicar por la presencia todavía de edema que puede enmascarar la falta de volumen. La relación entre la asimetría previa y los casos de hipocorrección puede explicarse por una tendencia a usar menos volumen de TA en el lado menos atrófico para intentar evitar la hipercorrección, al ser esta complicación de más difícil tratamiento. La relación significativa entre la hipocorrección y la procedencia del TA de la región mamaria podría explicarse por la mayor lesión tisular en la obtención del TA al tratarse de una zona más fibrosa por las trabeculaciones de la glándula mamaria, lo que implica una menor tasa de supervivencia e integración del tejido implantado. A pesar de ser esperable, no se halló relación entre los grados de atrofia facial más severos con la hipocorrección, con los IMC más bajos o con volúmenes bajos de TA infiltrado.

Respecto a otros autores que empleando TA comentan haber observado resultados con hipocorrección encontramos el trabajo de Burnouf y col.²⁷⁴ en el que la mejoría completa del trastorno sólo se consiguió en el 36% de los pacientes, por lo que el 64% restante presentó una hipocorrección en mayor o menor grado. Guaraldi y col.²⁸⁴ precisaron del tratamiento complementario con infiltraciones con APL en el 22% de sus pacientes.

Distintos autores que han trabajado con materiales sintéticos, especialmente con reabsorbibles, han documentado la necesidad de realizar un nuevo relleno para paliar

hipocorrecciones hasta en un 56% de los pacientes^{100,105,157,278}. Este relleno es para subsanar un problema inherente al material, la pérdida de volumen a lo largo del tiempo, mientras que en el caso de nuestro estudio no hubo variación en la casuística de hipocorrecciones en el periodo de control por lo que no se muestra ninguna tendencia a la pérdida o reabsorción de volumen.

El material sintético que muestra una mayor tendencia a presentar una hipocorrección es el APL, con necesidad de retoques repetidos en la mayoría de pacientes^{100,105,108,169} y la obtención de resultados demasiado parciales por una corrección insuficiente de la AF, tal y como observaron Moyle y col.¹⁰³ y Higuera y col.¹⁷³. Nosotros hemos podido constatar esta circunstancia en pacientes tratados previamente con este producto y que buscan una solución no tan temporal (Figura 54). Moyle y col.¹⁰³ realizaron sólo 3 sesiones de APL y consiguieron mejorar el aspecto del paciente pero reconocieron que pocas veces lograron un aspecto normal en las zonas tratadas. Creyeron que el motivo fue la necesidad de más sesiones de tratamiento o que en algunos individuos la LA era tan profunda que no pudo ser disimulada sólo expandiendo el grosor dérmico.

Conocer exactamente el motivo de por qué el APL tiende a la hipocorrección a través de los estudios existentes es difícil por la metodología empleada, que en general es confusa, pues muchos de ellos se caracterizan por realizar el mismo número de sesiones de infiltración o por emplear el mismo volumen de material a todos los pacientes sin discriminar en grados de atrofia^{103,105,170,171,174}. Otros no especifican claramente cual fue el protocolo empleado para determinar la cantidad de material a infiltrar o como se realizaron los controles, mezclándose en muchas ocasiones el tratamiento con los retoques o incluyendo en su cohorte pacientes que han recibido tratamientos previos, y que no deberían incluirse por la distorsión que introducen en las valoraciones sobre el estado previo y la efectividad del tratamiento^{100,104,105,157}. Por todos estos motivos todavía hoy en día no hay un consenso claro con el APL al respecto de cuál es la duración real de sus resultados^{100,157}.

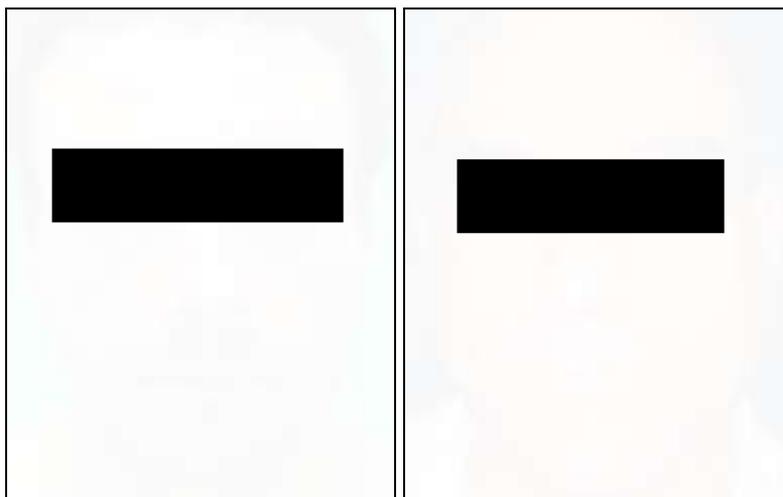


Figura 54. Pacientes con AF a los que se les había realizado en otro centro repetidas infiltraciones faciales con APL durante más de un año, sin llegar a conseguir en ningún momento una corrección óptima, motivo por el cual acudieron requiriendo tratamiento con TA. Como se puede observar, los pacientes muestran una atrofia de grado I a pesar de haber sido tratados.

De todos los materiales de relleno para la AF parece que los pacientes tratados mediante implantes sólidos son los que precisan de más procedimientos complementarios de adición de volumen para conseguir el resultado deseado, lo que representa una contradicción, pues si es necesario recurrir de nuevo a materiales inyectables, estos se hubieran podido aplicar desde el primer momento realizando todo el tratamiento con ellos. Talmor y col.⁹¹ tuvieron que utilizar materiales complementarios en un segundo tiempo (colágeno y TA) en el 66.6% de los casos tratados por no conseguir el suficiente volumen. El 59% de los pacientes tratados por Môle²⁰⁹ con implantes malos precisaron de inyección de APL, GPAA (Eutrophill®) o TA, lo que representa un porcentaje excesivamente elevado teniendo en cuenta que la técnica inicial es bastante más agresiva que las infiltraciones.

Podemos concluir que el 10% de casos de nuestra serie con hipocorrección a los 12 meses es razonable teniendo en cuenta que con el uso de otros materiales estas cifras son mucho más elevadas. Además, la corrección si se dispone de suficiente TA es simple y duradera, realizando una infiltración con anestesia local. Si no se dispone de TA se puede practicar una infiltración de una cantidad mínima de material sintético gracias a que la infiltración previa de TA ya ha aportado volumen.

- **Incisión visible:** Ningún paciente presentó esta complicación ni hay referencias a complicaciones similares con las otras técnicas que se han empleado en el tratamiento de la AF. En las técnicas que implican una incisión para el implante de prótesis sólidas^{91,206-208} o

injertos dermograsos²⁶³, se realizan incisiones intraorales por lo que no hay incisiones visibles.

- Lesión de estructuras nobles: Aunque incluso una cánula roma cuando se inserta para extraer o implantar TA puede dañar las estructuras subyacentes, ninguna lesión de estructuras nobles faciales ha sido observada en el estudio. En la literatura han sido descritas posibles complicaciones graves con el uso en la cara de materiales inyectables subcutáneos de cualquier naturaleza, como la ceguera debida a embolismo graso por la infiltración intravascular³¹², o accidentes vasculares cerebrales por embolismo del material en la arteria cerebral media³¹³. Ninguno de los demás trabajos existentes en el ámbito del tratamiento de la AF con materiales de relleno ha referenciado complicaciones de este tipo, tan solo Môle²⁰⁹ con el uso de implantes sólidos, donde refiere que 2 de los pacientes tratados (10.5%) presentaron disestesias a nivel del nervio infraorbitario.

Las técnicas que implican un abordaje abierto suponen un mayor riesgo de lesión de este tipo de estructuras, pues la técnica habitualmente implica un abordaje intraoral amplio, con riesgo de lesión del conducto de Stenon, y la disección de un bolsillo subperióstico en la que la lesión del nervio infraorbitario no es infrecuente.

Además de las incidencias en el tratamiento que acabamos de detallar, los materiales sintéticos a diferencia de los injertos de TA, puede presentar muchas otras¹⁵⁹ como la necrosis cutánea, granulomas crónicos, ulceraciones, extrusiones de los implantes, LA generada por los propios materiales, etc. Esto puede deberse a que los injertos de TA son menos exigentes en cuanto a las condiciones de la piel, en cambio los materiales sintéticos requieren de unas adecuadas condiciones dermatológicas pues son fácilmente contaminables al situarse muy superficiales, en las capas profundas de la dermis. Además los injertos de TA son completamente biocompatibles mientras que los materiales sintéticos pueden generar reacciones a cuerpo extraño que condicionen la génesis de los mencionados problemas.

A la vista de los problemas que pueden ocasionar, Guaraldi y Orlando recomiendan con el uso de nuevos materiales sintéticos evitar los errores cometidos en el pasado con la silicona, cuando se desconocía que las complicaciones aparecerían transcurridos varios años después de su implantación¹⁸⁹. En un documento patrocinado por el gobierno canadiense con respecto a los tratamientos de la LA se advierte de este mismo aspecto³¹⁴.

Por lo que respecta a las complicaciones en tratamiento de AF podemos generalizar diciendo que muchos de los materiales sintéticos permanentes de más amplia difusión en el tratamiento de la AF, como los GPAA, GPAI, siliconas, y otros productos de características similares presentan el inconveniente de una incidencia alta de complicaciones a largo plazo cuando se inyectan en cantidades elevadas¹⁵⁹, tal y como se requiere en los procedimientos de tratamiento de la AF. Por tanto, los injertos de TA suponen una técnica más adecuada para el tratamiento de grandes defectos volumétricos subcutáneos²⁹⁹ como es el caso que nos ocupa. Otro tipo de complicación que puede aparecer con los materiales sintéticos, especialmente los permanentes, son efectos sistémicos o locales por la posible citotoxicidad, neurotoxicidad, genotoxicidad y mutagenicidad de ciertos metabolitos que contienen o que se pueden generar en su degradación¹⁹⁷.

Un buen argumento a favor del uso de TA es la ausencia de reacciones de hipersensibilidad, que son tan relativamente comunes con los materiales sintéticos¹⁸², debido a su total biocompatibilidad, y que a veces pueden poner en riesgo la vida del paciente cuando se presentan en forma de anafilaxia pues en muchas ocasiones la no inmunogenicidad del principio activo está muy verificada pero no así la de los excipientes¹⁰⁰.

Estimación del coste del tratamiento de la atrofia facial en función de la técnica empleada.

El coste de un procedimiento debe tenerse en cuenta cuando hay distintas opciones de tratamiento que pueden aportar resultados similares. Presentamos seguidamente un listado para poder contrastar estos costes. Se han obviado materiales cuyo uso en LA ha sido marginal o aquellos como el GPAI que están mostrando graves complicaciones y que se encuentran en progresivo desuso (Tabla 84).

- *New-Fill*[®] o *Sculptra*[®] (*Ácido poliláctico*): 1.300€ por sesión (empleando 1 vial por sesión y lado de la cara) y se precisan de 3 a 4 como mínimo para completar el tratamiento. Teniendo en cuenta a un paciente medio, G2, al que se le realizarían unas 6 sesiones, el precio total estimado sería de 7.800 €. No se incluyen los costes de los profesionales que realizan la técnica. A parte de la mencionada cifra, hay que tener en cuenta el gasto de

mantenimiento del resultado una vez se reabsorba el producto. (Fuente del coste del vial: Sanofi-Aventis España para el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya).

- *Aquamid Reconstruction*[®] (*Gel de poliacrilamida*): 1 cc a 240€, con un consumo estimado de 10 cc por lado en el G2, 4.800 €, en el G3, 15 cc por lado, 7.200 €. No incluyen los costes de los profesionales. (Fuente: Realasting S.L., distribuidor en España del producto, para el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya).

- *Polimetilmetacrilato*: 500 US \$ (395€) para 2 sesiones, que habitualmente son suficientes para conseguir un resultado satisfactorio¹⁸³. Incluye los costes de los profesionales. Hay que recordar que no está autorizada su comercialización en Europa ni E.U.A.

- *Radiesse*[®] (*Hidroxiapatita cálcica*): 1 vial a 253 €. En un G2 se estima el empleo de 4 viales, 2 por cada lado de la cara en una primera sesión y 2 más, uno por lado, en una segunda sesión, siendo un total de 6 viales, de acuerdo con lo publicado por Neavin y col.²⁰³, y por Silvers y col.¹⁶⁸. El coste total sería de 1.518 € para el G2. A parte de la mencionada cifra, hay que tener en cuenta el gasto de mantenimiento del resultado una vez se reabsorba el producto. No incluye los costes de los profesionales. (Fuente: Representación en España de la empresa Bioform, fabricante del producto, para el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya).

- *Injertos de Tejido Adiposo Autólogo*: Coste del tratamiento quirúrgico en nuestro centro (Hospital Clínic de Barcelona): 2.489,45 € por procedimiento independientemente del grado de AF, incluyendo costes de materiales y profesionales. (Fuente: Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya)

Tabla 84. Comparativa de coste del tratamiento en un paciente con una afectación por AF G2.

Material	Precio
APL	7.800 €
GPAA	4.810 €
PMMA	395 €
HAC	1.518 €
TA	2.489,45 €

Otros materiales, como el colágeno, el ácido hialurónico, el polivinilo..., son excesivamente costosos, fuera del rango de los anteriormente presentados, pues han sido ideados para la inyección de pequeñas cantidades en la corrección de arrugas, no con la finalidad de aportar volumen. El coste del tratamiento con silicona es muy económico¹⁶⁴

por el bajo precio del material, pero en Europa está absolutamente prohibido su uso como material de relleno tisular, del mismo modo que el PMMA.

Por los datos expuestos podemos decir que el tratamiento con injertos de TA autólogo no es un procedimiento que implique un coste económico mayor que el tratamiento con materiales sintéticos, tal y como se ha argumentado²⁷⁸.

El coste del tratamiento puede ser un limitante del acceso de los pacientes al tratamiento, es decir, para que sean incluidos estos dentro de las prestaciones de la sanidad pública o, como sucede en EUA, dentro de las prestaciones de las aseguradoras sanitarias (Figura 55). También el coste es una limitación para el tratamiento de estos pacientes en países con limitados recursos económicos donde ni el paciente ni la sanidad pública pueden costear el precio de los materiales sintéticos. En estos países el acceso a los materiales es difícil optándose muchas veces por materiales de dudosa inocuidad como el PMMA o la silicona. En estas condiciones los injertos de TA serían una buena opción pues sólo es necesario un profesional dispuesto a llevarlos a cabo junto con instrumental quirúrgico que puede usarse de forma repetida tras su esterilización.



Figura 55: Paciente con AF al que se le realizó tratamiento de su AF a nivel de mejillas en otro centro público, mediante inyección de GPAA. El paciente acudió a nuestro centro para poder tratarse la zona del temple pues no había sido tratado anteriormente por faltar presupuesto para más material implantable. Se realizó extracción de TA desde la giba. Con TA autólogo hubiera sido necesario un solo procedimiento para resolver todas las zonas. Este caso muestra la importancia que puede tener el coste de los materiales en el acceso al tratamiento.

Infiltración de TA frente al uso de materiales sintéticos

Sólo en el estudio de Guaraldi y col.¹⁰⁴ ha sido comparada la efectividad de distintos materiales, TA, APL y GPAA. No encontraron diferencias significativas entre los 3 materiales en cuanto al grado de aumento del grosor cutáneo, aunque sólo realizaron seguimiento hasta las 24 semanas del tratamiento, lo que representa muy poco tiempo de control teniendo en cuenta que se valoraban materiales reabsorbibles.

Nuestro parecer es que en las distintas situaciones, patológicas o no, que se caracterizan por una pérdida de TA subcutáneo, la utilización de la inyección de TA es la opción de tratamiento más sugerente teniendo en cuenta que disponemos de una cantidad suficiente de una sustancia autóloga que puede ser transferida a bajo coste y con poca morbilidad para el paciente, reemplazando de “igual a igual” el tejido perdido, y ofreciendo una potencial permanencia de la corrección.

El hecho que un número importante de pacientes no se pueda beneficiar del tratamiento con TA autólogo por escasez de zonas donantes ha sido esgrimida en numerosas ocasiones^{106,108,133,172,278} para desechar esta opción e inclinarse por utilizar materiales sintéticos. Nosotros no compartimos esta opinión pues resolver un 60% de los casos representa un porcentaje significativo de la población con AF⁸⁶. Además se abarata el coste global de tratamiento de estos pacientes al no precisar de materiales sintéticos más costosos, dato importante para afrontar su oferta dentro del sistema sanitario público¹⁵⁰ o en países donde no faltan profesionales para realizar una técnica quirúrgica pero que carecen de recursos económicos para la compra de dichos materiales.

Una importante ventaja que aporta el TA autólogo frente a los materiales sintéticos permanentes es la posibilidad de repetir de nuevo la infiltración de TA o de realizar posteriormente un implante de cualquier otra sustancia, incluso de nuevos materiales que puedan aparecer en un futuro y que aporten ventajas respecto a los actuales. Esta posibilidad no la presentan los materiales sintéticos por la incompatibilidad existente entre ellos en prácticamente todos los casos, siendo siempre incompatibles con la infiltración de TA. Se considera que cualquier injerto sobre un material extraño no prende y además se está aportando un material orgánico avascular sobre un material inerte por lo que las posibilidades de contaminación del material sintético son altas.

No ha sido comentado en otros trabajos un aspecto importante del tratamiento de pacientes con enfermedades infectocontagiosas que es la seguridad de quienes realizan los procedimientos. Talmor y col.⁹¹ refieren que el trabajar en diferentes zonas a la vez, como con los injertos de TA, aumenta el riesgo para el cirujano en comparación con el del implante de prótesis malares. Pero es evidente que en una técnica como la propuesta en el presente trabajo, donde sólo se utiliza material cortante en el momento de realizar la incisión de 3 mm por donde obtenemos el TA, el riesgo es menor que con las técnicas de cirugía abierta, con más manipulación, incisiones y suturas, o con las que emplean inyecciones de materiales sintéticos realizando decenas de punciones con agujas de pequeño calibre que pueden penetrar fácilmente los guantes quirúrgicos.

Un hecho que ha podido influir en que las técnicas de tratamiento de la AF más estudiadas y las que han obtenido una mayor difusión y aceptación hayan sido las que incluyen materiales sintéticos es la interferencia de la industria farmacéutica en los estudios. Muchos de los que utilizan materiales sintéticos son promovidos por los propios fabricantes, a veces de forma directa^{100,103,168,182,185,204} y otros de forma indirecta en forma de presiones por parte de la industria para que una institución realice el tratamiento o el estudio con un determinado producto. Existe un interés por parte de las empresas fabricantes en convertirse en el tratamiento de referencia por los elevados volúmenes de ventas que puede suponer. En este caso, los injertos de TA se encuentran en una posición de inferioridad, pues al no haber un gasto de material fungible o implantable, la industria no muestra interés en promover estudios costosos, a la vez que ve en esta técnica a un rival de sus productos.

Moyle¹⁰⁸ cree que dado que el proceso de la AF en pacientes VIH+ no es reversible se justifica el interés por el estudio de materiales irreabsorbibles, especialmente de aquellos que son susceptibles de ser retirados ante cualquier contingencia. Este aspecto es refutable puesto que ante complicaciones (infección, granuloma, nodulaciones,..) de estos materiales deberemos realizar el explante en su totalidad; pero esto puede considerarse imposible porque el entramado que forman en los tejidos blandos junto con su viscosidad hacen que sólo se pueda realizar de forma parcial. Por este motivo, fuera del contexto de la LD, se considera que el material sintético ideal debería de ser aquel que se reabsorbiera lo suficientemente lento como para que no fueran necesarias múltiples inyecciones en poco espacio de tiempo, para evitar molestias y fluctuaciones en el aspecto del paciente, y para

que en el caso de presentarse un efecto adverso, el material se reabsorba desapareciendo sin dejar secuelas que impidan una reinyección o un nuevo tratamiento. Por lo que respecta a los otros materiales sintéticos permanentes, los implantes sólidos, tienden con el tiempo al aflojamiento y el desplazamiento²⁶³ al contrario que los injertos de TA, como ya se ha expuesto. Si tenemos en cuenta que las partes blandas de la cara no son estructuras estables en el tiempo, el implante de estos materiales permanentes puede llevar a que con los años se haga evidente la presencia del implante o que se presenten efectos inestéticos por un envejecimiento o deterioro no armónico del aspecto facial²¹⁴.

En el supuesto de que la LA pueda mejorar, como parece posible por algunos estudios, se podría presentar una sobrecorrección por el efecto sumatorio del TA del paciente más el material irreabsorbible implantado. De la misma manera, si progresa la LA puede hacerse demasiado patente el implante¹³³. Otros inconvenientes que pueden presentar estos materiales por su naturaleza química, son el riesgo incrementado, respecto al TA y los materiales reabsorbibles, de presentar reacciones permanentes a cuerpo extraño, migración u otras complicaciones potenciales asociadas a su permanencia en los tejidos¹²⁹. Además la fibrosis generada por su inyección puede producir una distorsión cicatrizal en la distribución del TA con la consecuente secuela en forma de irregularidades en la superficie cutánea, problema que se podría encontrar también con los materiales reabsorbibles.

Los autores que justifican el uso de materiales reabsorbibles, especialmente el APL, argumentan que aunque se precisen de repetidas inyecciones del material, el efecto de deposición de colágeno que provocan, posiblemente como reacción cicatricial al proceso inflamatorio de reabsorción, provoca un aumento del volumen que complementa al efecto directo del material^{100,103,105,153,172}. Siguiendo este razonamiento, los injertos de TA podrían cumplir el mismo objetivo puesto que como ya mencionó el Comité de Nuevos Procedimientos de la American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons²³¹ la reabsorción parcial de los injertos grasos también genera una respuesta cicatricial con aumento de volumen local. Sutinen¹²⁹ justifica la utilización de materiales reabsorbibles frente a cualquier material permanente, aunque halla que repetir cíclicamente el tratamiento, pues para él representa un elemento de seguridad frente a las potenciales complicaciones crónicas de los materiales permanentes.

La idea de utilizar materiales reabsorbibles es sugerente pero entre las limitaciones importantes para el uso de estos materiales es que si bien parecen ser una opción segura,

son de difícil acceso y de un coste económico excesivo^{189,315}, además de ser necesarias múltiples sesiones de forma indefinida en el tiempo mientras persista la LD, de presentar resultados parciales y una tendencia a la pérdida de volumen con fluctuaciones en el aspecto físico del paciente. Estos motivos hacen que en el momento actual un material permanente y con un índice de complicaciones bajo sea la opción más práctica.

Con el empleo de TA nosotros restauramos con el tejido más parecido al preexistente, en cambio, los materiales reabsorbibles al inducir fibrosis están introduciendo un material autólogo de forma indirecta, pero no es el tipo de tejido que existía, tan solo “disfraza” el trastorno, incumpliendo un principio básico de la cirugía reparadora: sustituir un tejido con otro igual que es lo que garantiza unos resultados más similares a la normalidad.

Limitaciones de la técnica de injertos de TA para el tratamiento de la AF.

1) Hipercorrección: Es la complicación a evitar pues es de difícil resolución. Al contrario de la opinión de Guaraldi y col.²⁸⁵ creemos que la hipertrofia del TA implantado no está relacionada con la zona de obtención de este TA como se ha observado en nuestro estudio. A falta de conocer más a fondo el mecanismo de esta complicación creemos que el riesgo de LH es asumible teniendo en cuenta que excepto en casos muy concretos se trata de una alteración del aspecto físico no desfigurante que no identifica al paciente como afecto de la infección por el VIH, y que las demás técnicas no se encuentran exentas de complicaciones de consecuencias de índole similar o más grave. El tratamiento de los pacientes en una situación de estabilidad de su trastorno de LD puede evitar la aparición tras el tratamiento de variaciones en las características del TA implantado.

2) Desconocimiento de la evolución a largo plazo del volumen facial en las zonas tratadas: Queda por determinar los cambios faciales que pueden aparecer a largo plazo en el supuesto de que suceda una restauración del TA del área tratada, por la posible aparición de nuevos tratamientos o protocolos que conduzcan a una recuperación de la LA, o por un giro en la evolución esperada de la LD. Porque aunque actualmente se supone que la LD es un trastorno crónico, no se puede descartar esta posibilidad por la ausencia de suficientes estudios histopatológicos que lo confirmen¹³³. En un supuesto reestablecimiento del TA propio del paciente se podría presentar un exceso de volumen inestético. Pero este hecho

dependería de la evolución que tomara el TA injertado, lo que a día de hoy es completamente desconocido. Desde un punto de vista teórico, si se ha empleado un TA hipertrofiado deberíamos esperar que el volumen de éste tendiera a la normalidad en una eventual mejoría de la LD, reduciéndose, y por tanto compensaría el aumento de volumen del TA atrófico.

Otra limitación del TA es que las zonas donantes no tienen una función mecánica sino de reserva, por lo que en el caso de aumento de peso se puede presentar a nivel facial un aumento de volumen mayor a lo esperable en el TA original, aunque como se ha expuesto anteriormente, esta circunstancia no ha sido ni suficientemente documentada ni estudiada.

3) Limitaciones en cuanto a la precisión de los resultados: Todos los estudios que han empleado materiales de relleno suponen un tratamiento paliativo no curativo, como en nuestro caso, pues no estamos tratando la causa de la atrofia facial, por lo que el resultado nunca va a ser el mejor resultado esperable, que sería la restauración del tejido original. El paciente debe estar bien informado, creando expectativas reales sobre qué se puede conseguir con las distintas posibilidades de tratamiento, como es borrar el estigma de la enfermedad pero sin recuperar la apariencia física precedente³⁰⁰.

7.4. APLICACIÓN CLÍNICA DEL TRABAJO.

El fin último de este trabajo es la aplicabilidad clínica de la técnica estudiada. A través de la validación de una clasificación práctica hemos obtenido una herramienta de trabajo útil para establecer un consenso entre los profesionales que tratan estos pacientes, para la documentación y el consenso en la valoración de la afectación, como método evaluador de la necesidad de establecer un tratamiento y para establecer pautas de tratamientos y estandarizar éstos, para establecer correlaciones entre el grado de afectación y los tratamientos recibidos, los factores de riesgo y su prevención; ocupando el vacío actual en este tema que impide comparar los trabajos existentes sobre la etiología y el tratamiento de la AF.

La técnica de injertos de TA permite mediante un recurso económico tratar los signos de AF causados por la LD de forma efectiva y con una adecuada tolerancia, resolviendo un

problema que hasta el momento no tiene un tratamiento etiológico y para el que no existe consenso sobre cuál de los tratamientos sintomáticos existentes (materiales de relleno) es más adecuado. Las opciones alternativas son caras y en bastantes casos ineficaces o con mala tolerancia. Se han determinado por primera vez aspectos de la técnica de los injertos de TA en AF que hacen de este un procedimiento de resultados más previsibles, como son los volúmenes de TA a obtener y a implantar en función del grado de AF.

La experiencia adquirida en la técnica utilizada en estos pacientes puede hacerla extrapolable a la LD de otra etiología, especialmente aquellas que cursan con atrofia del TA subcutáneo en determinadas zonas con preservación o hipertrofia de otras, como las lipodistrofias parciales con afectación facial, por ejemplo el Síndrome de Barraquer-Simmons, y otras enfermedades que cursan con AF como la Hemiatrofia Facial, la Esclerodermia, las secuelas de traumatismos, procedimientos quirúrgicos e infecciones.

Nuestro estudio aporta en paralelo información muy valiosa en cuanto a la evolución de los injertos de TA, puesto que los pacientes VIH+ con AF son un modelo excelente para observar el comportamiento éstos, ya que es difícil encontrar otro modelo, ni tan siquiera experimental, en el cual haya una ausencia tan importante de TA en la zona tratada que no interfiera con las observaciones sobre la evolución del TA injertado. Puesto que la zona no ha sido manipulada ni quirúrgica ni farmacológicamente para conseguir ese estado no puede haber sesgos por parte de estos factores. Quedaría por dilucidar qué papel pueden jugar las alteraciones que el proceso de la LD produce en la integración de la grasa implantada, aunque a la vista de nuestros resultados parece que éste es irrelevante.

8. CONCLUSIONES

1. Se ha establecido un método de **clasificación de la atrofia facial** basado en parámetros anatómicos sencillos, que permite una evaluación reproducible para diferentes profesionales implicados en la atención de los pacientes VIH+ y que se correlaciona significativamente con el volumen de material necesario a implantar.
2. El método de clasificación consiste en 3 grados de afectación, el **Grado 1** muestra un aplanamiento del relieve malar, el **Grado 2** un hundimiento de la piel de la mejilla por debajo del borde inferior del hueso malar y el **Grado 3** una esqueletización facial por la adaptación de la piel a los relieves óseos y musculares.
3. Para realizar el tratamiento de la **atrofia facial** mediante **inyección de tejido adiposo** en aquellos pacientes que presentaban suficiente tejido adiposo subcutáneo (cervicodorsal, abdominal o mamario), se ha podido protocolizar la extracción del volumen de material potencialmente necesario en función del grado de afectación, el procedimiento de marcaje de la zona a tratar y la técnica de inyección.
4. La **inyección de tejido adiposo** permite mejorar el **grado de atrofia facial** de forma inmediata y persistente, al menos hasta 12 meses después de su implantación. La intensidad de la mejoría al cabo de 12 meses se ha cifrado en una reducción de entre 1 y 2 grados en la **clasificación de la atrofia facial**.
5. Un grado más intenso de **atrofia facial** y la presencia de **asimetría facial** pueden influir negativamente en la consecución de los objetivos de corrección y en la presentación de complicaciones. Es posible que los pacientes con depresión y ansiedad basal puedan también presentar más incidencias postoperatorias.
6. Las **complicaciones** halladas son leves y generalmente corresponden a irregularidades cutáneas, asimetrías, hipocorrección e hipercorrección.
7. El coste directo de la **inyección de tejido adiposo** para el tratamiento de la **atrofia facial** se ha estimado similar o inferior al de las otras técnicas alternativas de tratamiento actualmente disponibles.

8. La técnica de **inyección de tejido adiposo** para el tratamiento de la **atrofia facial** reúne los requisitos de estabilidad, durabilidad, buena tolerancia y bajo coste económico, que aproximarían a esta técnica como tratamiento ideal de la **atrofia facial** en pacientes que dispongan suficiente tejido adiposo subcutáneo en las zonas donantes.

9. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12(7):F51-F58.
- 2 Viraben R, Aquilina C. Indinavir-associated lipodystrophy. *AIDS* 1998; 12(6):F37-F39.
- 3 Milinkovic A, Martinez E. Current perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56(1):6-9.
- 4 Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003; 17 Suppl 1:S141-S148.
- 5 Mallon PW, Cooper DA, Carr A. HIV-associated lipodystrophy. *HIV Med* 2001; 2(3):166-173.
- 6 Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000; 108(2):143-152.
- 7 Simha V, Garg A. Phenotypic heterogeneity in body fat distribution in patients with congenital generalized lipodystrophy caused by mutations in the AGPAT2 or seipin genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11):5433-5437.
- 8 Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med* 2004; 350(12):1220-1234.
- 9 Herbst KL, Tannock LR, Deeb SS, Purnell JQ, Brunzell JD, Chait A. Kobberling type of familial partial lipodystrophy: an underrecognized syndrome. *Diabetes Care* 2003; 26(6):1819-1824.
- 10 Satoh M, Mori S, Yoshizuka N. Facial distribution of subcutaneous fat in women. *Int J Cosmet Sci* 2004;266-270.
- 11 Ramirez OM. Full face rejuvenation in three dimensions: a "face-lifting" for the new millenium. *Aesthetic Plast Surg* 2001; 25:152-164.
- 12 Donofrio LM. Fat distribution: a morphologic study of the aging face. *Dermatol Surg* 2000; 26:1107-1112.
- 13 Hunt JA, Hobar PC. Common craniofacial anomalies: conditions of craniofacial atrophy/hypoplasia and neoplasia. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111:1497-1508.
- 14 Nelson MM, Heffernan MP. Facial signs of systemic disease. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2003; 11:175-195.
- 15 Coleman SR. Structural fat grafts: the ideal filler? *Clin Plast Surg* 2001; 28(1):111-119.
- 16 Bogner JR, Vielhauer V, Beckmann RA, Michl G, Wille L, Salzberger B et al. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27(3):237-244.
- 17 Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352(1):48-62.

- 18 Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351(9119):1881-1883.
- 19 Carr A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *Clin Infect Dis* 2000; 30 Suppl 2:S135-S142.
- 20 Bastard JP, Caron M, Vidal H, Jan V, Auclair M, Vigouroux C et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002; 359(9311):1026-1031.
- 21 Dowell P, Flexner C, Kwiterovich PO, Lane MD. Suppression of preadipocyte differentiation and promotion of adipocyte death by HIV protease inhibitors *J Biol Chem* 2000; 275:41325-41332. *J Biol Chem* 2000; 275:41325-41332.
- 22 Madge S, Kinloch-de-Loes S, Mercey D, Johnson MA, Weller IV. Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13(6):735-737.
- 23 Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354 (9184):1112-1115.
- 24 Reiss P, Casula M, de Ronde A, Weverling GJ, Goudsmit J, Lange JM. Greater and more rapid depletion of mitochondrial DNA in blood of patients treated with dual (zidovudine+didanosine or zidovudine+zalcitabine) vs. single (zidovudine) nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *HIV Med* 2004; 5(1):11-14.
- 25 Nolan D, Hammond E, Martin A, Taylor L, Herrmann S, McKinnon E et al. Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *AIDS* 2003; 17(9):1329-1338.
- 26 Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000; 14(3):F25-F32.
- 27 Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356(9239):1423-1430.
- 28 Mallal S, John M, Moore C, James I, McKinnon E. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14:1309-1316.
- 29 Domingo P, Sambate MA, Perez A, Ordonez J, Rodriguez J, Vazquez G. Fat distribution and metabolic abnormalities in HIV-infected patients on first combination antiretroviral therapy including stavudine or zidovudine: role of physical activity as a protective factor. *Antivir Ther* 2003; 8(3):223-231.

- 30 Côté HCF, Brumme ZL, Craib KJP, Alexander CS, Wynhoven B, Ting L et al. Changes in Mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002; 346:811-820.
- 31 López S, Garrabou G, Martínez E, Domingo P, Fontdevila J, Gatell JM et al. Mitochondrial studies in adipose tissue of HIV-infected patients without fat redistribution. *Antivir Ther* 2004; 9:L20.
- 32 Mallon PW, Unemori P, Sedwell R, Morey A, Rafferty M, Williams K et al. In Vivo, Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors Alter Expression of Both Mitochondrial and Lipid Metabolism Genes in the Absence of Depletion of Mitochondrial DNA. *J Infect Dis* 2005; 191(10):1686-1696.
- 33 Domingo P, Matias-Guiu X, Pujol RM, Francia E, Lagarda E, Sambeat MA et al. Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy. *AIDS* 1999; 13(16):2261-2267.
- 34 Mynarcik DC, McNurlan MA, Steigbigel RT, Fuhrer J, Gelato MC. Association of severe insulin resistance with both loss of limb fat and elevated serum tumor necrosis factor receptor levels in HIV lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25(4):312-321.
- 35 Ledru E, Christeff N, Patey O, de Truchis P, Melchior JC, Gougeon ML. Alteration of tumor necrosis factor-alpha T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy: contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood* 2000; 95(10):3191-3198.
- 36 Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem* 2000; 275(27):20251-20254.
- 37 Vonkeman HE, ten Napel CH, Oeveren-Dybicz AM, Vermes I. Beta3-adrenergic receptor polymorphism and the antiretroviral therapy-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000; 14(10):1463-1464.
- 38 Nolan D, Moore C, Castley A, Sayer D, Mamotte C, John M et al. Tumour necrosis factor-alpha gene -238G/A promoter polymorphism associated with a more rapid onset of lipodystrophy. *AIDS* 2003; 17(1):121-123.
- 39 Maher B, Alfirevic A, Vilar FJ, Wilkins EG, Park BK, Pirmohamed M. TNF-alpha promoter region gene polymorphisms in HIV-positive patients with lipodystrophy. *AIDS* 2002; 16(15):2013-2018.
- 40 Christeff N, Melchior JC, de Truchis P, Perronne C, Nunez EA, Gougeon ML. Lipodystrophy defined by a clinical score in HIV-infected men on highly active antiretroviral therapy: correlation between dyslipidaemia and steroid hormone alterations. *AIDS* 1999; 13(16):2251-2260.
- 41 Fliers E, Sauerwein HP, Romijn JA, Reiss P, van d, V, Kalsbeek A et al. HIV-associated adipose redistribution syndrome as a selective autonomic neuropathy. *Lancet* 2003; 362(9397):1758-1760.

- 42 Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, Heymsfield S, McCreath H, Osmond D et al. Fat distribution in men with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(2):121-131.
- 43 Gervasoni C, Ridolfo A, Trifiro G, Santambrogio S, Norbiato G, Musico G. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13:465-471.
- 44 Carter VM, Hoy JF, Bailey M, Colman PG, Nyulasi I, Mijch AM. The prevalence of lipodystrophy in an ambulant HIV-infected population: it all depends on the definition. *HIV Med* 2001; 2(3):174-180.
- 45 Carr A, Emery S, Law M, Puls R, Lundgren JD, Powderly WG. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003; 361(9359):726-735.
- 46 Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, Rouviere O, Bruno F, Avellaneda R et al. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS* 2000; 14(1):37-49.
- 47 Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ, Jr. et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001; 15(11):1389-1398.
- 48 Tien PC, Grunfeld C. What is HIV-associated lipodystrophy? Defining fat distribution changes in HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17(1):27-32.
- 49 Santos CP, Felipe YX, Braga PE, Ramos D, Lima RO, Segurado AC. Self-perception of body changes in persons living with HIV/AIDS: prevalence and associated factors. *AIDS* 2005; 19 Suppl 4:S14-S21.
- 50 Galli M, Cozzi-Lepri A, Ridolfo AL, Gervasoni C, Ravasio L, Corsico L et al. Incidence of adipose tissue alterations in first-line antiretroviral therapy: the LipoICoNa Study. *Arch Intern Med* 2002; 162(22):2621-2628.
- 51 Heath KV, Chan KJ, Singer J, O'Shaughnessy MV, Montaner JS, Hogg RS. Incidence of morphological and lipid abnormalities: gender and treatment differentials after initiation of first antiretroviral therapy. *Int J Epidemiol* 2002; 31(5):1016-1020.
- 52 Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA, Perez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001; 357(9256):592-598.
- 53 Rakotoambinina B, Medioni J, Rabian C, Jubault V, Jais JP, Viard JP. Lipodystrophic syndromes and hyperlipidemia in a cohort of HIV-1-infected patients receiving triple combination antiretroviral therapy with a protease inhibitor. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27(5):443-449.
- 54 Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C, Ward DJ, Moorman AC, Wood KC et al. Incidence of and risk factors for lipodystrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32(1):48-56.

- 55 Moyle G, Sutinen J. Managing HIV lipoatrophy. *Lancet* 2004; 363(9407):412-414.
- 56 Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353(9170):2093-2099.
- 57 Galli M, Veglia F, Angarano G, Santambrogio S, Meneghini E, Gritti F et al. Gender differences in antiretroviral drug-related adipose tissue alterations. Women are at higher risk than men and develop particular lipodystrophy patterns. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34(1):58-61.
- 58 Sattler F. Body habitus changes related to lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2003; 36(Suppl 2):S84-S90.
- 59 Lo JC, Mulligan K, Tai VW, Algren H, Schambelan M. Body shape changes in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 19(3):307-308.
- 60 Roth V, Kravcik S, Angel B. Development of cervical fat pads following therapy with HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 1998; 27:65-67.
- 61 Kotler DP, Lopes J, Engelson ES, Wang J, Agin D, Heymsfield SB. Interactions Among Sex, HIV Infection, and Fat Redistribution. *AIDS Read* 2000; 10(10):589-594.
- 62 Mallon PW, Wand H, Law M, Miller J, Cooper DA, Carr A. Buffalo hump seen in HIV-associated lipodystrophy is associated with hyperinsulinemia but not dyslipidemia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(2):156-162.
- 63 FRAM Study Investigators. Fat distribution in women with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42(5):562-571.
- 64 Peyriere H, Mauboussin J, Rouanet I. Report of gynecomastia in five male patients during antiretroviral therapy for HIV infection. *AIDS* 1999; 13:2167-2168.
- 65 Dube M, Fenton M. Lipid Abnormalities. *Clin Infect Dis* 2003; 36(Suppl 2):S79-83.
- 66 Safran S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999; 13(18):2493-2505.
- 67 Rodriguez Vidigal FF, Munoz SA. [Changes in lipid metabolism of patients infected by human immunodeficiency virus. A pathogenic hypothesis]. *Med Clin (Barc)* 2000; 115(4):145-150.
- 68 Henry K, Melroe H, Huebsch J, Hermundson J, Levine C, Swensen L et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998, 351:1328. *Lancet* 1998; 351:1328.
- 69 Sosman J, Klein M, Bellehumeur J. Use of HIV protease inhibitors is associated with endothelial dysfunction. 2nd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV, Toronto 2000. *Antivir Ther* 2000; 5(Suppl 5):16.

- 70 Maggi P, Serio G, Epifani G. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000; 14: 123-8. *AIDS* 2000; 14:123-128.
- 71 Falcó V, Rodriguez D, Ribera E, Martinez E, Miro JM, Domingo P et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002; 34:838-846.
- 72 Tebas P, Powderly W, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14:F63-F67.
- 73 Miller K, Masur H, Jones EC, Joe GO, Rick ME, Kelly GG et al. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults. *Ann Intern Med* 2002; 137:17-25.
- 74 Knobel H, Guelar A, Vallecillo G, Nogués X, Díez A. Osteopenia in HIV-infected patients: is the disease or is it the treatment? *AIDS* 2001; 15:807-808.
- 75 Martinez E, Garcia-Viejo MA, Blanch L, Gatell JM. Lipodystrophy syndrome in patients with HIV infection: quality of life issues. *Drug Saf* 2001; 24(3):157-166.
- 76 Duran S, Saves M, Spire B, Cailleton V, Sobel A, Carrieri P et al. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy. *AIDS* 2001; 15(18):2441-2444.
- 77 Garcia-Viejo MA, Ruiz M, Martinez E. Strategies for treating HIV-related lipodystrophy. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10(8):1443-1456.
- 78 Rankin M, Borah GL. Perceived functional impact of abnormal facial appearance. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111(7):2140-2146.
- 79 Collins E, Wagner C, Walmsley S. Psychosocial impact of the lipodystrophy syndrome in HIV infection. *AIDS Read* 2000; 10(9):546-550.
- 80 Dukers NH, Stolte IG, Albrecht N, Coutinho RA, de Wit JB. The impact of experiencing lipodystrophy on the sexual behaviour and well-being among HIV-infected homosexual men. *AIDS* 2001; 15(6):812-813.
- 81 Blanch J, Rousaud A, Martinez E, De Lazzari E, Milinkovic A, Peri JM et al. Factors associated with severe impact of lipodystrophy on the quality of life of patients infected with HIV-1. *Clin Infect Dis* 2004; 38(10):1464-1470.
- 82 Blanch J, Rousaud A, Martinez E, De Lazzari E, Peri JM, Milinkovic A et al. Impact of lipodystrophy on the quality of life of HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31(4):404-407.
- 83 Stuzin J, Baker T, Gordon H. The relationship of the superficial and deep facial fascias: relevance to rhytidectomy and aging. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89(3):441-449.

- 84 Fontdevila J, Milinkovic A, Martinez E, Yoon TS, Gatell JM, Serra JM. Clinical classification of facial lipoatrophy in HIV-infected patients *Antivir Ther* 2003; 8:L81
- 85 Olivé A, Salavert A, Manriquez M, Clotet B, Moragas A. Parotid lipomatosis in HIV positive patients: a new clinical disorder associated with protease inhibitors. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:749.
- 86 Fontdevila J, Serra-Renom JM, Benito-Ruiz J, Yoon TS, Rubio-Murillo JM. Distintas Formas de presentación de las alteraciones físicas asociadas al Síndrome de Lipodistrofia en pacientes VIH+ y su enfoque terapéutico. Libro de Resúmenes de ponencias Sevilla y Comunicaciones. XV Congreso de la FILACP y XXXIX Congreso de la SECPRE. 7-11 Mayo 2004; Sevilla. p 111-112.
- 87 Pujol RM, Domingo P, Xavier MG, Francia E, Sanbeat MA, Alomar A et al. HIV-1 protease inhibitor-associated partial lipodystrophy: clinicopathologic review of 14 cases. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(2 Pt 1):193-198.
- 88 Lloreta J, Domingo P, Pujol RM, Arroyo JA, Baixeras N, Matias-Guiu X et al. Ultrastructural features of highly active antiretroviral therapy-associated partial lipodystrophy. *Virchows Arch* 2002; 441(6):599-604.
- 89 Mynarcik D, Wei LX, Komaroff E, Ferris R, McNurlan M, Gelato M. Loss of subcutaneous adipose tissue in HIV-associated lipodystrophy is not due to accelerated apoptosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(1):53-56.
- 90 Berenguer J, Pujol T, Tomaselo A, Fontdevila J, Milinkovic A, Martinez E. Computerized tomography findings of facial lipoatrophy in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2003; 8:L62.
- 91 Talmor M, Hoffman LA, LaTrenta GS. Facial atrophy in HIV-related fat redistribution syndrome: anatomic evaluation and surgical reconstruction. *Ann Plast Surg* 2002; 49(1):11-17.
- 92 Stuzin JM, Wagstrom L, Kawamoto HK, Baker TJ, Wolfe SA. The anatomy and clinical applications of the buccal fat pad. *Plast Reconstr Surg* 1990; 85:29-37.
- 93 Jackson IT. Anatomy of the buccal fat pad and its clinical significance. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103:2059-2060.
- 94 Matarasso A. Anatomy of the buccal fat pad and its clinical significance. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103:2061-2063.
- 95 Yang Y, Sitoh YY, Oo TN, Paton NI. Facial fat volume in HIV-infected patients with lipoatrophy. *Antivir Ther* 2005; 10(4):575-581.
- 96 Martinez E, Bianchi L, Garcia-Viejo MA, Bru C, Gatell JM. Sonographic assessment of regional fat in HIV-1-infected people. *Lancet* 2000; 356(9239):1412-1413.
- 97 Padilla S, Gallego JA, Masia M, Gutierrez F. Single-slice computed tomography and anthropometric skinfold analysis for evaluation of facial lipoatrophy in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39(12):1848-1851.

- 98 Benn P, Ruff C, Cartledge J, Sauret V, Copas A, Linney A et al. Overcoming subjectivity in assessing facial lipoatrophy: is there a role for three-dimensional laser scans? *HIV Med* 2003; 4(4):325-331.
- 99 O'Grady K, Antonyshyn O. Facial asymmetry: three-dimensional analysis using laser surface scanning. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104(4):928-937.
- 100 Lafaurie M, Dolivo M, Porcher R, Rudant J, Madelaine I, Molina JM. Treatment of facial lipoatrophy with intradermal injections of poly lactic acid in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(4):393-398.
- 101 Carey D, Wand H, Martin A, Rothwell S, Emery S, Cooper DA et al. Evaluation of ultrasound for assessing facial lipoatrophy in a randomized, placebo-controlled trial. *AIDS* 2005; 19(12):1325-1327.
- 102 Yang Y, Paton NI. Laser scanning as a tool for assessment of HIV-related facial lipoatrophy: evaluation of accuracy and reproducibility. *HIV Med* 2005; 6(5):321-325.
- 103 Moyle GJ, Lysakova L, Brown S, Sibtain N, Healy J, Priest C et al. A randomized open-label study of immediate versus delayed poly lactic acid injections for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection. *HIV Med* 2004; 5(2):82-87.
- 104 Guaraldi G, Orlando G, De Fazio D, De Lorenzi I, Rottino A, De Santis G et al. Comparison of three different interventions for the correction of HIV-associated facial lipoatrophy: a prospective study. *Antivir Ther* 2005; 10(6):753-759.
- 105 Cattelan AM, Bauer U, Trevenzoli M, Sasset L, Campostrini S, Facchin C et al. Use of poly lactic acid implants to correct facial lipoatrophy in human immunodeficiency virus 1-positive individuals receiving combination antiretroviral therapy. *Arch Dermatol* 2006; 142(3):329-334.
- 106 James J, Carruthers A, Carruthers J. HIV-associated facial lipoatrophy. *Dermatol Surg* 2002; 28(11):979-986.
- 107 Muurahainen N, Falutz J, Pettit RD. HIV-associated adipose redistribution syndrome (HARS); overweight patients report less lipodystrophy, more fat accumulation. 39th annual ICAAC, San Francisco, September 1999 (abs 1301)
- 108 Moyle GJ. Bridging a gap: surgical management of HIV-associated lipoatrophy. *AIDS Read* 2004; 14(9):472-475.
- 109 Ruiz L, Negredo E, Domingo P, Paredes R, Francia E, Balague M et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with hiv-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27(3):229-236.
- 110 Negredo E, Ribalta J, Paredes R, Ferre R, Sirera G, Ruiz L et al. Reversal of atherogenic lipoprotein profile in HIV-1 infected patients with lipodystrophy after replacing protease inhibitors by nevirapine. *AIDS* 2002; 16(10):1383-1389.

- 111 Martinez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 349(11):1036-1046.
- 112 Carr A, Workman C, Smith DE, Hoy J, Hudson J, Doong N et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipoatrophy: a randomized trial. *JAMA* 2002; 288(2):207-215.
- 113 Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S et al. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004; 18(7):1029-1036.
- 114 Moyle GJ, Sabin CA, Cartledge J, Johnson M, Wilkins E, Churchill D et al. A randomized comparative trial of tenofovir DF or abacavir as replacement for a thymidine analogue in persons with lipoatrophy. *AIDS* 2006; 20(16):2043-2050.
- 115 McComsey GA, Ward DJ, Hesselthaler SM, Sension MG, Shalit P, Lonergan JT et al. Improvement in lipoatrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. *Clin Infect Dis* 2004; 38(2):263-270.
- 116 Moyle GJ, Baldwin C, Langroudi B, Mandalia S, Gazzard BG. A 48-week, randomized, open-label comparison of three abacavir-based substitution approaches in the management of dyslipidemia and peripheral lipoatrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33(1):22-28.
- 117 Martin A, Smith D, Carr A, Hoy J, Chuah J, Mallal S et al. Progression of lipodystrophy (LD) with continued thymidine analogue usage: long-term follow-up from a randomized clinical trial (the PIILR study). *HIV Clin Trials* 2004; 5(4):192-200.
- 118 Medscape.com. [Página web en Internet. New York: WebMD Health Professional Network; 26 de febrero de 2002 [acceso en diciembre 2004]. Moyle G, Switching therapy to manage lipoatrophy: more evidence of limited benefits. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/429162>
- 119 Bergersen BM, Sandvik L, Ellingsen I, Bruun JN. Lipoatrophic men 44 months after the diagnosis of lipoatrophy are less lipoatrophic but more hypertensive. *HIV Med* 2005; 6(4):260-267.
- 120 Negredo E, Molto J, Burger D, Cote H, Miro O, Ribalta J et al. Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral-experienced patients (NEKA study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(1):47-52.
- 121 Murphy RL, Zhang J, Hafner R. Peripheral and visceral fat changes following a treatment switch to a nontymidine analogue or nucleoside-sparing regimen in patients with peripheral lipoatrophy: 48-week final results of ACTG A5110, a prospective, randomized multicenter clinical trial. Abstract 755. CROI 2006, Denver.

- 122 Carr A, Hudson J, Chuah J, Mallal S, Law M, Hoy J et al. HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled, open-label, multicentre study. *AIDS* 2001; 15(14):1811-1822.
- 123 Haerter G, Manfras BJ, Mueller M, Kern P, Trein A. Regression of lipodystrophy in HIV-infected patients under therapy with the new protease inhibitor atazanavir. *AIDS* 2004; 18(6):952-955.
- 124 Milinkovic A, Martinez E, Vidal S, Blanco JL, Lonca M, Garcia F et al. Impact of structured therapy interruption on body composition of chronically HIV-infected patients: preliminary 1 year results. *Antivir Ther* 2003; 8:L61.
- 125 Moyle G, Lysakova L, Brown S, Barton S. Polylactate (New Fill) injections subjectively and objectively improve appearance and reduce anxiety and depression scores in HIV positive persons with facial lipoatrophy: A randomized, open label, immediate vs. delayed therapy study. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Diego, September 2002 (abstract H-1934).
- 126 Hatano H, Miller KD, Yoder CP, Yanovski JA, Sebring NG, Jones EC et al. Metabolic and anthropometric consequences of interruption of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14(13):1935-1942.
- 127 Behrens G, Schmidt RE. The Lipodystrophy Syndrome. En: Hoffman C, Kamps BH, editores. *HIV Medicine 2003* [monografía en Internet]. París: Flying Publishers; 2003. p. 263-283. Disponible en: <http://www.hivmedicine.com/pdf/hivmedicine2003.pdf>
- 128 Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284(4):472-477.
- 129 Sutinen J. The management of lipoatrophy. Libro de resúmenes del 8th International Congress on Drug Therapy in HIV infection; 2006 Noviembre 12-16; Glasgow, Reino Unido. Victoria Mill: The Gardiner-Caldwell Group Ltd; 2006.
- 130 Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J, Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Halavaara J et al. Rosiglitazone in the treatment of HAART-associated lipodystrophy--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Antivir Ther* 2003; 8(3):199-207.
- 131 Carr A, Workman C, Carey D, Rogers G, Martin A, Baker D et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipoatrophy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363(9407):429-438.
- 132 Slama L, Lanoy E, Valentin M, Bastard JP, Chermak A, Boutekajirt A et al. Effect of Pioglitazone on HIV-1 Related Lipoatrophy: a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial (ANRS 113) with 130 patients. Program and abstracts of 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Denver (Colorado), 2006: abstract 151LB
- 133 Sutinen J. Interventions for managing antiretroviral therapy-associated lipoatrophy. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18(1):25-33.

- 134 Padmanabhan S, Rosenberg AS. Cushing's syndrome induced by megestrol acetate in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998; 27(1):217-218. *Clin Infect Dis* 1998; 27(1):217-218.
- 135 Engelson ES, Glesby MJ, Mendez D, Albu JB, Wang J, Heymsfield SB et al. Effect of recombinant human growth hormone in the treatment of visceral fat accumulation in HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30(4):379-391.
- 136 Mauss S, Wolf E, Jaeger H. Reversal of protease inhibitor-related visceral abdominal fat accumulation with recombinant human growth hormone. *Ann Intern Med* 1999; 131:313-314.
- 137 Wanke C, Gerrior J, Kantaros J, Coakley E, Albrecht M. Recombinant human growth hormone improves the fat redistribution syndrome (lipodystrophy) in patients with HIV. *AIDS* 1999; 13(15):2099-2103.
- 138 Kotler D, Grunfeld C, Muurahainen N, Wanke C, Thompson M, Bock D et al. Low-dose maintenance therapy with recombinant human growth hormone sustains effects of previous r-hGH treatment in HIV+ patients with excess center fat: treatment results at 60 weeks. Program and abstracts of the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco, California. Abstract 80.
- 139 Koutkia P, Canavan B, Breu J, Torriani M, Kissko J, Grinspoon S. Growth hormone-releasing hormone in HIV-infected men with lipodystrophy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(2):210-218.
- 140 Kotler DP, Muurahainen N, Grunfeld C, Wanke C, Thompson M, Saag M et al. Effects of growth hormone on abnormal visceral adipose tissue accumulation and dyslipidemia in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:239-254.
- 141 Oral EA, Simha V, Ruiz E, Andewelt A, Premkumar A, Snell P et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 2002; 346(8):570-578.
- 142 Mallon PW, Miller J, Kovacic JC, Kent-Hughes J, Norris R, Samaras K et al. Effect of pravastatin on body composition and markers of cardiovascular disease in HIV-infected men--a randomized, placebo-controlled study. *AIDS* 2006; 20(7):1003-1010.
- 143 Smith B, Neidig J, Nickel J, Mitchell G, Para M, Fass R. Aerobic exercise: effects on parameters related to fatigue, dyspnea, weight and body composition in HIV-infected adults. *AIDS* 2001; 15:693-701.
- 144 Hadigan C, Jeste S, Anderson EJ, Tsay R, Cyr H, Grinspoon S. Modifiable dietary habits and their relation to metabolic abnormalities in men and women with human immunodeficiency virus infection and fat redistribution. *Clin Infect Dis* 2001; 33:710-717.
- 145 Mauss S, Schmutz G. L-Carnitine in the treatment of HIV-associated lipodystrophy syndrome. *HIV Med* 2001; 2(1):59-60.

- 146 Walker UA, Venhoff N, Koch E, Olschewski M, Schneider J, Setzer B. Uridine abrogates mitochondrial toxicity related to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in HepG2 cells. *Antivir Ther* 2003; 8:463-470.
- 147 Collins S. Uridine supplement reverses thymidine-induced lipoatrophy. *HIV Treat Bull* 2005; 6(1):11-12.
- 148 Sutinen J, Walker UA, Sevastianova K, Hakkinen AM, Ristola M, Yki-Jarvinen H. Uridine supplementation increases subcutaneous fat in patients with HAART-associated lipodystrophy: a randomised, placebo-controlled trial. *Antivir Ther* 2005; 10:L7.
- 149 McComsey GA, O'Riordan M, Setzer B, Lebrecht D, Baron E, Walker UA. Effect of Nucleomax[®] on fat and blood mitochondrial DNA in d4T-treated subjects with clinical lipoatrophy. *Antivir Ther* 2005; 10:L49. *Antivir Ther* 2005; 10:L49.
- 150 Fundación para la Formación e Información sobre Tratamientos en el VIH/SIDA (FIT). Tratamiento de la lipodistrofia asociada a la infección por VIH. Conclusiones de una Reunión Multidisciplinar. Madrid, Febrero 2006.
- 151 Bravo FG, Gurtner G, Siebert JW. Microcirugía estética del contorno facial. XXXVIII Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética; 4-7 Junio 2003, Barcelona (España). Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética 2003.
- 152 Arévalo JM, del Pino V. Nuevas estrategias quirúrgicas para el tratamiento del síndrome lipodistrófico asociado al VIH. En: R. Polo. Manual de Nutrición y Sida. Ed. Nilo Gráfica, S.A. 3ª Edición. Madrid 2002. p. 730-743.
- 153 Vergel N. HIV-related facial wasting-potential reconstructive procedures. En: Facialwasting.org [en Internet]. Diciembre 2004 [acceso el 25 de marzo de 2005]. Disponible en <http://www.facialwasting.org/pages/869165/index.htm>
- 154 Rohrich RJ, Rios JL, Fagien S. Role of new fillers in facial rejuvenation: a cautious outlook. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112(7):1899-1902.
- 155 Klein AW, Elson ML. The history of substances for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2000; 26:1096-1105.
- 156 Olenius M. The first clinical study using a new biodegradable implant for the treatment of lips, wrinkles and folds. *Aesthetic Plast Surg* 1998; 22:97-101.
- 157 Burgess CM, Quiroga RM. Assessment of the safety and efficacy of poly-L-lactic acid for the treatment of HIV-associated facial lipoatrophy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(2):233-239.
- 158 Shafir R, Amr A, Gur E. Long term complications of facial injections with Restylane (injectable hyaluronic acid). *Plast Reconstr Surg* 2000; 106(5):1215-6. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106(5):1215-1216.
- 159 Lemperle G, Rullan PP, Gauthier-Hazan N. Avoiding and treating dermal filler complications. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118(3 Suppl):92S-107S.

- 160 Saylan Z. Facial fillers and their complications. *Aesthetic Surg J* 2003; 23:221-224.
- 161 Broder KW, Cohen SR. An Overview of Permanent and Semipermanent Fillers. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118:7S-14S.
- 162 Rees TD, Ashley FL. Treatment of facial atrophy with liquid silicone. *Am J Surg* 1966; 111(4):531-535.
- 163 Orentreich D, Leone AS. A case of HIV-associated facial lipoatrophy treated with 1000-cs liquid injectable silicone. *Dermatol Surg* 2004; 30(4 Pt 1):548-551.
- 164 Jones DH, Carruthers A, Orentreich D, Brody HJ, Lai MY, Azen S et al. Highly purified 1000-cSt silicone oil for treatment of human immunodeficiency virus-associated facial lipoatrophy: an open pilot trial. *Dermatol Surg* 2004; 30(10):1279-1286.
- 165 Christensen LH, Breiting V, Aasted A, Jorgensen A, Kebuladze I. Long-term effects of polyacrilamide hydrogel (PAAG, Interfall/Contura SA) in human breast tissue. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111:1883-1890.
- 166 Rapaport MJ, Vinnik C, Zarem H. Injectable silicone: cause of facial nodules, cellulitis, ulceration, and migration. *Aesthetic Plast Surg* 1996; 20:267-276.
- 167 Pollack SV. Silicone, fibrel, and collagen implantation for facial lines and wrinkles. *J Dermatol Surg Oncol* 1990; 16:957-961.
- 168 Silvers SL, Eviatar JA, Echavez MI, Pappas AL. Prospective, open-label, 18-month trial of calcium hydroxylapatite (Radiesse) for facial soft-tissue augmentation in patients with human immunodeficiency virus-associated lipoatrophy: one-year durability. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118(3 Suppl):34S-45S.
- 169 Jones D. HIV facial lipoatrophy: causes and treatment options. *Dermatol Surg* 2005; 31(11 Pt 2):1519-1529.
- 170 Saint-Marc T. Effects of poly-lactic acid (New Fill) on Bichat fat pads atrophy in HIV-infected patients under HAART. *European Symposium on Lipodystrophy and VIH infection. Marrakech, 2000. Session 6. Abstract 8.*
- 171 Polo R, Ortiz M, Babe J, Martinez S, Madrigal P, Gonzalez-Munoz M. The effects of poly-lactic acid in the therapy for the lipoatrophy of the face. *Antivir Ther* 2001; 6 Suppl 4:S68
- 172 Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, Laglenne E, Pauchard M, Schoen H et al. Poly-lactic acid implants (New-Fill) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients: results of the open-label study VEGA. *AIDS* 2003; 17(17):2471-2477.
- 173 Higuera C, Adell X, Gonzalez-Mestre V, Negredo E, Clotet B, Delgado E. Evolución en el tiempo de las infiltraciones con ácido poliláctico en pacientes HIV con lipoatrofia facial. Análisis mediante TAC facial. Libro de Resúmenes de ponencias y Comunicaciones. XV Congreso de la FILACP y XXXIX Congreso de la SECPRE. Sevilla 7-11 Mayo 2004. Pág. 110.

- 174 Armand P, Saint-Marc T, Katz P. The effects of polylactic acid (P.L.A) (New-Fill[®]) as therapy for lipoatrophy of the face. 2nd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. Toronto, Canadá ; 13-15 Setiembre 2000. Abstract P94. *Antivir Ther* 2000; 5 Suppl 5:L79
- 175 Mest DR, Humble G. Safety and efficacy of intradermal poly-L-lactic acid (Sculptra[®]) injections in patients with HIV-associated facial lipoatrophy. *Antivir Ther* 2004; 9:L36. Abstract 59. *Antivir Ther* 2004; 9:L36.
- 176 Lafaurie M, Dolivo M, Boulu D, Madelaine I, Molina JM. Treatment of HIV-Associated Lipoatrophy of the face with intradermal injections of polylactic acid. 9th Conference on retroviruses and opportunistic infections, Seattle, February 24-28, 2002; abstract 704-T.
- 177 Pietrzak WS, Sarver DR, Verstynen ML. Bioabsorbable polymer science for the practicing surgeon. *J Craniofac Surg* 1997; 8:87-91.
- 178 Fichtenbaum CJ, Hadigan CM, Kotler DP, Pierone G, Sax PE, Steinhart C et al. Treating morphologic and metabolic complications in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. Disponible en: The Body Pro [en Internet], Febrero 2005 [fecha de acceso 22 de mayo de 2005]. Disponible en <http://www.thebodypro.com/iapac/feb05/complications.html?mb43h>
- 179 Dijkema SJ, van der Lei B, Kibbelaar RE. New-Fill injections may induce late-onset foreign body granulomatous reaction. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115(5):76-78.
- 180 Bergeret-Galley C. Comparison of Resorbable Soft Tissue Fillers. *Aesthetic Surg J* 2004; 24:33-46.
- 181 Ritt MJ, Hillebrand-Haverkort ME, ten Veen JH. Local treatment of facial lipodystrophy in patients receiving HIV protease inhibitor therapy. *Acta Chir Plast* 2001; 43(2):54-56.
- 182 Gooderham M, Solish N. Use of hyaluronic acid for soft tissue augmentation of HIV-associated facial lipodystrophy. *Dermatol Surg* 2005; 31(1):104-108.
- 183 Oyafuso LKM, Serra MS, Troppe BM. Polymethylmethacrylate (PMMA) for facial atrophy treatment: five years follow-up. XV International AIDS Conference. Jul 11-16, 2004; Bangkok, Tailandia. Abstract MoOrB1060.
- 184 Alcalay J, Alcalay R, Gat A, Yorav S. Late-onset granulomatous reaction to Artecoll. *Dermatol Surg* 2003; 29:859-862.
- 185 Protopapa C, Sito G, Caporale D, Cammarota N. Bio-Alcamid in drug-induced lipodystrophy. *J Cosmet Laser Ther* 2003; 5(3-4):226-230.
- 186 Casavantes LC, Gottlieb M. Bioalcamid, a high-volume injectable prosthesis for facial reconstruction in HIV-related lipoatrophy: report on 100 patients. *Antivir Ther* 2004; 9:L37.
- 187 Lafarge CB, Rabineau P. The Polyalkylimide Gel: Experience with Bio-Alcamid[™]. *Semin Cutan Med Surg* 2004; 23:236-240.

- 188 Treacy PJ, Goldberg DJ. Use of a biopolymer polyalkylimide filler for facial lipodystrophy in HIV-positive patients undergoing treatment with antiretroviral drugs. *Dermatol Surg* 2006; 32(6):804-808.
- 189 Guaraldi G, Orlando G. HIV: manuale di gestione della lipodistrofia. Manuale per gli operatori. Roma: Nadir Onlus - HIV Treatment Group, 2005.
- 190 Karim RB, Hage JJ, van Rozelaar L, Lange CA, Raaijmakers J. Complications of polyalkylimide 4% injections (Bio-Alcamid): a report of 18 cases. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006; 59(12):1409-1414.
- 191 Fontdevila J, Martinez E, Casanova J, Guisantes E, Serra-Renom JM, Gatell J. Complications with Bioalcamid® in the aesthetic treatment of lipoatrophy. *Antivir Ther* 2006;11(7):L60. Abstract 100.
- 192 Aquamid® Scientific Dossier. Soeborg, Dinamarca: Contura International A/S; 2004.
- 193 Adell X, Higuera MC, Gonzalez-Mestre V, Negredo E, Clotet B, Rodríguez C. Tratamiento de la lipoatrofia facial en pacientes HIV mediante infiltraciones de gel de poliacrilamida. Libro de Resúmenes de ponencias y Comunicaciones. XV Congreso de la FILACP y XXXIX Congreso de la SECPRE; 7-11 Mayo 2004; Sevilla. p 109.
- 194 Orlando G, Guaraldi G, Pedone A, Spaggiari A, Baccarani A, Borghi V et al. Effectiveness and durability of polyacrylamide hydrogel injections for treating HIV-related facial lipoatrophy. *Antivir Ther* 2005; 10:L29, Abstract 44.
- 195 Carbonnel E, Claudy A. [Correction of facial lipoatrophy with a biodegradable material in HIV-infected patients]. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132(6-7 Pt 1):521-524.
- 196 Carbonnel E, Mole B, Kazatchkine MD, Claudy A. Long-term safety and efficacy of eutrophill for treatment of HIV-associated facial lipoatrophy. *Antivir Ther* 2006; 11:L60.
- 197 Xi TF, Fan CX, Feng XM, Wan ZY, Wang CR, Chou LL. Cytotoxicity and altered c-myc gene expression by medical polyacrylamide hydrogel. *J Biomed Mater Res A* 2006; 78:283-290.
- 198 Amin SP, Marmur ES, Goldberg DJ. Complications from injectable polyacrylamide gel, a new nonbiodegradable soft tissue filler. *Dermatol Surg* 2004; 30:1507-1509.
- 199 Niedzielska I, Paja J, Drugacz J. Late complications after polyacrylamide hydrogel injection into facial soft tissues. *Aesthetic Plast Surg* 2006; 30:377-378.
- 200 Fernandez-Cossío S, Castaño-Oreja MT. Biocompatibility of two novel dermal fillers: histological evaluation of implants of a hyaluronic acid filler and a polyacrylamide filler. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117(6):1789-1796.
- 201 de Bree R, Middelweerd R, Van der Wall I. Severe granulomatous inflammatory response induced by injection of polyacrylamide gel into the facial tissue. *Arch Facial Plast Surg* 2004; 6:204-206.

- 202 Breiting V, Aasted A, Jorgensen A, Opitz P, Rosetzsky A. A study on patients treated with polyacrylamide hydrogel injection for facial corrections. *Aesthetic Plast Surg* 2004; 28:45-53.
- 203 Neavin TS, Jeffords K, Manders E. Use of Radiesse for soft tissue contour restoration for facial lipoatrophy in the HIV-positive patient; Libro de resúmenes del Annual Meeting of the American Society for Aesthetic and Plastic Surgery 2005, 28 Abril - 4 Mayo 2005; New Orleans (Louisiana), USA. Los Alamitos (California): American Society of Aesthetic and Plastic Surgery Inc.; 2005. p. 41-42.
- 204 Jansen DA, Graivier MH. Evaluation of a Calcium Hydroxylapatite-Based Implant (Radiesse) for Facial Soft-Tissue Augmentation. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118(3S):22S-30S.
- 205 del Pino V, Arevalo JM, Moreno S, Dronza F. Successful surgical therapy with polyvinyl gel microspheres of severe facial lipoatrophy: results after one year of follow up. *Antivir Ther* 2001, 6(Suppl 4):38-39
- 206 Hodgkinson DJ. Facial atrophy in HIV-related fat redistribution syndrome: anatomic evaluation and surgical reconstruction. *Ann Plast Surg* 2003; 50(3):328.
- 207 Burres S. Midface volume replacement with a transmaxillary implant. *Aesthetic Plast Surg* 2005; 29(1):1-4.
- 208 Binder WJ, Bloom DC. The use of custom-designed midfacial and submalar implants in the treatment of facial wasting syndrome. *Arch Facial Plast Surg* 2004; 6(6):394-397.
- 209 Mole B. [Lasting treatment of facial HIV and non HIV lipoatrophy through the use of SAM GoreTex malar implants and polyacrylamide hydrogel filler Eutrophill. About 90 consecutive cases]. *Ann Chir Plast Esthet* 2006; 51(2):129-141.
- 210 Brody H. Complications of expanded polytetrafluoroethylene (e-PTFE) facial implant. *Dermatol Surg* 2001; 27:792-794.
- 211 Markey AC, Glogau RG. Autologous fat grafting: comparison of techniques. *Dermatol Surg* 2000; 26:1135-1139.
- 212 Coleman SR. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118(3S):108S-120S.
- 213 Billings E Jr, May JW, Jr. Historical review and present status of free fat graft autotransplantation in plastic and reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg* 1989; 83(2):368-381.
- 214 Sommer B, Sattler G. Current concepts of fat graft survival: histology of aspirated adipose tissue and review of the literature. *Dermatol Surg* 2000; 26(12):1159-1166.
- 215 Neuber F. Fettransplantation. Bericht über die Verhandlungen der Dt Ges f Chir. *Zentralbl Chir* 1893; 22:66.
- 216 Czerny V. Plastischer Ersatz der Brutsdrüse durch ein Lipom. *Zentralbl Chir* 1895; 27:72.

- 217 Lexer E. Freie Fettransplantation. *Dtsch Med Wochenschr* 1910; 36:640.
- 218 Newman J, Ftaiha Z. The biographical history of fat transplant surgery. *Am J Cosmet Surg* 1987; 4:85-87.
- 219 Peer LA. Loss of weight and volume in human fat grafts. *Plast Reconstr Surg* 1950; 5:217-230.
- 220 Peer L. The neglected free fat graft. *Plast Reconstr Surg* 1956; 18(4):233-250.
- 221 Saunders MC, Seller JT, Dunsker SB, Mayfield FH. Survival of autologous fat grafting in humans and in mice. *Connect Tiss Res* 1981; 8(2):85-91.
- 222 Illouz YG. The fat cell "graft", a new technique to fill depressions. *Plast Reconstr Surg* 1986; 78:122-123.
- 223 Smahel J. Adipose tissue in plastic surgery. *Ann Plast Surg* 1986; 16(5):444-453.
- 224 Ellenbogen R. Free autogenous pearl fat grafts in the face: a preliminary report of a rediscovered technique. *Ann Plast Surg* 1986; 16:179-194.
- 225 Chajchir A, Benzaquen I. Liposuction fat grafts in face wrinkles and hemifacial atrophy. *Aesthetic Plast Surg* 1986; 10(2):115-117.
- 226 Chajchir A, Benzaquen I. Fat-grafting injection for soft-tissue augmentation. *Plast Reconstr Surg* 1989; 84(6):921-934.
- 227 Vila-Rovira R, Serra-Renom JM. Liposucción en cirugía plástica y estética. Barcelona: Salvat Editores; 1987. p 153-8.
- 228 Klein JA. The tumescent technique for liposuction surgery. *Am J Cosmet Surg* 1987; 4:236-267.
- 229 Klein JA. Tumescent technique for local anesthesia improves safety in large-volume liposuction. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92(6):1085-1097.
- 230 Klein JA. Tumescent technique chronicles. *Dermatol Surg* 1995; 21:449-457.
- 231 Ersek RA. Transplantation of purified autologous fat: a 3-years follow up is disappointing. *Plast Reconstr Surg* 1991; 89:219-221.
- 232 Asken S. Perils and pearls of liposuction. *Dermatol Surg* 1990; 8:415-419.
- 233 Fagrell D, Eneström S, Berggeren A, Kniola B. Fat cylinder transplantation: an experimental comparative study of three different kinds of fat transplants. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98(1):90-96.
- 234 Rieck B, Schlaak S. Measurements in vivo of the survival rate in autologous adipocyte transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111(7):2315-2323.
- 235 Nguyen A, Pasyk KA, Bouvier TN, Hassett CA, Argenta LC. Comparative study of survival of autologous adipose tissue taken and transplanted by different techniques. *Plast Reconstr Surg* 1990; 85(3):378-386.

- 236 Kaminer MS, Omura NE. Autologous fat transplantation. *Arch Dermatol* 2001; 137:812-814.
- 237 Pu LLQ, Cui X, Fink BF, Cibull ML, Gao D. The viability of fatty tissues within adipose aspirates after conventional liposuction. A comprehensive study. *Ann Plast Surg* 2005; 54:288-292.
- 238 Novaes F, dos Reis N, Baroudi R. Counting method of live fat cells used in liposuction procedures. *Aesth Plast Surg* 1998; 22:12-15.
- 239 Har-Shai Y, Lindenbaum E, Gamliel-Lazarovich AM, Beach D, Hirshowitz B. An integrated approach for increasing the survival of autologous fat grafts in the treatment of contour defects. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104(4):945-954.
- 240 Rohrich RJ, Morales DE, Krueger JE, Ansari M, Ochoa O, Robinson J et al. Comparative lipoplasty analysis of in vivo-treated adipose tissue. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105:2152-2158.
- 241 MacRae JW, Tholpady SS, Katz AJ, Gampper TG, Drake DB, Ogle RC et al. Human adipocyte viability testing: a new assay. *Aesthetic Surg J* 2003; 23(4):265-269.
- 242 Shiffman MA, Mirrafati S. Fat transfer techniques: the effect of harvest and transfer methods on adipocyte viability and review of the literature. *Dermatol Surg* 2001; 27(9):819-826.
- 243 Boschert MT, Beckert BW, Puckett CL, Concannon MJ. Analysis of lipocyte viability after liposuction. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109(2):761-765.
- 244 Kononas TC, Bucky LP, Hurley C, May JW, Jr. The fate of suctioned and surgically removed fat after reimplantation for soft-tissue augmentation: a volumetric and histologic study in the rabbit. *Plast Reconstr Surg* 1993; 91(5):763-768.
- 245 Guerrerosantos J, Gonzalez-Mendoza A, Masmela Y, Gonzalez MA, Deos M, Diaz P. Long-term survival of free fat grafts in muscle: an experimental study in rats. *Aesthetic Plast Surg* 1996; 20:403-408.
- 246 Nishimura T, Hashimoto H, Nakanishi I, Furukawa M. Microvascular angiogenesis and apoptosis in the survival of free fat grafts. *Laryngoscope* 2000; 110(8):1333-1338.
- 247 Baran CN, Çelebiođlu S, ²ensöz Ö, Ulusoy G, Civelek B, Ortak T. The behavior of fat grafts in recipient areas with enhanced vascularity. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109(5):1646-1651.
- 248 Aygit AC, Sarikaya A, Doganay L, Top H, Cakir B, Firat MF. The fate of intramuscularly injected fat autografts: an experimental study in rabbits. *Aesthetic Plast Surg* 2004; 28:334-339.
- 249 Gormley DE, Eremia S. Quantitative assessment of augmentation therapy. *J Dermatol Surg Oncol* 1990; 16(12):1147-1151.

- 250 Hörl HW, Feller AM, Biemer E. Technique for liposuction fat reimplantation and long-term volume evaluation by magnetic resonance imaging. *Ann Plast Surg* 1991; 26:248-258.
- 251 Carpaneda CA, Ribeiro MT. Study of the histologic alterations and availability of the adipose grafts in humans. *Aesthetic Plast Surg* 1993; 17:43-47.
- 252 Niechajev I, Sevcuk O. Long-term results of fat transplantation: clinical and histologic studies. *Plast Reconstr Surg* 1994; 94(3):496-506.
- 253 Jauffret JL, Champsaur P, Robaglia-Schlupp A. Plaidoyer en faveur de la greffe adipocytaire dans la techniques de S.R. Coleman. *Ann Chir Plast Esthét* 2001; 46:31-38.
- 254 Sadick NS, Hudgins LC. Fatty acid analysis of transplanted adipose tissue. *Arch Dermatol* 2001; 137:723-727.
- 255 von Heimburg D, Pallua N. Two-year histological outcome of facial lipofilling. *Ann Plast Surg* 2001; 46:644-646.
- 256 Serna-Cuellar E, Sanatamaría-Solis L, Martin-Lopez R. Autologous fat graft in paediatric age: volumetric analysis on the face. *Pediatrics* 2003; 23(5):192-199.
- 257 Coleman SR. Facial recontouring with lipostructure. *Clin Plast Surg* 1997; 24(2):347-367.
- 258 Coleman SR. Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations. *Aesthetic Plast Surg* 1995; 19:421-425.
- 259 Guerrerosantos J, Haidar F, Paillet JC. Aesthetic facial contour augmentation with microlipofilling. *Aesthetic Surg J* 2003; 23:239-247.
- 260 Ersek RA, Chang P, Salisbury MA. Lipo layering of autologous fat : an improved technique with promising results. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101(3):820-826.
- 261 Ramon Y, Shoshani O, Peled IJ, Gilhar A, Carmi N, Fodor L et al. Enhancing the take of injected adipose tissue by a simple method for concentrating fat cells. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115(1):197-201.
- 262 Erol OO. Facial autologous soft-tissue contouring by adjunction of tissue cocktail injection (micrograft and minigraft mixture of dermis, fascia, and fat). *Plast Reconstr Surg* 2000; 106(6):1375-1387.
- 263 Strauch B, Baum T, Robbins N. Treatment of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy with dermafat graft transfer to the malar area. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113(1):363-370.
- 264 Hurwitz PJ, Sarel R. Facial reconstruction in partial lipodystrophy. *Ann Plast Surg* 1982; 8(3):253-257.
- 265 Cortese A, Savastano G, Felicetta L. Free fat transplantation for facial tissue augmentation. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58(2):164-169.

- 266 Levan P, Girard PM, Rozenbaum W, Mimoun M. Plastic Surgery: facial recontouring in lipodystrophic HIV-infected patients under HAART: our experience. European symposium on lipodystrophy and HIV infection. Marrakech, Marruecos, 2000. Abstract 6.
- 267 Levan P, Nguyen TH, Lallemand F, Mazetier L, Mimoun M, Rozenbaum W et al. Correction of facial lipoatrophy in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy by injection of autologous fatty tissue. *AIDS* 2002; 16(14):1985-1987.
- 268 Serra-Renom JM, Fontdevila J. Treatment of facial fat atrophy related to treatment with protease inhibitors by autologous fat injection in patients with human immunodeficiency virus infection. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114(2):551-555.
- 269 Rovati L, Donati V, Gonfalonieri PL, Gervasoni C, Galli M, Bozzetti A. Coleman's lipostructure technique for correction of HIV related lipodystrophy. Libro de Resúmenes del 3rd European Workshop on Lipodystrophy and Metabolic Disorders. Marbella, 25-27 Abril 2002. Pàg. 18.
- 270 Caye N, Le Fourn B, Pannier M. [Surgical treatment of facial lipoatrophy]. *Ann Chir Plast Esthet* 2003; 48(1):2-12.
- 271 Fontdevila J, Milinkovic A, Martinez E, Yoon TS, Gatell JM, Serra JM. Treatment of facial lipoatrophy by injection of autologous adipose tissue. *Antivir Ther* 2003; 8:L76.
- 272 Guaraldi G, Orlando G, De Fazio D, Vigo M, De Lorenzi I, Rottino A et al. Autologous fat transfer for the treatment of HIV-related face lipoatrophy: a long follow up experience. *Antivir Ther* 2004; 9(6):L50. Abstract 87.
- 273 Guaraldi G, Orlando G, De Fazio, Callegari M, De Santis G, Pedone A et al. Prospective, partially randomized, 24-week study to compare the efficacy and durability of different surgical techniques and interventions for the treatment of HIV-related facial lipoatrophy. *Antivir Ther* 2004; 9(6):L9.
- 274 Burnouf M, Buffet M, Schwarzingler M, Roman P, Bui P, Prevot M et al. Evaluation of Coleman lipostructure for treatment of facial lipoatrophy in patients with human immunodeficiency virus and parameters associated with the efficiency of this technique. *Arch Dermatol* 2005; 141(10):1220-1224.
- 275 Schouten JT. Ask Dr. Jeff: Surgery to Correct Body-Shape Changes. En: STEPPerspective Volumen 02, Numero 2, Otoño 2002. Seattle: Seattle Treatment Education Project. [en Internet] [acceso 21diciembre de 2004]. Disponible en <http://www.thebody.com/step/fall02/jeff.html>
- 276 Katlama C, Aubron-Olivier C, Valantin MA, Costagliola D, Laglenne E, Katz P. The VEGA study. Preliminary study report. París: The Centre for Research and Study into Tropical Pathology and AIDS; 2002.
- 277 Moyle G. Forum on lipodystrophy and wasting.[En internet] [Del 9 de septiembre de 2003 al 16 de abril de 2004]. Disponible en: <http://www.thebody.com/Forums/AIDS/Lipodystrophy/Archive/Facial/Q150249.html>

- <http://www.thebody.com/Forums/AIDS/Lipodystrophy/Archive/Facial/Q153299.html>
- <http://www.thebody.com/Forums/AIDS/Lipodystrophy/Archive/Facial/Q153537.html>
- <http://www.thebody.com/Forums/AIDS/Lipodystrophy/Archive/Facial/Q156217.html>
- 278 Moyle GJ, Brown S, Lysakova L, Barton SE. Long-term safety and efficacy of poly-L-lactic acid in the treatment of HIV-related facial lipoatrophy. *HIV Med* 2006; 7(3):181-185.
- 279 Ponce-de-Leon S, Iglesias M, Ceballos J, Ostrosky-Zeichner L. Liposuction for protease-inhibitor-associated lipodystrophy. *Lancet* 1999; 353(9160):1244.
- 280 Dewese J, Delaney A, Klein D, Horberg M. Surgical Treatment of HIV Lipohypertrophy of Head and Neck. 10th Conference on retroviruses and opportunistic infections. Boston 2003. Abstract 721.
- 281 McKinney P, Pandya S. Use of the pubic fat as a graft for eyelid defects. *Aesthetic Plast Surg* 1994; 18(4):383-385.
- 282 Fournier PF. Fat grafting: my technique. *Dermatol Surg* 2000; 26:1117-1128.
- 283 Benn P, Sauret V, Cartledge J, Ruff C, Sabin CA, Moyle G et al. Improvements in facial lipoatrophy at 48 weeks following substitution of a thymidine analogue with tenofovir (TDF) or abacavir (ABC): a randomized, open-label study in people with lipoatrophy and virological suppression on HAART. Program and abstracts of the 7th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV. November 13-16, 2005; Dublin, Ireland. *Antivir Ther* 2005; 10:L7.[Abstract 8]
- 284 Guaraldi G, Orlando G, De Fazio D, Rottino A, Grisotti A, Blini M et al. Autologous fat transfer for the treatment of HIV-related face lipoatrophy: 1-year follow-up. *Antivir Ther* 2005; 10:L30. Abstract 46.
- 285 Guaraldi G, De Fazio D, Orlando G, Murri R, Wu A, Guaraldi P et al. Facial lipohypertrophy in HIV-infected subjects who underwent autologous fat tissue transplantation. *Clin Infect Dis* 2005; 40(2):e13-e15.
- 286 Hadigan C, Miller K, Corcoran C, Anderson E, Basgoz N, Grinspoon S. Fasting hyperinsulinemia and changes in regional body composition in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(6):1932-1937.
- 287 Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, Rietschel P, Piecuch S, Basgoz N et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001; 32(1):130-139.
- 288 Orlando G, Guaraldi G, Cavuto S, Borghi V, Nardini G, Beghetto B et al. Efficacy and safety of medical and surgical interventions for treating HIV-related lipodystrophy in women. *Antivir Ther* 2005; 10:L28, Abstract 43.

- 289 Saves M, Raffi F, Capeau J, Rozenbaum W, Ragnaud JM, Perronne C et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 34(10):1396-1405.
- 290 Jacobson DL, Knox T, Spiegelman D, Skinner S, Gorbach S, Wanke C. Prevalence of, evolution of, and risk factors for fat atrophy and fat deposition in a cohort of HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis* 2005; 40(12):1837-1845.
- 291 Hansen AB, Lindegaard B, Obel N, Andersen O, Nielsen H, Gerstoft J. Pronounced lipoatrophy in HIV-infected men receiving HAART for more than 6 years compared with the background population. *HIV Med* 2006; 7(1):38-45.
- 292 Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio MA et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS* 2003; 17(8):1179-1193.
- 293 Shlay JC, Visnegarwala F, Bartsch G, Wang J, Peng G, El Sadr WM et al. Body composition and metabolic changes in antiretroviral-naive patients randomized to didanosine and stavudine vs. abacavir and lamivudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(2):147-155.
- 294 Hardie S, Hancock P, Rodway P, Penton-Voak I, Carson D, Wright L. The enigma of facial asymmetry: is there a gender-specific pattern of facedness?. *Laterality* 2005; 10(4):295-304.
- 295 Zaidel DW, Aarde SM, Baig K. Appearance of symmetry, beauty, and health in human faces. *Brain Cogn* 2005; 57(3):261-263.
- 296 Coleman SR. Basic structural fat grafting. American Society of Aesthetic Plastic Surgery and Aesthetic Surgery Educational and Research Foundation. 2005 April 8 - May 4; New Orleans, LA, USA. Los Alamitos, CA: American Society of Aesthetic Plastic Surgery and Aesthetic Surgery Educational and Research Foundation; 2005.
- 297 Satiroglu F, Arun T, Isik F. Comparative data on facial morphology and muscle thickness using ultrasonography. *Eur J Orthod* 2005; 27:562-567.
- 298 Wolfort FG, Cetrulo CL, Jr., Nevarre DR. Suction-assisted lipectomy for lipodystrophy syndromes attributed to HIV-protease inhibitor use. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104(6):1814-1820.
- 299 Alster T, West TB. Human-derived and new synthetic injectable materials for soft-tissue augmentation: current status and role in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(7):2515-2525.
- 300 Foschi D, Corsi F, Asti E, Colombo C, Di Matteo A. Lipodistrofie associate all'infezione da HIV-1: Trattamento chirurgico. En Libro de resúmenes del 2º Workshop Nazionale di Reazioni avverse da terapia antiretrovirale, p40-47. Milano, 27-29 Enero 2005.
- 301 Lemperle G, Morhenn V, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesthetic Plast Surg* 2003; 27:354-366.

- 302 Christensen LH, Breiting V, Janssen M, Vuust J, Hodgall E. Adverse Reactions to Injectable Soft Tissue Permanent Fillers. *Aesthetic Plast Surg* 2005; 29:34-48.
- 303 Lam SM, Azizzadeh B, Graivier M. Injectable poly-L-lactic acid (Sculptra): technical considerations in soft-tissue contouring. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118(3 Suppl):55S-63S.
- 304 Casavantes LC, Gottlieb M. Bioalcamid, a high-volume injectable prosthesis for facial reconstruction in HIV-related lipoatrophy: report on 100 patients. *Antivir Ther* 2004; 9:L37.
- 305 Markey AC, Glogau RG. Autologous fat grafting: comparison of techniques. *Dermatol Surg* 2000; 26:1135-1139.
- 306 Barton SE, Engelhard P, Conant M. Poly-L-lactic acid for treating HIV-associated facial lipoatrophy: a review of the clinical studies. *Int J STD AIDS* 2006; 17(7):429-435.
- 307 Wilkinson TS. The problem of excessive grafting of fat in the face. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108(6):1823-1824.
- 308 Miller JJ, Popp JC. Fat hypertrophy after autologous fat transfer. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2002; 18(3):228-231.
- 309 Latoni JD, Marshall DM, Wolfe SA. Overgrowth of fat autotransplanted for correction of localized steroid-induced atrophy. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106(7):1566-1569.
- 310 Guaraldi G, Orlando G, De Fazio D, Grisotti A, Borghi V, Nardini G et al. Long-term follow-up of graft hypertrophy after autologous fat transfer for HIV-related face lipoatrophy (hamster syndrome 1 year later). *Antivir Ther* 2004; 9(6):L52. Abstract 90.
- 311 Lemperle G. What happens to free fat grafts after 20 years in patients who gain weight? *Plast Reconstr Surg* 2005; 116:2035-2036.
- 312 Teimourian B. Blindness following fat injections. *Plast Reconstr Surg* 1988; 82(2):361.
- 313 Feinendegen DL, Baumgartner RW, Vuadens P, Schroth G, Mattle HP, Regli F et al. Autologous fat injection for soft tissue augmentation in the face: a safe procedure?. *Aesthetic Plast Surg* 1998; 22:163-167.
- 314 Canadian AIDS Treatment Information Exchange. *Treatmentupdate* 2004; 16(7):1-11.
- 315 Martin A, Mallon PW. Therapeutic approaches to combating lipoatrophy: do they work? *J Antimicrob Chemother* 2005.