

# DOCUMENT DE TREBALL PER AL TRACTAMENT DE L'ATRÒFIA FACIAL EN PACIENTS VIH POSITIUS

**Autors:** Esteban Martínez,<sup>1</sup> Joan Fontdevila,<sup>1</sup> Jordi Blanch,<sup>1</sup> Francesc Vidal,<sup>2</sup> Enric Pedrol,<sup>3</sup> Pere Domingo,<sup>4</sup> Esteve Ribera,<sup>5</sup> Vicente González Mestre,<sup>6</sup> Carmen Higuera Suñé,<sup>6</sup> Eugenia Negrodo,<sup>6</sup> Carmina Fumaz,<sup>6</sup> Albert Giménez,<sup>7</sup> Elisabeth Buira.<sup>7</sup>

*Hospital Clínic,<sup>1</sup> Hospital Joan XXIII,<sup>2</sup> Hospital de Granollers,<sup>3</sup> Hospital de Sant Pau,<sup>4</sup> Hospital Vall d'Hebron,<sup>5</sup> Hospital Germans Trias i Pujol,<sup>6</sup> Departament de Salut.<sup>7</sup>*

**Col·laboradors:**

Carlos del Cacho García  
Societat Catalana de Cirurgia Plàstica Reparadora i Estètica

Emilia Sánchez  
Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques

M. del Carmen Abad  
Subdirectora general de Productes Sanitaris  
Agència Espanyola del Medicament  
Ministeri de Sanitat i Consum

Aquest document ha estat elaborat pel Programa de Prevenció i Assistència de la Sida. Direcció General de Salut Pública. Departament de Salut.

## **RESUM**

### **OBJECTIU**

Consensuar una classificació que permeti avaluar el grau de lipoatròfia facial (LAF) que pateixen alguns pacients sotmesos a tractament antiretroviral de gran activitat (TARGA) i avaluar l'eficàcia i el cost econòmic dels possibles tractaments actuals per tal d'utilitzar amb finalitat reparadora els tractaments més eficients en els pacients amb grau avançat de LAF.

### **MÈTODE**

Discussió i elaboració d'uns criteris objectius basats en l'observació immediata del pacient a la mateixa consulta mitjançant paràmetres anatòmics, sense necessitat d'utilitzar aparells o exploracions complementàries, que ens permetin valorar el grau d'afectació de la LAF en cada cas. Analitzar l'evidència científica mitjançant la revisió bibliogràfica de les diferents tècniques quirúrgiques i no quirúrgiques en el tractament dels graus d'afectació més greus.

### **CONCLUSIONS**

És possible classificar la LAF amb una finalitat reparadora, mitjançant criteris clínics senzills. Existeixen estratègies mèdiques i quirúrgiques per millorar la LAF. L'ús de fàrmacs antiretrovirals amb menys risc de lipoatròfia s'ha de considerar en tots els pacients que presenten aquest efecte secundari. La utilització de greix autòleg o material protèsic de farciment (material sintètic) dependrà del grau de LAF, de la disponibilitat de greix autòleg, així com de les característiques del malalt.

## ÍNDEX

Pròleg

### 1. INTRODUCCIÓ

### 2. DEFINICIÓ I IMPLICACIONS DE LA LIPODISTRÒFIA

### 3. MÈTODES PER MESURAR LA LIPODISTRÒFIA EN GENERAL I LA LIPOATRÒFIA FACIAL EN PARTICULAR

### 4. MÈTODE BASAT EN PARÀMETRES ANATÒMICS PER AL MESURAMENT I LA CLASSIFICACIÓ DE LA LIPOATRÒFIA FACIAL

### 5. TERÀPIES NO INVASIVES PER AL TRACTAMENT DE LA LIPODISTRÒFIA

### 6. TERÀPIES INVASIVES PER AL TRACTAMENT DE L'ATRÒFIA FACIAL

### 7. ASPECTES GENERALS DELS MATERIALS DE FARCIMENT

7.1. Materials de farciment sintètics

7.2. Teixit adipós

### 8. MATERIALS SINTÈTICS QUE S'UTILITZEN COM A MATERIAL DE FARCIMENT EN L'ATRÒFIA FACIAL

8.1 Anàlisi dels materials sintètics

8.2 Efectes secundaris dels materials sintètics

### 9. EL TEIXIT ADIPÓS COM A MATERIAL DE FARCIMENT

9.1 Dades sobre l'eficàcia dels empelts de teixit adipós en pacients VIH+.

9.2. Dades que no afavoreixen l'ús dels empelts de teixit adipós en pacients VIH+

### 10. VALORACIÓ DELS CRITERIS PER A L'ABORDATGE QUIRÚRGIC DE LA LIPOATRÒFIA FACIAL.

10.1. Criteris d'inclusió per a al tractaments quirúrgic de la lipoatròfia facial

10.2. Criteris d'exclusió per a al tractaments quirúrgic de la lipoatròfia facial

### 11. PROPOSTA PER L'ELECCIÓ DEL MATERIAL DE FARCIMENT

11.1. Amb empelts de teixit adipós autòleg

11.2. Amb material sintètic

### 12. PROPOSTA D'IMPLEMENTACIÓ DEL TRACTAMENT DE LA LIPOATRÒFIA FACIAL EN PACIENTS VIH POSITIUS.

12.1 Indicació del material.

12.2 Circuit i centres que inicialment donarien aquesta prestació.

12.3. Requisits dels centres que ofereixin aquesta prestació.

12.4 Previsió del nombre de tractaments.

12.5 Despeses generades.

12.6 Avaluació i recerca de la nova prestació.

### 13. CONCLUSIONS

### 14. REFERÈNCIES

## **Pròleg**

En l'actualitat, l'aspecte físic és de vital importància per a les persones. Entre els efectes secundaris de la medicació antiretroviral en els pacients VIH+ hi ha la lipoatròfia facial, la qual, a més de donar un aspecte inestètic a la cara, és un estigma que delata la malaltia.

Des de fa temps s'està buscant una solució a aquest problema. Es disposa actualment de medicació amb menor efecte lipoatrofiant, però encara no s'ha trobat un fàrmac que no provoqui aquest efecte secundari absolutament.

Les solucions proposades pels cirurgians plàstics s'han dirigit al farciment de la zona facial deprimida.

En aquest document es proposa un protocol de farciments utilitzables i s'estudia, de forma especial, el farciment amb greix autòleg, que és el farciment més fisiològic; si se'n controlen les complicacions i la reabsorció amb el temps, s'obtenen resultats molt esperançadors.

Aquest estudi s'emmarca preferentment en els propòsits generals de la cirurgia plàstica en la qual, es valora la salut no sols com l'absència de malaltia sinó també com la consecució del benestar psíquic.

Dr. Carlos del Cacho García  
President de la Societat Catalana de Cirurgia Plàstica Reparadora i Estètica

## **1. INTRODUCCIÓ**

Entre els efectes secundaris que han aparegut en els darrers anys en els pacients amb tractament antiretroviral hi ha els relacionats amb el metabolisme, com la dislipèmia, la resistència a la insulina i l'anomalia en la distribució del greix corporal, que consisteix en una disminució generalitzada del greix subcutani en ocasions acompanyada d'una acumulació de greix abdominal, pectoral o dorsocervical. Aquesta redistribució del greix comporta l'anomenada lipoatròfia (LA) o pèrdua de greix que pot afectar diverses parts del cos com ara les cames, les natges o els malucs i la cara.

L'afectació de la pèrdua de greix a la cara rep el nom de lipoatròfia facial i, tot i que no compromet la vida del pacient, té una especial rellevància per ser un dels efectes secundaris que més estigmatitza.

Aquest efecte secundari pot interferir en diverses àrees de la vida de la persona que el pateix, sobretot a nivell personal en la relació amb els altres i amb ella mateixa. Tot plegat afavoreix en ocasions l'aparició de quadres depressius i pot arribar a fer disminuir la seva confiança en el tractament per controlar la infecció pel VIH. Això, de vegades, també pot provocar que la persona afectada es replantegi el fet de continuar prenent els medicaments correctament i dificultar un bon compliment del tractament antiretroviral, la qual cosa comportaria una falta de resposta al tractament i l'aparició de resistències.

Tal com s'explica en aquest document, no es pot atribuir a una causa única l'aparició de l'esmentat efecte secundari, però sí que s'intenten valorar totes aquelles causes que hi poden contribuir i, al mateix temps, incorporar una classificació en tres graus que de forma objectiva permeti ser incorporada com a eina de treball en l'avaluació dels pacients amb lipoatròfia facial amb la finalitat de poder prendre decisions sobre la seva correcció quirúrgica.

Segons una estimació feta pels autors d'aquest document, a Catalunya el percentatge aproximat de persones que pateixen lipoatròfia facial podria arribar a ser d'un 50% dels pacients que segueixen tractament amb antiretrovirals, dels quals en un 35% es consideraria necessari l'abordatge terapèutic amb tècniques quirúrgiques.

Amb la voluntat de donar resposta a una situació que no té únicament repercussions a nivell individual sinó també de salut pública, la Direcció General de Salut Pública del Departament de Salut ha elaborat aquest document de consens amb la col·laboració d'un equip d'experts per poder oferir un tractament quirúrgic que sigui considerat una prestació sanitària més dins de les que ja s'ofereixen a les persones afectades pel VIH.

## **2. DEFINICÓ I IMPLICACIONS DE LA LIPODISTRÒFIA**

No existeix en l'actualitat una definició validada i objectiva de les alteracions de la distribució del greix corporal. Durant anys s'ha discutit si la lipodistròfia associada al tractament antiretroviral inclou una única síndrome com a resultat d'un sol mecanisme etiopatogènic o si es tracta de diversos síndromes amb mecanismes etiopatogènics diferents. La majoria d'autors accepten que les manifestacions observades tenen diferents etiopatogènies i es tracta, per tant, de síndromes diferents.<sup>1</sup> A causa de la seva vaguetat, el terme lipodistròfia ha estat substituït per termes més concrets i descriptius de lipoatròfia (pèrdua de greix) i trastorns mixtos (si es combinen pèrdua i guany de greix). La redistribució del greix es visible en forma d'atròfia del greix de les extremitats, les natges i la cara, i/o d'acumulació central de greix amb adipositat visceral, augment de volum de les mames, augment del perímetre del coll, acumulació de greix dorsocervical ('gepa de búfal') i lipomes. En pacients que desenvolupen lipodistròfia clínicament palesa, la pèrdua de teixit adipós perifèric o subcutani per tot el cos s'ha estimat en 0,13 kg de greix corporal total al mes.<sup>2</sup> D'altra banda, els trastorns del greix corporal s'han separat de la vessant metabòlica (hiperlipidèmia, resistència a la insulina) inclosa en la definició inicial de la síndrome de lipoatròfia, tot i que els uns i els altres solen associar-se amb freqüència.

El diagnòstic clínic és clar en els casos obvis, però és difícil en els casos que estan a l'inici del desenvolupament. La dificultat d'identificar el fenotip de la lipodistròfia dels pacients infectats pel VIH i sotmesos a tractament antiretroviral té a veure, per una banda, amb les grans variacions que presenta el dipòsit de greix en la població general i, per l'altra, perquè no s'han detectat trets físics, ni metabòlics característics de la lipodistròfia associada a la infecció pel VIH i el tractament antiretroviral. És comprensible que aquesta confusió en la definició de síndrome de lipodistròfia dificulti més el diagnòstic i el coneixement de la seva epidemiologia.

S'han proposat algunes definicions de lipodistròfia. La més freqüent ha estat la que té en compte l'opinió dels metges i dels pacients i que curiosament, tot i les seves limitacions, no ha estat superada per altres més complexes i més difícils d'aplicar que han aparegut posteriorment. Altres s'han extret de grups escassos de pacients, majoritàriament homes.<sup>3</sup> L'estudi FRAM (*Fat Redistribution and Metabolic Alterations*) va intentar arribar a una definició fent una comparació amb la població general, a través de les diferències en la distribució del greix entre les persones infectades i no infectades pel VIH, però sense proposar un diagnòstic específic.<sup>4</sup> Una definició pràctica de lipodistròfia en pacients adults infectats pel VIH elaborada a partir de dades clíniques, metabòliques i de la composició corporal s'assembla més a la definició buscada, però continua tenint moltes limitacions i resulta difícil d'utilitzar.<sup>5</sup>

No es fa difícil imaginar que una malaltia que altera de forma tan dramàtica la imatge corporal tingui repercussions extraordinàries sobre la vida personal, laboral i social de qui la pateix. La por de desenvolupar lipodistròfia porta a molts pacients a negar-se a iniciar tractament antiretroviral o a suspendre'l després d'iniciar-lo. Alguns estudis recents han intentat demostrar amb dades la realitat de les repercussions psicològiques i socials de la lipodistròfia associada al tractament antiretroviral.<sup>6,7</sup> La descripció de la síndrome de lipodistròfia i la constatació de les seves repercussions han portat a la recomanació de retardar l'inici del tractament antiretroviral en tot el món i han introduït canvis en els patrons de prescripció. Per aquest motiu, es va avaluar la utilitat de les interrupcions controlades de tractament, de les anomenades 'vacances' terapèutiques i dels tractaments intermitents. Més encara, també es van modificar les pautes de tractament que s'estaven fent servir en un intent d'evitar els medicaments responsables. Durant el temps en què es va atribuir la responsabilitat als inhibidors de la proteasa es van assajar pautes lliures d'inhibidors de la proteasa i quan es va pensar que els responsables eren determinats anàlegs de nucleòsids es van intentar pautes lliures d'aquests fàrmacs. Els assajos clínics amb fàrmacs nous inclouen, entre els paràmetres d'avaluació, el risc de desenvolupar lipodistròfia.

### **3. MÈTODES PER MESURAR LA LIPODISTRÒFIA EN GENERAL I LA LIPOATRÒFIA FACIAL EN PARTICULAR**

La falta d'una definició concreta i precisa és responsable en gran part del fet que la lipodistròfia associada a la infecció pel VIH sigui difícil de mesurar. Les tècniques per mesurar el greix corporal són: bioimpedanciometria (BIA), antropometria, densitometria radiològica de doble energia (la sigla anglesa és DEXA), tomografia computada (TC), ressonància magnètica nuclear (RMN) i ecografia.

Les diverses tècniques per mesurar el greix corporal tenen peculiaritats, avantatges i limitacions. Per poder validar-les hem de tenir la seguretat que estan mesurant el mateix. No hi ha gaires estudis que comparin les diferents tècniques de mesurament del greix corporal. S'ha comparat el DEXA, la TC i l'ecografia per intentar validar aquesta última tècnica. S'ha trobat una excel·lent correlació en la determinació del greix subcutani i una correlació més petita però significativa en la determinació del greix intraabdominal.<sup>8</sup> La correlació entre aquestes tècniques era evident quan es van comparar les determinacions absolutes entre si en un moment donat, però disminuïa fins al punt de no ser significativa quan es van comparar els canvis del greix al llarg del temps. Aquest fet també ha estat assenyalat per altres autors,<sup>9</sup> que han posat en dubte el valor de l'ecografia amb aquest objectiu. Resulta lògic que com més perfecte és la tècnica i menys subjecta a errors o variabilitat, més exactes poden ser els mesuraments amb aquesta tècnica.

També resulta fàcil d'assumir que les determinacions absolutes són més exactes que els canvis al llarg del temps. No es tracta, doncs, de catalogar les tècniques de mesura com bones o dolentes de forma simple. És necessari conèixer-ne les limitacions i els avantatges, i establir la seva disponibilitat en cada context i cada centre abans de considerar-ne una de determinada.<sup>10</sup> És obvi que no serà el mateix un estudi d'investigació que una determinació rutinària clínica, així com tampoc no ho serà en un centre hospitalari amb tecnologia avançada d'un país desenvolupat que en un centre amb menys tecnologia d'un país en desenvolupament.

Una altra discussió amb qualsevol tècnica és la de com expressar els resultats de les determinacions del greix. En estudis longitudinals es poden expressar tant la variació absoluta com el canvi percentual. En estudis transversals, la recomanació és expressar la variació absoluta sempre i presentar les variacions relatives de forma opcional. El problema és que existeixen molts paràmetres relatius, per posar-ne alguns exemples podem esmentar: greix/pes, greix/alçada, greix regional/índex de massa corporal, greix regional/greix total, ràtios de compartiments de greix regional (com tronc/extremitats), greix regional com percentatge de massa total en una regió, greix/massa magre, greix visceral/greix total, greix visceral/greix subcutani, etc.

Finalment, un altre important aspecte controvertit és la determinació de greix en certes localitzacions com la cara, la gèpica dorsocervical o les mames. Per a la cara, a més de l'ecografia, recentment s'ha descrit el valor potencial de la TC,<sup>11</sup> així com el monitoratge mitjançant làser,<sup>12</sup> una tècnica nova que bàsicament determina el volum en funció del contorn. No existeixen estudis ni tècniques descrites per a la determinació del greix en els cúmuls localitzats ni a la zona dorsocervical o les mames.

#### **4. MÈTODE BASAT EN PARÀMETRES ANATÒMICS PER AL MESURAMENT I LA CLASSIFICACIÓ DE LA LIPOATRÒFIA FACIAL**

L'any 2003, Fontdevila i col. van proposar una classificació basada en l'exploració física dels pacients<sup>13</sup> que posteriorment va ser validada per diferents observadors mitjançant un estudi de concordança de les determinacions.<sup>14</sup> Aquesta classificació es pot aplicar de forma immediata a la mateixa consulta sense necessitat d'utilitzar aparells o exploracions complementàries, agilitzant el procés de diagnòstic i disminuint el cost. En basar-se en l'exploració física, té una bona correlació amb les repercussions de la imatge del pacient i en la necessitat de tractament; a la vegada pot proporcionar una valoració objectiva del resultat envers el tractament de l'atròfia facial (AF).



A la cara, concretament a la galta, trobem des de la superfície a les parts internes de les estructures anatòmiques següents:

- Pell
- Greix subcutani
- Musculatura facial superficial (mímica facial)
- Musculatura profunda (buccinador)
- Submucosa i mucosa oral

Tenint en compte que la convexitat de la galta no depèn del relleus ossis subjacents sinó del seu volum de greix, la pèrdua del greix subcutani condiona l'enfonsament de la pell per sota de l'os malar ja que aquest, al marge del nas, és l'estructura més projectada de la cara en el pla frontal.

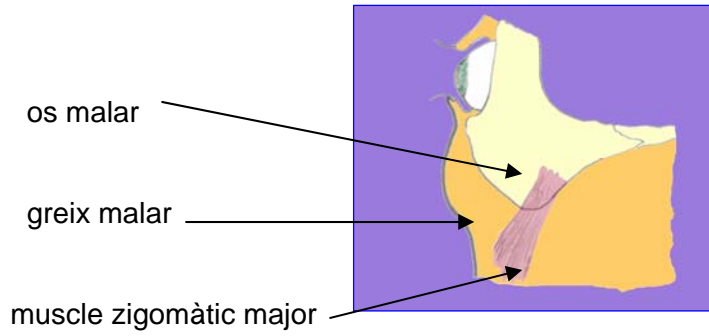
L'atròfia grassa comporta, a la vegada, l'exposició de la musculatura de la mímica, que es troba en un pla intermedi de la cara (muscle zigomàtic major, menor, elevador del llavi superior), i apareixen com cintes que es dirigeixen del llavi superior al pòmul i que es manifesten en el grau extrem d'atròfia.

L'edat del pacient, el grau d'envelliment cutani, les seves característiques anatòmiques pròpies (retrusió maxil·lar, hipoplàsia malar...) i el seu estat nutricional, etc. poden influir en l'expressivitat clínica de la lipodistròfia facial.

A continuació s'especificuen de forma esquematitzada els diferents graus d'afectació de la LAF.

## GRAU 0

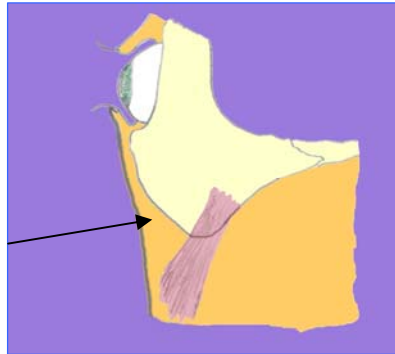
- És la normalitat.
- La pell de la regió malar fa una lleu protuberància des de la vora de la fossa orbitària fins al plec nasogenià.



## GRAU I

- És l'afectació més lleu.
- El pacient presenta un aplanament del relleu malar sense cap altre signe. Compatible amb una persona prima o amb poc pòmul.

aplanament del pòmul

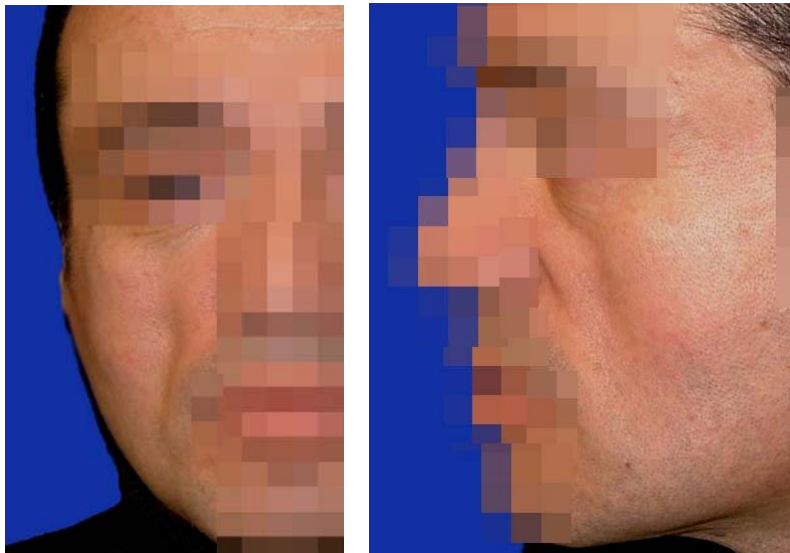
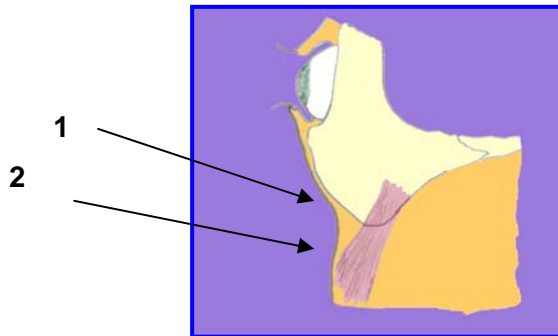


Al grau I observem la pèrdua del relleu o convexitat de la regió malar per pèrdua de gruix del paquet de greix malar. Això es tradueix en un aplanament del pòmul.



## GRAU II

- És el grau intermedi.
- Es produeix un aplanament del relleu malar amb enfonsament per sota d'aquest.
- Com major sigui l'edat del pacient, més gran és la laxitud cutània que fa que també es trobi típicament en aquest estadi la formació d'un plec a nivell nasogenià.

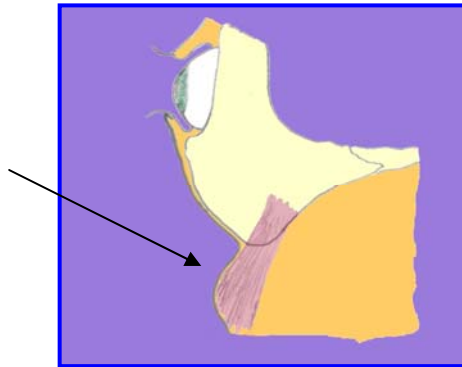


En el grau II la pèrdua de greix provoca la pèrdua completa del relleu malar i la pell s'adapta al relleu ossi (1); això provoca que a la vora inferior de l'os zigomàtic la pell s'enfonsi (2), la qual cosa es tradueix en una depressió a la galta.

En alguns casos s'hi pot afegir l'afectació d'altres àrees més externes de la cara, com la zona suprazigomàtica i infrazigomàtica.

### GRAU III

- És l'afectació més greu.
- Apareixen els mateixos signes que en els graus I i II i; a més, apareix una esqueletització de la cara amb exposició de la musculatura de la mímica facial, especialment del zigomàtic major.
- A diferència del grau II, hi ha un enfonsament més pronunciat per l'absència quasi total de greix subcutani que fa que la pell s'adapti a les sinuositats de las estructures profundes.
- En alguns casos s'hi pot afegir l'afectació temporal.



En el grau III la pell es troba desproveïda de greix subcutani, això fa que s'adapti a les estructures òssies i musculars; el relleu d'aquestes estructures anatòmiques es fa aleshores especialment visible.

## **5. TERÀPIES NO INVASIVES PER AL TRACTAMENT DE LA LIPODISTRÒFIA**

L'atribució dels trastorns de distribució del greix corporal a diversos factors ha comportat l'avaluació de les intervencions que els puguin evitar o, si més no, fer revertir. Aquests podrien classificar-se en: a) *substitucions d'alguns fàrmacs antiretrovirals* que presumptivament en són responsables per altres menys implicats, i b) *addició de medicaments no antiretrovirals* que, pel seu mecanisme d'acció, podrien contribuir a fer revertir la lipodistròfia.

### *a) Substitució de medicaments antiretrovirals*

A finals de la dècada dels noranta, la relació temporal existent entre la introducció dels inhibidors de la proteasa i l'aparició dels primers casos de lipodistròfia va fer creure que els fàrmacs eren els únics responsables de la lipodistròfia. A partir d'aquell moment molts grups d'investigadors van dissenyar noves estratègies de tractament que consistien a substituir els inhibidors de proteasa per un inhibidor de la transcriptasa inversa no anàleg de nucleòsid -efavirenz o nevirapina- o per un tercer nucleòsid, generalment abacavir.<sup>15,16</sup> Malauradament, els resultats d'aquests treballs van ser descoratjadors i no es va trobar cap milloria en els canvis morfològics si es valoraven amb criteris objectius.

Posteriorment, la suposició de la implicació dels anàlegs de nucleòsids en la gènesi de la lipodistròfia a causa de la toxicitat mitocondrial d'aquests, va fer que es dissenyessin i executessin assajos clínics en els quals es substituïa un fàrmac amb elevada toxicitat mitocondrial -fonamentalment estavudina i zidovudina- per un altre menys tòxic. Un dels estudis més representatius en aquest camp és l'estudi MITOX, que va mostrar una recuperació significativa del greix subcutani en extremitats i abdomen després de la substitució de l'anàleg de la timidina per abacavir, en comparació amb els que es van mantenir amb AZT o d4T.<sup>17,18</sup> L'estudi RAVE, en què l'AZT o el d4T eren substituïts per abacavir o tenofovir, va obtenir resultats semblants a les 48 setmanes de seguiment.<sup>19</sup> En l'actualitat, s'està valorant la possibilitat de reduir la dosi de d4T, que s'associa amb menys efectes tòxics derivats de la toxicitat mitocondrial, com la neuropatia perifèrica, la qual cosa podria contribuir a fer disminuir el desenvolupament de la lipodistròfia.<sup>20,21</sup>

En el cas més extrem d'aquesta estratègia s'ha plantejat evitar totalment els anàlegs de nucleòsids en la pauta de tractament. Les denominades combinacions 'estalviadores d'anàlegs de nucleòsids' mostren resultats encoratjadors quant a la millora de la funció mitocondrial en suprimir els nucleòsids i la possible reversió dels canvis en el greix corporal. A l'estudi NEKA, en què s'administrava nevirapina amb lopinavir/ritonavir en absència d'anàlegs de nucleòsids, es va observar una millora de l'afectació mitocondrial i una disminució de casos amb lipodistròfia, en

comparació amb els pacients que van continuar prenent les combinacions que inclouen nucleòsids.<sup>22</sup>

En un intent d'evitar la màxima toxicitat dels antiretrovirals, es van plantejar interrupcions controlades del tractament. Paradoxalment, les dades extretes dels estudis d'interrupció són menys concloents que els estudis de substitució d'anàlegs de timidina en què es manté el tractament antiretroviral. La majoria d'estudis d'interrupció descarten la millora significativa en els canvis del greix corporal després de períodes prolongats sense tractament, tot i que altres demostren algun benefici.<sup>23 24</sup>

És necessari assenyalar que en cap cas les estratègies esmentades s'han associat amb una millora dels canvis morfològics clínicament perceptible pel pacient o pel metge. Probablement siguin necessaris períodes més llargs d'observació per a la recuperació clínica de la lipodistròfia, però existeix també la possibilitat que els canvis associats, fruit de l'apoptosi del teixit adipós, no siguin totalment reversibles.

Alguns autors han comunicat la reversió dramàtica de pacients amb lipoacumulació secundària a l'administració d'inhibidors de la proteasa en substituir l'agent presumptament implicat per atazanavir.<sup>25</sup> Es tracta de dades anecdòtiques i s'està investigant actualment en assajos clínics la possibilitat que l'atazanavir pugui fer revertir la lipoacumulació.

#### b) *Addició de medicaments no antiretrovirals*

Poc després de la descripció de la síndrome es van iniciar assajos clínics destinats a avaluar medicaments que, pel seu mecanisme d'acció, podrien contribuir a fer revertir la lipodistròfia. En aquest sentit, s'han estudiat les tiazolidinediones, les quals, tot i que poden corregir la resistència a la insulina, no aconsegueixen un efecte positiu sobre els trastorns morfològics quan persisteix el tractament amb inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de la timidina,<sup>26</sup> malgrat que el seu efecte sí que pot ser positiu en absència d'aquests fàrmacs.<sup>27</sup> La utilització de la metformina pot agreujar la lipoatròfia.<sup>28</sup> La demostració que la uridina té, in vitro, un efecte beneficiós sobre la recuperació de la funció mitocondrial va motivar l'inici d'assajos clínics amb aquest fàrmac<sup>29</sup> amb uns resultats esperançadors tot i que encara són molt preliminars.<sup>30</sup>

A banda de les estratègies de substitució o addició de medicaments abans esmentades, altres tècniques no invasives, com la dieta, l'exercici físic, etc., poden proporcionar certa millora en l'acumulació de greix en la regió central i en els nivells de lípids a la sang, però no tots aquests tractaments han demostrat ser eficaços per augmentar el greix perifèric o corregir l'AF; per tant, no són suficients per arribar a corregir l'estigma (taula 1). És per això que s'estan implementant

terapèutiques invasives per al tractament de l'atròfia facial que n'aconsegueixen una millora ràpida.

**Taula 1.** Tècniques per al tractament de l'atròfia facial

<b>Nivells d'actuació en el tractament de l'atròfia facial</b>	
Dieta hipercalòrica	Milloria en pacients amb baix pes o malnutrició
Exercici	Pot empitjorar-la si és intens i sostingut
Substituir IP per ITINAN o ABC	Sense efecte
Suprimir estavudina/AZT	Milloria lenta
Metformina	Empitjorament
Tiazolidinediones	Poden fer-la millorar (si no hi ha anàlegs de la timidina)
Fibrats	Sense efecte
Estatines	Possible milloria. Dades preliminars
Testosterona	Sense efecte
Esteroides anabolitzants	Sense efecte
Hormona del creixement (GH)	Sense efecte
Hormona alliberadora de GH	Sense efecte
Leptines	Sense efecte
L-carnitina	Sense efecte
Implants per donar volum	Milloria ràpida

■ Les més efectives.

## **6. TERÀPIES INVASIVES PER AL TRACTAMENT DE L'ATRÒFIA FACIAL**

Tenint en compte les conseqüències psicològiques de l'afectació per lipoatròfia, i més especialment en la seva expressió més visible, l'atròfia facial, esdevé una prioritat establir un tractament amb resultats a curt termini i a la vegada perdurable en el temps.

Per experiència en les tècniques d'augment volumètric i farciment, o també anomenades invasives, que s'utilitzen per altres motius en cirurgia i medicina estètica, sabem que l'objectiu de rapidesa i efectivitat és molt més fàcil d'aconseguir, però fins ara l'experiència en LA és limitada, especialment pel que fa als resultats a llarg termini (més d'un any).



Certes tècniques invasives per augmentar el volum facial, com els penjalls lliures (porcions de teixit vascularitzat) utilitzats per a altres patologies que afecten el volum del terç mitjà facial, no es comenten en aquest document, malgrat que s'han utilitzat en l'AF en pacients VIH+, <sup>31</sup> ja que en general es consideren tècniques massa complexes i agressives en requerir un abordatge quirúrgic de múltiples zones; de vegades, són necessàries diverses intervencions i els seus resultats poden no oferir una bona relació entre cost i benefici.<sup>32</sup> Com a possible avantatge sobre les altres tècniques més simples es pot considerar el fet que no impliquen la utilització de materials sintètics ja que aporten teixit autòleg vascularitzat, aspecte aquest que confereix una predictibilitat més gran que els farciments amb teixit autòleg no vascularitzat.

Les tècniques invasives es poden classificar en tècniques de farciment de material sintètic i de farciment amb teixit adipós.

## **7. ASPECTES GENERALS DELS MATERIALS DE FARCIMENT**

### **7.1. Material de farciment sintètic**

Determinats materials sintètics poden ser implantats en l'àrea facial per augmentar el volum, a més a més de les pròtesis de major o menor rigidesa que requereixen un abordatge quirúrgic.

L'objectiu d'aquest punt és valorar el desenvolupament de materials d'implant per via percutània, que són més senzills d'aplicar. Aquests materials acostumen a presentar com a característica comuna el fet de tenir una viscositat baixa o estar compostos de partícules de petit volum que s'introdueixen a través d'un tub de petit calibre (per exemple, agulla, trocar, cànula, catèter...).

Actualment, la utilització d'aquests productes és habitual per aconseguir resultats gratificants, pràcticament immediats, amb pocs efectes secundaris i poques complicacions, especialment si s'utilitzen de forma adequada.<sup>33</sup>

Les qualitats que determinen la idoneïtat o no d'un material es resumeixen a la taula 2,<sup>34</sup> però a més de les característiques esmentades, en el cas del tractament de la LAF en pacients VIH+ s'ha de tenir en compte el cost econòmic del material, ja que requeriran molt més volum que en les indicacions habituals de la cirurgia estètica. Habitualment la presentació d'aquest productes, que es comercialitzen en forma de petits volums, no s'adequa als tractaments per lipodistròfia.

**Taula 2.** Qualitats d'ideïtat d'un material de farciment

No carcinogenètic
No teratogènic
Esterilitzable
No immunogènic (hipersensibilitat o al·lèrgies) ni irritant (inflamació)
Estabilitat química en el temps i a qualsevol localització
Característiques físiques similars al teixit original on s'implanta
Durabilitat
No migratori
Econòmic

Els implants es poden classificar tenint en compte el seu l'origen (biològics, sintètics o combinats), la textura (fluids o sòlids); però potser la característica que defineix millor un implant és el seu període de permanència en el teixit, és a dir, si és ràpidament reabsorbible, lentament reabsorbible i irreabsorbible o permanent (taula 3).

**Taula 3.** Classificació dels materials de farciment sintètics segons la velocitat de reabsorció

<b>Materials de farciment en cirurgia i medicina estètica</b>		
<b>Ràpidament reabsorbibles</b>	<b>Lentament reabsorbibles</b>	<b>Irreabsorbibles</b>
Àcid hialurònic	Àcid polilàctic	Polimetilmetacrilat
Col·lagen homòleg	Alcohol polivinílic	Polidimetilsiloxà (silicona), líquida o sòlida
Col·lagen heteròleg	Hidroxiapatita càlcica	Poliacrilamides
Elastina		Polialquilimides
		Politetrafluoroetilè expandit

Els criteris que s'utilitzen per qualificar si un material es reabsorbeix lentament o ràpidament són arbitraris i no hi ha consens sobre això. Moltes vegades aquesta qualificació i les previsions en termes de durabilitat dels productes que s'introdueixen al mercat són excessivament optimistes i no es corresponen amb els resultats obtinguts en la pràctica clínica.<sup>35</sup> Malgrat tot, s'acostuma a considerar que aquells productes que han mostrat una total reabsorció en un any són ràpidament reabsorbibles, mentre que aquells que superen aquest termini de temps són lentament reabsorbibles.

Cal tenir en compte la dificultat que representa el fet de determinar la durabilitat d'un producte una vegada implantat, ja que aquesta també estarà influïda per la tècnica d'implantació (profunditat, volum...), la localització (vascularització, moviments, activitat metabòlica) i factors individuals (hidratació de la pell, tipus de pell, etc.). Per tant, no és una qualitat que es pugui estandarditzar i és moltes vegades la pràctica clínica del cirurgià la que estableix aquesta durada. Aquesta durabilitat és més difícil d'establir quan s'utilitzen aquests materials per al tractament de la LAF on l'experiència és encara recent i escassa.

Quant als materials de farciment sintètic ideal, la tendència actual és considerar que els que són lentament reabsorbibles reuneixen les millors característiques,<sup>36</sup> ja que si apareixen efectes secundaris aquests acostumen a ser transitoris. Els resultats obtinguts no són definitius, la qual cosa permet correccions i adaptacions al desenvolupament i canvis que pugui tenir el pacient al llarg del temps. D'altra banda, si el procés de la reabsorció és prolongat s'evita l'inconvenient d'haver de repetir periòdicament l'implant.

El tipus de reacció adversa dels materials lentament reabsorbibles acostuma a anar acompanyada d'una reacció inflamatòria que augmenta la vascularització i el metabolisme local, cosa que facilita la desaparició més ràpida de l'implant, i en alguns casos pot presentar-se una reacció granulomatosa o fibrosi difícil de tractar.<sup>37</sup>

Un inconvenient important d'aquests materials és el seu elevat preu, que moltes vegades s'igualava amb el dels permanents, però amb el cost afegit d'haver de repetir el tractament cada cert temps, la qual cosa comporta que molts pacients triïn una altra opció.

Els materials permanents representen l'opció més econòmica a llarg termini; però, tot i que alguns es poden extreure, aquesta extracció en el cas dels injectables sempre serà parcial, mentre que en els que tenen una forma de presentació sòlida (pròtesis de malar, pròtesis de Binder, etc.) es poden extreure totalment. Per tant, si el pacient presenta algun tipus d'efecte indesitjable ocasionat pel producte i s'ha utilitzat un material permanent que s'integra al teixit, no serà possible extreure'l, i això pot suposar un problema crònic en quedar sempre un romanent de l'implant (taula 4).

**Taula 4.** Avantatges de l'aplicació dels diferents tipus de material de farciment sintètic segons la seva permanència

<b>Reabsorbibles</b>	<b>Irreabsorbibles</b>
----------------------	------------------------

Molt modelables	Predictibilitat del resultat
Absorció en cas d'efecte advers	Absència de necessitat de reinjecció
Permeten correccions	Alguns, possibilitat de ser extrets
Possibilitat d'utilitzar materials diferents en la mateixa zona	Econòmics

Els materials sintètics acostumen a tenir un efecte més previsible que els autòlegs. No obstant això, aquests materials són més antigènics que els teixits propis del pacient i poden presentar reaccions a un cos estrany i una incidència més alta d'infeccions en no poder ser reabsorbits en cas de contaminació bacteriana o fúngica.<sup>38</sup>

Quant als efectes adversos dels diferents materials, els podem dividir entre els que presenten efectes immediats, normalment associats a la tècnica d'implantació, i els que tenen efectes tardans més relacionats amb la substància implantada.

Els immediats acostumen a ser l'eritema, edema (variable d'un producte a un altre), equimosi i hematomes relacionats amb la manipulació i la possibilitat d'infecció com en qualsevol altre implant, per la qual cosa és aconsellable la profilaxi antibiòtica, més especialment quan s'utilitzen els materials irreabsorbibles. Les possibles reaccions al·lèrgiques depenen de la naturalesa del producte.

Els tardans consisteixen en reaccions a un cos estrany, principalment quan s'utilitzen materials heteròlegs, o infecció i contaminació crònica quan s'utilitzen materials irreabsorbibles; també pot haver-hi migració o extrusió, i formació de granulomes, induració i fibrosi.

En l'aparició dels efectes secundaris de l'implant influeix notablement la tècnica emprada, per això és necessari un bon coneixement del material que s'implanta, del mètode adequat d'implantació i de les condicions locals i generals del pacient.

Els efectes adversos en utilitzar materials permanents poden manifestar-se després d'anys d'haver estat implantats i, a més, les complicacions, siguin immediates o tardanes, poden ser difícils o impossibles de tractar.<sup>39</sup>

## **7.2. Teixit adipós**

Quant al teixit adipós autòleg, diferents autors n'han valorat la duració des de molt curta fins a permanent. L'experiència descrita pels autors que han publicat els treballs sobre la utilització de teixit adipós autòleg<sup>40,41,42, 43,44</sup> en el tractament de la lipoatròfia facial sembla demostrar que es tracta d'un material permanent, ja que actualment alguns d'ells han controlat els pacients fins a cinc anys.

## **8. MATERIALS SINTÈTICS QUE S'UTILITZEN COM A MATERIAL DE FARCIMENT EN L'ATROFIA FACIAL**

Així com l'aplicació dels materials prèviament esmentats per a les indicacions clàssiques (arrugues, llavis, pòmuls, etc.) es troba ben establerta des de fa dues dècades,<sup>45</sup> els resultats de la seva aplicació en la lipoatròfia facial ja sigui congènita o adquirida són poc coneguts.

### **8.1. Anàlisis dels materials sintètics**

#### Silicones

La finalitat no és tant l'augment del volum a expenses de la silicona sinó més aviat crear una fibrosi que expandeixi i doni volum localment, i a la vegada circumscriui l'implant en un node inflamatori localitzat. Al voltant de la silicona es forma una càpsula que deixa un espai avascular que potencialment pot infectar-se, al voltant d'aquest espai s'estableix una reacció inflamatòria crònica de cèl·lules gegants a un cos estrany.

Actualment l'ús de silicona líquida com a implant subcutani està prohibit tant a Europa com als Estats Units i el Canadà, a causa dels efectes secundaris que es van detectar al cap d'anys d'haver-ne iniciat l'ús.

#### Col·lagen

Material de farciment reabsorbible.<sup>46</sup> És excessivament costós i molest per als pacients ja que necessita repetits procediments en poques setmanes a causa de la ràpida reabsorció de l'implant; a més, poden sorgir potencials complicacions com cicatrius i nòduls subcutanis.<sup>47</sup>

#### Àcid polilàctic

Material reabsorbible. És biocompatible, biodegradable i immunològicament inert. Les zones d'aplicació indicades pel fabricant són els solcs nasolabials, llavis, cicatrius d'acne, arrugues, postliposucció i en la LA a les galtes. Aquest material ha estat motiu de nombrosos estudis per a la seva aplicació en AF en pacients VIH+. <sup>48,49,50,51,52,53</sup>

El seu mecanisme d'acció és, per una part, directe per l'augment de volum de l'implant i, per una altra, és indirecte per l'augment de volum que produeix la seva reabsorció, en què hi ha un dipòsit progressiu de col·lagen. La reabsorció total es produeix en uns dos anys.

El denominador comú dels treballs sobre l'àcid polilàctic és el curt temps de control dels resultats en la majoria de treballs (24 setmanes), sobretot tenint en compte que es tracta d'un material reabsorbible i que els resultats dels treballs realitzats fins ara són contradictoris pel que fa a la duració del resultat.

### Àcid hialurònic

És un material ràpidament reabsorbible d'origen sintètic no animal. Els estudis realitzats mostren uns resultats satisfactoris, malgrat que són limitats a 6-12 mesos. S'han documentat en algunes ocasions complicacions a llarg termini amb àcid hialurònic d'origen no animal en forma de granulomes en la zona injectada.<sup>54</sup> Cal evitar l'ús d'aquest producte d'origen animal en aquells pacients amb al·lèrgies relacionades amb els ocells.

### Polimetilmetacrilat

Material permanent, hi ha una sèrie de materials que hi entronquen des del punt de vista del seu origen químic amb els metacrilats i que s'utilitzen des de fa temps per a la fabricació de lents de contacte. Destaca per ser l'estudi de tractament de l'AF amb materials d'implant que presenta resultats a més llarg termini (5 anys) amb el número més gran de subjectes tractats (504 pacients)<sup>55</sup>. Els resultats van ser satisfactoris i sense referir complicacions, malgrat que en l'estudi hi faltava un registre sistemàtic de la seguretat del producte.

Tot i aquests resultats, s'han descrit reaccions granulomatoses a un cos estrany.<sup>56</sup> A més, la presentació del producte amb la qual es va realitzar l'estudi no es comercialitza a Europa.

### Polialquilimida

Aquestes molècules actuen mitjançant una acció hidrofílica, de manera que una gran part del volum que aporten prové de l'aigua que capten. El material no és biodegradable. S'injecta

subcutàniament, amb una agulla o trocar d'un calibre ampli (14-16G) en forma de cúmul de material localitzat, amb la intenció de formar una càpsula que mantingui localitzat el producte per evitar-ne la migració i permetre'n l'extracció com si es tractés d'una pròtesi. Per aquest motiu és qualificat a vegades com de semipermanent, ja que davant d'una sobreinfecció o un efecte advers és possible extreure'l mitjançant punció. En tenir un pH neutre permet ser aplicat en grans volums. Els resultats obtinguts fins ara en el tractament dels pacients amb lipoatròfia facial són bons, tot i que els estudis fets fins ara no especifiquen el temps de seguiment dels pacients. Recentment, s'ha informat de nombroses complicacions relacionades amb aquest tipus d'implant.<sup>57,58</sup>

### Gel de poliacrilamida

Es presenta com un gel viscos transparent que conté un 2,5% de poliacrilamida i un 97,5% d'aigua. S'injecta en el teixit subcutani mitjançant la tècnica d'injecció retrògrada habitual per a aquests procediments. El fabricant informa de tres estudis en els quals s'ha aplicat aquest producte per al tractament de la LA en pacients amb lipodistròfia sense que hagin sorgit complicacions durant els 24 mesos posteriors.<sup>59</sup>

En l'ús d'aquests materials en animals s'ha descrit una potencial neurotoxicitat i nefrotoxicitat dels polímers de poliacrilamides, malgrat que no s'hagi demostrat específicament en l'home, així com complicacions en forma de processos inflamatoris crònics i granulomes en la zona d'injecció.<sup>60</sup>

### Hidroxiapatita càlcica

Aquest material s'ha utilitzat en la forma sòlida com a implant facial amb resultats òptims. Fins ara s'ha utilitzat per al tractament d'arrugues i augment de llavis. És radioopac i, per tant, això permet veure'n la localització; s'injecta de forma subcutània mitjançant agulles de petit calibre (25-27G). En l'àrea de l'implant es genera una fibrosi de característiques no cicatricials que afegix volum.<sup>61</sup> El preparat es reabsorbeix passats uns anys, depenent de la quantitat i de la zona d'aplicació. Un estudi recent fet en 200 pacients va evidenciar una significativa pèrdua de volum als 18 mesos d'haver-se fet l'implant.<sup>62</sup> Els problemes descrits inclouen l'enduriment i la fibrosi que requereixen tractament local amb corticosteroides. Les dades sobre el seu ús en l'AF en pacients VIH+ són limitades.<sup>63</sup> Possiblement es tracti del material reabsorbible de més llarga duració.

### Microesferes de polivinil

Es tracta d'un material permanent que ha donat bons resultats al cap d'un any de control en l'únic estudi presentat en pacients VIH+.<sup>64</sup>

### Gel d'agarosa

L'agarosa és un polisacàrid que s'utilitza com a material de farciment lentament reabsorbible atès que el metabolisme humà no disposa d'un enzim específic (agarosidasa) per metabolitzar-lo; a més, no és tòxic. L'experiència en aquest producte és limitada ja que tot just s'acaba de comercialitzar als EUA i no hi ha estudis en pacients amb AF.

### Implants sòlids

S'ha proposat també l'implant de pròtesis malars de silicona sòlida des d'un abordatge intraoral, complementant-lo amb injeccions de col·lagen en el solc nasogenià quan l'implant malar no aconsegueix corregir l'aspecte més inferior de la deformitat.<sup>65,66</sup>

## **8.2 Efectes secundaris dels materials sintètics**

Cal destacar que malgrat que els materials sintètics s'utilitzen en la pràctica habitual en cirurgia estètica, aquests no estan exempts de possibles complicacions ni d'efectes secundaris.

Els efectes adversos dels diferents materials es poden dividir entre els immediats, normalment associats a la tècnica d'implantació, i els efectes tardans més relacionats amb la substància implantada.

Alguns dels efectes adversos immediats són eritema, edema i possibles reaccions al·lèrgiques depenent de la naturalesa del producte<sup>67</sup>.

Entre els efectes adversos tardans s'han descrit: reacció inflamatòria, reacció granulomatosa o fibrosi, reaccions a un cos estrany i migració<sup>68</sup>.

La zona que ha estat intervinguda amb materials sintètics presenta molta més dificultat quirúrgica si en un futur s'ha de reintervenir, així com la impossibilitat de fer-hi cap retoc si no és amb el mateix producte injectat prèviament.

Cal tenir en compte que el procés d'AF en pacients amb VIH pot ser irreversible; això fa que estigui justificada la valoració de materials irreabsorbibles, especialment els que poden ser retirats davant qualsevol contingència.<sup>69,70</sup> Però també alguns autors pensen que si el procés de recuperació del teixit adipós continua després de la modificació del tractament antiretroviral -és a



dir, si fos reversible- la utilització ara de materials irreabsorbibles<sup>71</sup> per corregir l'AF fins a obtenir una correcció òptima de volum pot convertir-se en el futur en una sobrecorrecció permanent.

## **9. EL TEIXIT ADIPÓS COM A MATERIAL DE FARCIMENT**

El teixit adipós com a material de farciment es pot utilitzar per a aquelles situacions en les quals hi ha una pèrdua de teixit adipós subcutani, sempre que se'n disposi de quantitat suficient en altres localitzacions. El teixit adipós té l'avantatge que és una substància autòloga que pot ser transferida a baix cost i amb poca morbiditat per al pacient, pot reemplaçar en les mateixes condicions el teixit perdut i oferir una bona permanència de la correcció.<sup>72</sup>

Des del moment en què es van començar a utilitzar, se sap que els materials sintètics utilitzats per a l'augment de volum facial presenten potencials efectes indesitjables; poden donar un aspecte poc natural de la zona tractada, interferir en la funcionalitat de la zona o ser de duració temporal. Per aquest motiu, existeix l'interès en la utilització de teixits autòlegs, especialment els empelts de teixit adipós, ja que presenten moltes de les característiques pròpies del material de farciment ideal: biocompatibilitat, versatilitat, estabilitat, durabilitat i aparença natural.<sup>73</sup>

Al marge de la seva utilitat per donar volum al teixit subcutani, l'empelt de teixit adipós s'ha utilitzat en altres àrees de la cirurgia, com en neurocirurgia per tractar defectes de la dura, crani o cervell; en cirurgia ortopèdica en zones de tenòlisi i anquilosi d'articulacions; en urologia per al tractament de la incontinença urinària i defectes resultants de la prostatectomia; en otorinolaringologia per medialitzar les cordes vocals en casos de paràlisi; en les sinusitis cròniques i defectes resultants de cirurgia de mastoides. En resum, pràcticament s'ha utilitzat o s'utilitza en totes les àrees de la cirurgia, mitjançant diferents tècniques d'implantació, amb diferents resultats.<sup>74</sup>

La utilització d'empelts de teixit adipós autòleg ha estat caracteritzada des de l'inici per la discrepància sobre la permanència o no del teixit implantat. Els estudis realitzats difereixen àmpliament segons el mètode d'obtenció de l'empelt, el nombre de vegades que es realitza el procediment, l'àrea tractada i el mètode d'avaluació dels resultats obtinguts.<sup>75</sup>

### **9.1. Dades sobre l'eficàcia dels empelts de teixit adipós en pacients VIH+**

Els treballs que avalen la utilització dels empelts de teixit adipós en el tractament de la LAF en pacients VIH+ són molt escassos.

El teixit adipós es pot utilitzar sol o de forma combinada amb altres teixits (empelts compostos).

De forma combinada com a empelt dermogràs (dermis amb greix) s'ha utilitzat en pacients seropositius amb LAF, com a implant en la regió malar. Diferents autors justifiquen la utilització d'aquesta tècnica per les referències existents de la seva relativa millor revascularització respecte als empelts que només contenen teixit adipós.<sup>76</sup>

Les primeres referències de la utilització de la injecció de teixit adipós autòleg en el tractament de la LAF en pacients VIH+ (amb empelt de teixit adipós sol) les trobem l'any 2000 en Levan i col.,<sup>77</sup> que van publicar els resultats del seu treball l'any 2002 en 15 pacients, 12 homes i 3 dones. Van obtenir el greix de l'abdomen del pacient amb aspiració amb cànula roma, posteriorment van centrifugar el material i es va practicar la infiltració del material obtingut. Van fer un registre previ al tractament de variables psicològiques, fotografies i una ressonància magnètica facial basal. Posteriorment, van repetir les mesures al cap de sis mesos i van observar que tots els pacients menys un afirmaven haver millorat. Avaluats els resultats per observadors externs en els 14 pacients que van complir els seguiments, es va evidenciar una milloria en tots els casos; el resultat es va qualificar en una escala qualitativa en 2 casos de "molt bo", en 11 casos de "bo" i en 1 cas d'"acceptable". Per a ells aquesta tècnica suposa un gran avantatge respecte a l'ús de materials sintètics per l'absència de reaccions al·lèrgiques, la major duració dels resultats respecte a certs materials sintètics i per tractar-se d'una tècnica simple, de baix risc i amb uns índexs alts de satisfacció dels pacients.

Simultàniament, Serra-Renom i Fontdevila van tractar 38 pacients amb empelts de teixit adipós entre l'any 1999 i el 2001.<sup>78</sup> Aquests van utilitzar parcialment la tècnica de Coleman ja que no van centrifugar el material obtingut en l'aspiració per xeringa. Van descriure detalls específics d'aquesta tècnica per al tractament dels pacients VIH+ amb LAF, com ara les zones on s'han de realitzar les incisions i que passats sis mesos del tractament es pot fer una reinjecció de teixit adipós si és necessari. Al cap d'un any de tractament, els pacients i el personal mèdic que els atenia van avaluar els resultats mitjançant una escala qualitativa (pobre, regular, bo, i excel·lent). En tots els casos, la mitjana de les valoracions va ser qualificada de "bona" i van referir que en alguns casos el control va arribar als dos anys amb resultats estables. En les seves conclusions destaquen els inconvenients dels materials sintètics, com la infecció o la dificultat per a la seva

extracció en cas necessari, així com la limitació que suposa el fet de no disposar de suficient pannicle adipós subcutani en tots els pacients per poder generalitzar el tractament.

L'any 2003, Caye i col. van presentar el resultat de l'estudi en 29 pacients en què es van utilitzar empelts de teixit adipós segons la tècnica de lipoestructura de Coleman. L'avaluació dels resultats es va realitzar mitjançant registre fotogràfic previ i posterior a la cirurgia, així com l'avaluació clínica; el període de control va ser de sis mesos. Van utilitzar com a zona donant l'abdomen en 28 casos i en un cas la regió cervicodorsal. Els autors comenten que van necessitar fer una lleugera sobrecorrecció en el moment de l'acte quirúrgic per aconseguir un resultat final satisfactori. Els resultats van ser considerats bons en 21 casos (72,4%), regulars en 4 casos (13,8%) i dolents en 4 casos (13,8%). Cinc pacients van necessitar tractaments complementaris posteriors a la intervenció quirúrgica per arribar als resultats satisfactoris; aquests tractaments van consistir en una reinjecció de greix o d'àcid polilàctic. En aquest estudi es presenten casos amb un resultat favorable persistent al cap de dos anys del tractament i destaquen el fet que no és possible fer-lo en aquells pacients sense suficient teixit adipós subcutani disponible. Els autors plantegen dubtes respecte de quin pot ser l'efecte futur del tractament antiretroviral sobre aquest teixit adipós injectat.<sup>79</sup>

El mateix any 2003 Fontdevila i col. van presentar la seva experiència en els primers 50 pacients tractats mitjançant la tècnica d'obtenció de teixit adipós amb cànula roma, centrifugat i posterior centrifugat (tècnica de Coleman). Van utilitzar un sistema qualitatiu de gradació de l'afectació i van valorar els resultats al cap d'un any de tractament respecte al canvi en el grau d'afectació. Van observar que el tractament millorava com a mínim en un grau en tots els pacients, permetia deixar lliure d'atròfia facial el 39% dels homes i el 61% de les dones; totes les dones van passar al grau mínim, i cap pacient, ni home ni dona, va presentar després del tractament el grau màxim d'afectació. No van observar complicacions destacables i ni tampoc reabsorció del teixit adipós implantat. La conclusió final a què van arribar fou que el tractament semblava ser més efectiu en dones especialment i més durador del que es suposava prèviament.<sup>80</sup>

El 2004, Guaraldi i col. van presentar un estudi prospectiu per determinar l'eficàcia objectiva i la permanència dels empelts de teixit adipós en pacients VIH+ amb LAF. Van analitzar els resultats en 57 pacients amb un mínim de 6 mesos i un màxim de 36 mesos de seguiment, registrant de forma subjectiva el grau de satisfacció amb el resultat estètic mitjançant una escala analògica visual i de forma objectiva l'eficàcia i la permanència mitjançant ultrasons. Els pacients van ser dividits en subgrups segons el temps passat després de la intervenció. En un 72% dels casos van obtenir el teixit adipós de l'abdomen i en un 15% del gep dorsocervical. Els resultats van mostrar una milloria de l'escala analògica visual en tots els rangs de temps del postoperatori i l'anàlisi estadístic no va mostrar diferència entre ells. L'estudi per ultrasons va fer palès un increment del

greix de la galta en tots els grups, cosa que demostra que el trasplantament de teixit adipós és efectiu i permanent al llarg del temps per a la correcció de l'AF en pacients HIV+. <sup>81</sup>

Els mateixos autors van fer un estudi prospectiu comparatiu en 59 pacients entre el tractament amb transferència de teixit adipós autòleg, àcid polilàctic i gel de poliàcrilamida. El mètode de valoració dels resultats va ser, com en l'estudi anterior, una escala analògica visual per a la valoració subjectiva i els ultrasons per a les mesures objectives del gruix de la galta. Al cap de 24 setmanes no van trobar diferències entre els tres grups de tractaments quant a la satisfacció amb el resultat i el gruix mitjà obtingut en les galtes, malgrat que els autors comenten la necessitat de determinar quin pot ser el millor dels tres tractaments pel que fa a la permanència. <sup>82</sup> En cap dels dos estudis detallen la tècnica utilitzada per a la transferència de teixit adipós.

També es poden trobar referències sobre l'ús d'aquesta tècnica (tècnica de Coleman) en pacients VIH+ de forma puntual a Internet, com per exemple als Estats Units, on diversos cirurgians han realitzat simultàniament aquesta tècnica junt amb el tractament de liposucció de les zones amb cúmuls. <sup>83</sup>

## **9.2. Dades que no afavoreixen l'ús d'empelts de teixit adipós en pacients VIH+**

A pesar dels treballs esmentats en l'apartat anterior que mostren resultats òptims en aquests pacients, existeixen nombroses opinions contràries a aquestes tècniques de tractament tot i que no hi ha cap estudi amb mètodes objectius que obtingui resultats que evidencii la ineficàcia dels empelts de teixit adipós en pacients VIH+ amb LAF.

Moltes d'aquestes opinions no es troben plasmades en treballs publicats en revistes científiques especialitzades; se'n té coneixement, no obstant això, a través de fòrums de pacients i experts a Internet.

Arévalo i Del Pino afirmen que la viabilitat de l'empelt és d'un 70% en menys de sis mesos i que són necessàries al seu parer unes 6-8 sessions per aconseguir un resultat acceptable; a més, no es pot aplicar a tots els pacients VIH+ que consulten per la falta de teixit adipós subcutani en molts d'ells. Tanmateix, no aporten cap estudi on es puguin basar les seves afirmacions ni tampoc experiència personal. <sup>84</sup>

Per a Valantin i col., els empelts de teixit adipós no són útils per al tractament d'aquests pacients ja que creuen que la permanència del teixit adipós implantat és imprevisible i la tècnica resulta massa complexa, requereix anestèsia general i una prolongada hospitalització. Tampoc no

aporten cap experiència personal, ni donen referències de les seves afirmacions sobre estudis en pacients sans o VIH+. <sup>85</sup>

En el protocol realitzat pel Centre for Research and Study into Tropical Pathology and AIDS per avaluar l'efecte i la tolerància de les injeccions a nivell jugal i temporal d'àcid polilàctic (Newfill<sup>®</sup>), els autors fan menció als empelts de teixit adipós autòleg en la justificació del seu estudi. Diuen que es tracta d'una tècnica excessivament invasiva que requereix d'anestèsia general en la qual el teixit adipós implantat desapareix amb "la mateixa energia" amb què es va desenvolupar la LAF. També esmenten com un factor que limita l'aplicació de la tècnica la impossibilitat d'obtenir teixit adipós en tots els pacients. Com en els altres casos comentats anteriorment, no recolzen cap de les seves afirmacions en estudis propis o aliens basats en dades objectives. <sup>86</sup>

Moyle afirma en la seva revisió sobre tractaments quirúrgics de l'AF que la transferència de greix és un plantejament massa costós i problemàtic, ja que molts pacients no en disposen en cap localització i si el procés que ha portat a la pèrdua de teixit adipós continua, el greix transferit acabarà desapareixent. Assegura que es poden presentar nòduls poc estètics però no dona cap referència de cap estudi en què es recolzin aquestes afirmacions. <sup>87</sup> El mateix autor recomana des d'un fòrum per a pacients VIH+ a Internet -situat en posicions avançades en els cercadors terminològics en introduir el criteri de cerca "lipodystrophy" o "facial atrophy"-, que s'utilitzin materials sintètics com Newfill<sup>®</sup> o Bioalcamid<sup>®</sup>, ja que el tractament amb teixit adipós provoca nòduls, desapareix amb rapidesa i té un cost massa elevat.

Talmor i col. pensen que l'ús de l'empelt de teixit adipós queda limitat, ja que és difícil obtenir-lo en aquests pacients en presentar els cúmuls en zones on el teixit adipós és molt fibrós i on la seva extracció ha de realitzar-se mitjançant ultrasons que destrueixen el teixit. També pensen que el fet de treballar en diferents camps quirúrgics i la necessitat de processar el material constitueixen una limitació per la complexitat i l'increment del risc d'exposició del cirurgià. Aporta la seva experiència en un nombre no especificat de pacients en què empelta teixit adipós procedent de zones no hipertròfiques i es presenta en tots els casos una ràpida reabsorció. <sup>88</sup>

James i col. (2002) revisen tots els tractaments proposats i opinen que el teixit adipós autòleg no és el material més adequat en aquests pacients perquè creuen que molts no disposen de dipòsits grassos subcutanis que puguin ser utilitzats com a zones donants, i consideren una incongruència utilitzar el mateix teixit que s'està reabsorbint ja que creuen que el teixit adipós obtingut per empeltar està condemnat a desaparèixer a l'igual que el d'altres zones atrofiques. No aporten referències ni experiència personal sobre això. <sup>89</sup>

S'han descrit efectes adversos després de l'implant de greix, com la síndrome del hámster, que consisteix en una hipertròfia de la zona empeltada després d'uns mesos de la intervenció.<sup>90</sup>

## **10. VALORACIÓ DELS CRITERIS PER A L'ABORDATGE QUIRÚRGIC DE LA LIPOATRÒFIA FACIAL**

Abans de plantejar-se el tractament quirúrgic, cal estudiar acuradament la història clínica del pacient i determinar:

- a) Quin és el temps d'evolució de la LA i quan s'ha arribat al punt estable de l'afectació.
- b) Quines són les seves condicions generals que poden influir en l'empitjorament del problema d'atròfia (malnutrició, baix pes, manca de peces dentàries...) i corregir-les.
- c) Quina és la pauta de tractament antiretroviral que segueix actualment.
- d) Quines possibilitats hi ha d'adoptar mesures no invasives.

Un cop valorats tots aquests factors es planteja al pacient la possibilitat de realitzar el tractament, se li expliquen les possibilitats terapèutiques, els avantatges i inconvenients (coneguts o potencials), i s'obté el consentiment informat per realitzar-lo.

El grup que ha elaborat aquest protocol ha consensuat que els criteris d'inclusió al tractament siguin els que es presenten a continuació i que, depenent dels resultats obtinguts, aquests criteris es sotmetin a revisió.

### **10.1. Criteris d'inclusió per al tractament quirúrgic de la lipoatròfia facial**

- a) Grau d'afectació II i III de LAF.
- b) Seguiment periòdic i un control mèdic adequat de la infecció pel VIH amb fàrmacs que no afavoreixin la LA, sempre que sigui possible, en centres de la xarxa catalana d'hospitals públics.
- c) Absència de qualsevol altra malaltia aguda o crònica no controlada.
- d) Absència de qualsevol altre factor que pugui influir en l'empitjorament de l'atròfia (pacients amb baix pes, pacients amb alteracions esquelètiques facials, hipoplàsia malar, manca de peces dentàries).
- e) Acceptació de la signatura del consentiment informat.

## **10.2. Criteris d'exclusió per al tractament quirúrgic de la lipoatròfia facial**

- a) Grau I d'afectació de la LAF.
  - b) Excessiva redundància cutània facial (excés i laxitud de la pell) com a conseqüència de l'edat avançada. En aquests casos es presenten manifestacions físiques que es troben comunament en la població general. Atès que aquests tipus de tractaments no són capaços de restablir amb exactitud l'aspecte del pacient abans de declarar-se la LAF,<sup>91</sup> ni estan exempts de potencials complicacions, no es justifica, per tant, el fet de realitzar el tractament només perquè hagin canviat certs trets de l'aspecte facial que no siguin estigmatitzants. Això podria portar a obtenir resultats incomplets o insatisfactoris si s'apliquessin les tècniques de farciment comentades i no es tingués en compte que canviar l'aspecte d'envelliment facial requereix d'altres tècniques de rejuveniment com les que es realitzen per a la població general.
  - c) Tractament previ amb qualsevol material sintètic permanent.
  - d) Pacients amb expectatives de resultats que no s'adapten als que objectivament es poden esperar.
  - e) Incompatibilitat per al tractament amb alguns dels productes (al·lèrgies, intoleràncies).
  - f) Trastorn dismòrfic corporal (trastorn dismorfofòbic): es tracta d'un trastorn psiquiàtric caracteritzat per:
    - 1. Preocupació per algun defecte imaginat de l'aspecte físic. Quan hi ha lleus anomalies físiques i la preocupació de l'individu és excessiva.
    - 2. La preocupació provoca malestar clínicament significatiu o deteriorament social, laboral o en altres àrees importants de l'activitat de l'individu.
    - 3. La preocupació no s'explica millor per la presència d'altres trastorns mentals (com l'anorèxia nerviosa i altres).
  - g) Falta de peces dentàries. El seu nombre o situació poden fer difícil obtenir el resultat esperat.
- En cas de dubte es demanarà una valoració psiquiàtrica.

## **11. PROPOSTA PER A L'ELECCIÓ DEL MATERIAL DE FARCIMENT**

Els empelts de TA autòleg s'aplicaran sempre que sigui possible, és a dir, sempre que hi hagi una possibilitat d'obtenir una quantitat adequada de teixit adipós, atès que l'experiència en el nostre àmbit és llarga i els resultats són adequats sense necessitat d'implantar un material sintètic. El gel de poliàcrilamida és el material sintètic permanent per tractar els casos sense prou contingut de teixit adipós subcutani ja que hi ha experiència suficient en el nostre entorn amb l'ús d'aquests productes. L'àcid polilàctic o la hidroxiapatita càlcica s'utilitzaran en els casos en què estigui

indicat l'ús d'un material no permanent, ja que la seva seguretat per a casos de lipodistròfia sembla ben documentada pels nombrosos estudis existents fins a l'actualitat.

En el cas d'utilitzar materials permanents, s'ha d'advertir el pacient de les possibles conseqüències futures si es produís una reversió del problema de la lipoatròfia, ja que llavors es podria provocar un excés de volum en la zona tractada. Tanmateix, actualment és un efecte advers poc habitual.

Classificarem els materials segons el grau d'afectació de la LAF. (taula 6).

**Taula 6.** Pautes de tractament segons el grau d'afectació

<b>GRAU</b>	<b>Tractament aconsellat</b>
<b>I</b>	No s'aconsella tractament
<b>II</b>	Implant de teixit adipós autòleg, si és possible, en primer lloc. Tractament amb materials reabsorbibles (més seguretat a llarg termini) no absorbibles (menys fluctuacions en l'aspecte del pacient a mitjà termini)
<b>III</b>	Implant de teixit adipós autòleg, si és possible, en primer lloc. Tractament amb materials no absorbibles (menys sessions, menys fluctuacions)

### **11.1. Amb empelts de teixit adipós autòleg**

Serà la primera opció per la bona tolerància i baixa incidència de complicacions greus a llarg termini. Principalment en el cas en què el pacient disposi de suficient teixit adipós en qualsevol zona corporal i més especialment en aquells casos en què presenti un cúmul adipós.

En els pacients amb LA, les zones on acostuma a presentar-se un gruix suficient de greix són la regió cervicodorsal, la mama masculina o femenina, l'abdomen i la regió submental o pubis.

### **11.2. Amb material sintètic**

Gel de poliàcrilamida, material no absorbible. Es pot utilitzar en aquells pacients amb una LA important (graus II i III) en què no es disposi de greix subcutani. Partint d'aquest supòsit, es



realitzarà una infiltració correctiva del problema amb el mínim imprescindible per millorar els estigmes però no es farà un tractament que busqui l'embelliment.

Àcid polilàctic, material lentament absorbible. També està indicat ens els pacients que no disposin de suficient teixit subcutani i que necessitin una correcció moderada (grau II), ja que en el grau màxim o grau III es requereixen diverses sessions. El resultat és temporal; per tant, el pacient presenta variacions en el resultat estètic.

Àcid hialurònic. L'àcid hialurònic amb una taxa d'entrecruament elevada té un durada d'1-1,5 anys i es considera una bona alternativa com a producte reabsorbible i amb molt poques complicacions. És molt utilitzat en medicina estètica.

Hidroxiapatita càlcica, material lentament absorbible. Les indicacions serien les mateixes que per a l'àcid hialurònic, però dóna volum més ràpidament i es necessiten menys procediments d'infiltració en els pacients amb graus d'afectació més greus.

## **12. PROPOSTA D'IMPLEMENTACIÓ DEL TRACTAMENT DE LA LIPOATRÒFIA FACIAL EN PACIENTS VIH POSITIUS**

### **12.1. Indicació del material**

El cirurgià plàstic decidirà en funció del grau i la situació del pacient (taula 6) quina tècnica quirúrgica s'aplicarà. Es prioritzarà la tècnica quirúrgica amb teixit adipós sempre que sigui possible.

L'opció d'utilitzar un material sintètic es valorarà únicament en els casos en què a criteri del cirurgià no sigui possible emprar teixit adipós; el cirurgià decidirà quin dels materials és l'adequat en cada cas.

En els casos específics en què es requereixi material sintètic, i per tal de controlar el nombre d'aplicacions (centímetres cúbics) i el tipus de material emprat, es recomanen tres productes amb els quals ja es té una experiència amb un nombre superior de casos: gel de poliàcrilamida, àcid polilàctic i hidroxiapatita càlcica.

## **12.2. Circuit i centres que inicialment donarien aquesta prestació**

El metge responsable del malalt valorarà el grau d'afectació del pacient que segueix tractament antiretroviral en qualsevol dels centres hospitalaris de la xarxa d'hospitals pública catalana.

Una vegada valorat, i tenint en compte que únicament poden accedir a la prestació aquells pacients en estadi II i III de LAF que compleixen els criteris d'inclusió, es remetrà el pacient a la unitat o servei de cirurgia plàstica del centre hospitalari que s'hagi acordat (segons la instrucció que donarà a conèixer el Servei Català de la Salut).

El cirurgià plàstic serà qui farà la confirmació del grau de LAF i valorarà quin tractament quirúrgic és el més adequat en funció de les característiques del malalt.

Actualment, els centres que estan treballant amb aquestes tècniques de tractament quirúrgic de la LAF són l'Hospital Clínic i l'Hospital Germans Trias i Pujol.

## **12.3. Requisits del centres que ofereixin aquesta prestació**

L'equip quirúrgic de cirurgia plàstica ha de conèixer les tècniques exposades.

Es requereix un espai de consulta externa amb l'equipament necessari on es pugui realitzar un registre fotogràfic dels pacients per documentar l'estat previ al tractament i la valoració dels resultats obtinguts.

Qualsevol dels tractaments s'ha de dur a terme en l'àrea quirúrgica d'un centre hospitalari que permeti, d'una banda, atendre correctament el pacient i practicar-li una sedació que faciliti que estigui confortable i, de l'altra, que el cirurgià que realitzi el tractament pugui treballar sense les limitacions ocasionades pel dolor que pugui sentir el pacient.

## **12.4. Previsió del nombre de tractaments**

Atès que actualment hi pot haver més pacients amb el grau d'afectació més greu de LAF (grau III), pot succeir que al principi el nombre de tractaments amb material sintètic sigui més alt.

Tenint en compte les estimacions fetes pels autors del document, el nombre aproximat de persones que pateixen lipodistròfia a Catalunya podria arribar a ser d'un 50% dels pacients en tractament.

Un cop consultats els professionals dels centres i les unitats de cirurgia plàstica, el nombre de pacients amb LAF amb grau II i III d'afectació en els quals es consideraria necessari l'abordatge terapèutic amb tècniques quirúrgiques podria ser d'un 35%. D'ells consultades les unitats de cirurgia plàstica, les tècniques possibles de tractament en aquests pacients estarien repartides al 50%.

Aquestes dades són estimacions; per tant, és molt possible que en iniciar aquesta nova prestació els percentatges puguin variar.

### **12.5. Despeses generades**

Les despeses de les dues tècniques les tramitarà el Servei Català de la Salut en funció del nombre de tractaments que pugui dur a terme cada hospital i tenint en compte la seva capacitat i el pressupost destinat a la nova prestació.

### **12.6. Avaluació i recerca de la nova prestació**

Mitjançant un protocol consensuat prèviament, es crearà una base de dades centralitzada al Departament de Salut que es nodrirà de la informació que periòdicament facilitarà cada centre.

En aquest protocol hauran de registrar-se les fotografies prèvies i posteriors al tractament així com les dades relatives a la tècnica emprada (material, volum, zona tractada, etc.), grau de satisfacció del pacient i les possibles incidències que puguin aparèixer, característiques d'aquestes i tractament realitzat .

Amb les dades obtingudes s'intentarà controlar l'eficàcia i tolerabilitat de cadascun dels tractaments.

Aquestes dades ens permetran avaluar els diferents tractaments a tots i a cadascun dels centres i plantejar canvis, si fos necessari, en la tècnica o en els productes utilitzats.

## **13. CONCLUSIONS**

1. És necessari plantejar una solució per abordar la lipodistròfia, principalment facial, com a efecte secundari dels antiretrovirals, atès que actualment és l'efecte més estigmatitzant que pateixen aproximadament més de la meitat dels pacients.

2. L'estigmatització que comporta la lipoatròfia facial pot afavorir una disminució del compliment del tractament i, en conseqüència, un fracàs del tractament antiretroviral.
3. És necessari aprofundir amb assajos clínics l'estudi per al coneixement de les alteracions moleculars subjacents que comporten les alteracions del greix corporal i dels trastorns metabòlics.
4. No existeix cap tractament no invasiu completament satisfactori per al tractament de la lipoatròfia facial.
5. Actualment, de totes les mesures que poden ajudar a millorar aquest efecte secundari, la tècnica més eficaç, en termes de cost-efectivitat i que és a l'abast de la majoria de la població demandant d'acord amb els resultats obtinguts fins ara, és la dels empelts de greix, que ha demostrat ser un material que permet ser utilitzat en un nombre considerable de pacients, no presenta efectes secundaris greus associats i es manté en el temps. Es preveu la utilització de materials sintètics en aquells casos en què la quantitat de greix és realment escàs i en aquells en què es fa necessària la utilització de material sintètic de forma complementària o des del primer moment.
6. Únicament els pacients amb afectació més greu, grau II i III de LAF, són objecte de tractament quirúrgic.
7. S'ha de considerar el tractament de la LAF amb material de farciment dins l'àmbit de la recerca clínica.
8. Tenim en compte que no s'ha establert la seguretat i eficàcia del productes sintètics durant la gestació i lactància, es recomana evitar-ne la utilització durant aquests períodes.<sup>92</sup>
9. S'han de determinar els procediments que rebran finançament públic. Els avenços científics i el desig creixent d'una millor qualitat de vida fan que les necessitats en salut siguin il·limitades mentre que els pressupostos destinats a cobrir-les siguin limitats. Aquest fet comporta l'establiment de prioritats en la prestació de l'atenció sanitària i és per això que caldrà valorar com s'inclou el tractament de la LAF, que és costós, en la cartera de serveis.

## 14. REFERÈNCIES

- <sup>1</sup> Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management *AIDS* 2003;17 supl 1:S141-8.
- <sup>2</sup> 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;353:2093-9.
- <sup>3</sup> Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I et al. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS* 2000;14:37-49.
- <sup>4</sup> Bacchetti P, Gripshover B, Grunfeld C, Heymsfield S et al. Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV Infection (FRAM). Fat distribution in men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:121-31.
- <sup>5</sup> Carr A, Emery S, Law M, Puls R et al. An objective case definition of lipodystrophy in HIV- infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003;361:726-35.
- <sup>6</sup> Martínez E, García-Viejo MA, Blanch J, Gatell JM. Lipodystrophy syndrome in patients with HIV infection: quality of life issues. *Drug Saf* 2001;24:157-66.
- <sup>7</sup> Blanch J, Rousaud A, Martinez E, De Lazzari E, Peri JM, Milinkovic A, Perez-Cuevas JB, Blanco JL, Gatell JM. Impact of lipodystrophy on the quality of life of HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:404-7.
- <sup>8</sup> Milinkovic A, Vidal S, Bianchi L, Ayuso C, Domingo P, Gomila M et al. Comparative assessment of objective methods for the measurement of body fat. *Antivir Ther* 2003;8:L63.
- <sup>9</sup> Carey D, Wand H, Martin A, Rothwell S, Emery S, Cooper DA, Carr A; for the Rosey Investigators. Evaluation of ultrasound for assessing facial lipoatrophy in a randomized, placebo-controlled trial. *AIDS* 2005;19:1325-7.
- <sup>10</sup> Martínez E, Milinkovic A, Bianchi L, Gatell JM. Considerations about the value of sonography for the measurement of regional body fat. *AIDS* 2006;20:465-6.
- <sup>11</sup> Padilla S, Gallego JA, Masiá M, Gutiérrez F. Single-slice computed tomography and anthropometric skinfold analysis for evaluation of facial lipoatrophy in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004;39:1848-51.
- <sup>12</sup> Benn P, Ruff C, Cartledge J, Sauret V et al. Overcoming subjectivity in assessing facial lipoatrophy: is there a role for three-dimensional laser scans? *HIV Med* 2003;4:325-31.
- <sup>13</sup> Fontdevila J, Milinkovic A, Martínez E, Yoon TS, Gatell JM, Serra JM. Clinical classification of facial lipoatrophy in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2003;8:L81.
- <sup>14</sup> Fontdevila J, Martinez E, Rubio Murillo JM, Milinkovic A, Serra Renom JM, Gatell J. A practical classification for the surgical filling of facial lipoatrophy. *Antivir Ther* 2005;10:L28.
- <sup>15</sup> Ruiz L, Negredo E, Domingo P, Paredes R 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;27:229-36.
- <sup>16</sup> Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczar D et al. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003;349:1036-46.
- <sup>17</sup> Carr A, Workman C, Smith DE, Hoy J et al. for the Mitochondrial Toxicity (MITOX) study group. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipoatrophy: a randomized trial. *JAMA* 2002;288: 207-15.

- 
- <sup>18</sup> Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C et al. for the Mitochondrial Toxicity (MITOX) Study Group. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *AIDS* 2004;18:1029-36.
- <sup>19</sup> Moyle G, Sabin C, Cartledge J, et al. A 48 week randomized, open-label comparative study of tenofovir DF vs abacavir as substitutes for a thymidine analogue in persons with lipotrophy and sustained virological suppression on HAART [abstract LB-44]. A: Program and abstracts of 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston (Massachusetts), 2005.
- <sup>20</sup> Milinkovic A, Lopez S, Vidal S, Miro O, Fernández X, Arnaiz J, et al. A Randomized Open Study Comparing the Effect of Reducing Stavudine Dose vs Switching to Tenofovir on Mitochondrial Function, Metabolic Parameters, and Subcutaneous Fat in HIV-infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy Containing Stavudine. Program and abstracts of 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston (Massachusetts), 2005: abstract 857.
- <sup>21</sup> Pedrol E, Martín T, del Pozo MA, Flores J, Sanz J, Cartón JA, Jurdado JJ, Arazo P, Ribera E, Deig E. Estudio retrospectivo del impacto de la reducción de dosis de estavudina en su perfil de eficacia/seguridad en pacientes inmuno y virológicamente estables. *Med Clin (Barc)*. En prensa.
- <sup>22</sup> Negredo E, Moltó J, Burger D et al. Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral-experienced patients (NEKA study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:47-52.
- <sup>23</sup> Hatano H, Miller KD, Yoder CP, Yanovski JA et al. Metabolic and anthropometric consequences of interruption of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:1935-42.
- <sup>24</sup> Milinkovic A, Martínez E, Vidal Sey et al. The effect of structured therapy interruptions on the evolution of plasma lipids and body fat in patients with primary HIV-1 infection. 3<sup>rd</sup> European Workshop on Lipodistrophy and metabolic disorders. Marbella, Espanya; 2002; abstract O-8.
- <sup>25</sup> 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;18:952-5.
- <sup>26</sup> Carr A, Workman C, Carey D, Rogers G et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipoatrophy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363:429-38.
- <sup>27</sup> 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, USA); 2005; abstract 151LB.
- <sup>28</sup> Martínez E, Domingo P, Ribera E, et al. Effects of metformin or gemfibrozil on the lipodystrophy of HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *Antivir Ther* 2003;8:403-10.
- <sup>29</sup> Walker UA, Venhoff N, Koch EC, Olschewski M, Schneider J, Setzer B. Uridine abrogates mitochondrial toxicity related to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors in HepG2 cells. *Antivir Ther* 2003;8: 463-70.
- <sup>30</sup> 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 randomized, placebo-controlled trial. *Antivir Ther* 2005;10:L7.
- <sup>31</sup> 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 de juny de 2003, Barcelona (España). Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética, 2003.
- <sup>32</sup> Arévalo JM, del Pino V. Nuevas estrategias quirúrgicas para el tratamiento del síndrome lipodistrófico asociado al VIH. A: Polo R. Manual de Nutrición y Sida. 3<sup>a</sup> ed. Madrid: Nilo Gráfica, 2002:730-43.
- <sup>33</sup> Rohrich RJ, Rios JL, Fagien S. Role of new fillers in facial rejuvenation: a cautious outlook. *Plast Reconstr Surg* 2003;112:1899-902.

- 
- <sup>34</sup> Klein AW, Elson ML. The history of substances for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2000; 26:1096-105.
- <sup>35</sup> Klein AW, Elson ML 2000 The history of substances for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2000; 26:1096-105.
- <sup>36</sup> 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.
- <sup>37</sup> Shafir R, Amr A, Gur E. Long-term complications of facial injections with Restylane (injectable hyaluronic acid). *Plast Reconstr Surg* 2000;106:1215-6.
- <sup>38</sup> Vergel N. HIV-related facial wasting-potential reconstructive procedures. A: Facialwasting.org [en línia] [accés el 25 de març de 2005]. Disponible a la URL:
- <sup>39</sup> Rohrich R, Rios JL, Fagien S. Role of new fillers in facial rejuvenation: a cautious outlook. *Plast Reconstr Surg* 2003;112:1899-902.
- <sup>40</sup> 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.
- <sup>41</sup> Guaraldi G, Orlando G, De Fazio, Callegari M, Vigo M, Rottini A, Grisotti A, Borghi V, Nardini G, Esposito R. Autologous fat transfer for the treatment of HIV-related face lipoatrophy: a long follow up experience. *Antivir Ther* 2004;9:L50.
- <sup>42</sup> Levan P, Nguyen TH, Lallemand F, Mazetier L, Mimoun M, Rozembaum W, Girard PM. Correction of facial lipoatrophy in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy by injection of autologous fatty tissue. *AIDS* 2002;16:1985-7.
- <sup>43</sup> Rovati LC, Donati V, Gonfalonieri PL, Gervasoni C, Galli M, Bozzetti A. Coleman's lipostructure technique for correction of HIV related lipodystrophy. *Llibre de resums del 3rd European Workshop on Lipodystrophy and Metabolic Disorders. Marbella (Espanya), 25-27 d'abril de 2002:18.*
- <sup>44</sup> Caye N, LeFourn B, Pannier M. Traitement chirurgical des lipoatrophies faciales. *Ann Chir Plast Esthét* 2003;48:2-12.
- <sup>45</sup> Klein AW, Elson ML 2000 The history of substances for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2000; 26:1096-105.
- <sup>46</sup> Pollack SV. Silicone, fibrel, and collagen implantation for facial lines and wrinkles. *J Dermatol Surg Oncol* 1990;16:957-61.
- <sup>47</sup> Moyle G, Sutinen J. Managing HIV lipoatrophy. *Lancet* 2004;363:412-4.
- <sup>48</sup> Moyle G. Bridging a gap: surgical management of HIV-associated lipoatrophy. *AIDS Read* 2004; 14(9):472-5.
- <sup>49</sup> Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, Laglenne E, Pauchard M, Schoen H, Bousquet R, Katz P, Costagliola D, Katlama C. Poly lactic acid implants (New-Fill)<sup>®</sup> to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients: results of the open-label study VEGA. *AIDS* 2003;17:2471-7.
- <sup>50</sup> Higuera Suñé MC, Adell Mesas X, Gonzalez Mestre V, Negrodo Puigmal E, Clotet Sala B, Delgado E. Evolución en el tiempo de las infiltraciones con ácido poliláctico en pacientes HIV con lipoatrofia facial. Análisis mediante TAC facial. *Llibre de resums de ponències i comunicacions. XV Congreso de la FILACP y XXXIX Congreso de la SECPRE. Sevilla (Espanya), 7-11 de maig de 2004:110.*
- <sup>51</sup> Moyle GJ, Lysakova L, Brown S, Sibtain N, Healy J, Priest C, Mandalia S, Barton SE. 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;5:82-7.

- 
- <sup>52</sup> Guaraldi G, Orlando G, De Fazio D, De Lorenzi I, Rottino A, De Santis G, Pedone A, Spaggiari A, Baccarani A, Borghi V, Esposito R. Comparison of three different interventions for the correction of HIV-associated facial lipoatrophy: a prospective study. *Antivir Ther* 2005;10:753–9.
- <sup>53</sup> Cattelan AM, Bauer U, Trevenzoli M, Sasset L, Campostrini S, Facchin C, Pagiario E, Gerzeli S, Cadrobbi P, Chiarelli A. Use of polylactic acid implants to correct facial lipoatrophy in human immunodeficiency virus 1–positive individuals receiving combination antiretroviral therapy. *Arch Dermatol* 2006;142:329-34.
- <sup>54</sup> 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.
- <sup>55</sup> Oyafuso LKM, Serra MS, Troppe BM. Polymethylmethacrylate (PMMA) for facial atrophy treatment: five years follow-up. XV International AIDS Conference. 11-16 de juliol de 2004; Bangkok, Tailàndia. Abstract MoOrB1060.
- <sup>56</sup> Alcalay J, Alcalay R, Gat A, Yorav S. Late-onset granulomatous reaction to Artecoll. *Dermatol Surg* 2003; 29:859-62. Saylan Z. Facial fillers and their complications. *Aesthetic Surg J* 2003;23:221-4.
- <sup>57</sup> Fontdevila J, Serra Renom JM, Benito Ruiz J, Casanovas J, Rubio Murillo J, Raigosa M. Complicaciones asociadas a la infiltración subcutánea de polialquilimida (Bioalcamid®) y su tratamiento". XLI Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Plástica Reparadora y Estética. Pamplona, 10-13 maig de 2006.
- <sup>58</sup> Karim R, Hage JJ. Complications of polyalquilimide 4% injections Bioalcamid®: a report of 14 cases. Llibre d'abstracts del Seventeenth Annual Meeting of l'European Association of Plastic Surgeons. Istanbul, Turquia, 25-27 de maig de 2006.
- <sup>59</sup> 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. Llibre de resums de ponències i comunicacions. XV Congreso de la FILACP y XXXIX Congreso de la SECPRE. Sevilla, 7-11 de maig de 2004:109.
- <sup>60</sup> Jones D. HIV facial lipoatrophy: causes and treatment options. *Dermatol Surg* 2005;31:1519–29.
- <sup>61</sup> Vergel N. HIV-related facial wasting-potential reconstructive procedures. A: Facialwasting.org [en línia] [accés el 25 de març de 2005]. Disponible a la URL:
- <sup>62</sup> Neavin TS, Jeffords K, Manders E. Use of Radiesse for soft tissue contour restoration for facial lipoatrophy in the HIV-positive patient: Llibre de resums de l'Annual Meeting of the American Society for Aesthetic and Plastic Surgery 2005, 28 d'abril – 4 de maig de 2005; Nova Orleans (Lousiana), USA. Los Alamitos (California): American Society of Aesthetic and Plastic Surgery Inc.;2005:41-2.
- <sup>63</sup> Moyle GJ. Bridging a gap: surgical management of HIV-associated lipoatrophy. *AIDS Read* 2004; 14:472-5.
- <sup>64</sup> Del Pino V, Arévalo JM, Moreno S, Drona F. Successful surgical therapy with polyvinyl gel microspheres of severe facial lipoatrophy: results after one year of follow up. *Antivir Ther* 2001, 6(supl 4):38-9.
- <sup>65</sup> Talmor M, Hoffman LA, LaTrenta GS. Facial atrophy in HIV-related fat redistribution syndrome: anatomic evaluation and surgical reconstruction. *Ann Plast Surg* 2002;49:11-7.
- <sup>66</sup> Hodgkinson DJ. Facial atrophy in HIV-related fat redistribution syndrome: anatomic evaluation and surgical reconstruction. *Ann Plast Surg* 2003;50:328.
- <sup>67, 68</sup> Abad MC. Informe sobre implantes de relleno utilizados en medicina y cirugía estética. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Maig de 2007.
- <sup>69</sup> James J, Carruthers A, Carruthers J. HIV-associated facial lipoatrophy. *Dermatol Surg* 2002;28:979-86.



- 
- <sup>70</sup> Moyle GJ. Bridging a gap: surgical management of HIV-associated lipoatrophy. *AIDS Read* 2004; 14:472-5.
- <sup>71</sup> Sutinen J. Interventions for managing antiretroviral therapy-associated lipoatrophy. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:25-33.
- <sup>72</sup> Markey AC, Glogau RG. Autologous fat grafting: comparison of techniques. *Dermatol Surg* 2000;26:1135-9.
- <sup>73</sup> Coleman SR. Structural fat grafts: the ideal filler? *Clin Plast Surg* 2001;28(1):111-9.
- <sup>74</sup> Billings E, May JW. Historical review and present status of free fat graft autotransplantation in plastic and reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg* 1989;83:368-381.
- <sup>75</sup> Sommer B, Sattler G. Current concepts of fat graft survival: histology of aspirated adipose tissue and review of the literature. *Dermatol Surg* 2000;26:1159-66.
- <sup>76</sup> 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;113:363-70.
- <sup>77</sup> Levan P, Girard PM, Rozembaum W, Mimoun M. Plastic Surgery: facial recontouring in lipodystrophic HIV-infected patients under HAART: our experience. European Symposium on Lipodystrophy and HIV Infection. Marràqueix, Marroc, 2000. Abstract 6.
- <sup>78</sup> 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;114:551-5.
- <sup>79</sup> Caye N, LeFourn B, Pannier M. Traitement chirurgical des lipoatrophies faciales. *Ann Chir Plast Esthét* 2003;48:2-12.
- <sup>80</sup> 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.
- <sup>81</sup> Guaraldi G, Orlando G, De Fazio, Callegari M, Vigo M, Rottini A, Grisotti A, Borghi V, Nardini G, Esposito R. Autologous fat transfer for the treatment of HIV-related face lipoatrophy: a long follow up experience. *Antivir Ther* 2004;9(6):L50.
- <sup>82</sup> Guaraldi G, Orlando G, De Fazio, Callegari M, De Santis G, Pedone A, Spaggiari A, Baccarani A, Pinelli M, Borghi V, Nardini G, Beghetto B, Esposito R. 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.
- <sup>83</sup> Schouten JT. Ask Dr. Jeff: Surgery to Correct Body-Shape Changes. A: STEP Perspective Volumen 02, Núm. 2, 2002. Seattle: Seattle Treatment Education Project. [En línea] [acces el 21 de desembre de 2004]. Disponible des de la URL:
- <sup>84</sup> Arévalo JM, del Pino V. Nuevas estrategias quirúrgicas para el tratamiento del síndrome lipodistrófico asociado al VIH. A: Polo R. Manual de Nutrición y Sida. 3ª ed. Madrid: Nilo Gráfica, 2002:730-43.
- <sup>85</sup> Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, Laglenne E, Pauchard M, Schoen H, Bousquet R, Katz P, Costagliola D, Katlama C. Poly lactic acid implants (New-Fill)® to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients: results of the open-label study VEGA. *AIDS* 2003;17:2471-7.
- <sup>86</sup> Katlama C, Aubron-Olivier C, Valantin MA, Costagliola D, Laglenne E, Katz P. The VEGA study. París: The Centre for Research and Study into Tropical Pathology and AIDS, 2002.
- <sup>87</sup> Moyle GJ. Bridging a gap: surgical management of HIV-associated lipoatrophy. *AIDS Read* 2004; 14:472-5.

- 
- <sup>88</sup> Talmor M, Hoffman LA, LaTrenta GS. Facial atrophy in HIV-related fat redistribution syndrome: anatomic evaluation and surgical reconstruction. *Ann Plast Surg* 2002;49:11-7.
- <sup>89</sup> James J, Carruthers A, Carruthers J. HIV-associated facial lipoatrophy. *Dermatol Surg* 2002;28:979-86.
- <sup>90</sup> Guaraldi G, De Fazio D, Orlando G, Murri R, Wu A, Guaraldi P, Esposito R. Facial lipohypertrophy in HIV infected patients who underwent autologous fat tissue transplantation. *Clin Infect Dis* 2005;40:e13-5.
- <sup>91</sup> Moyle GJ, Lysakova L, Brown S, Sibtain N, Healy J, Priest C, Mandalia S, Barton SE. 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;5:82-7.
- <sup>92</sup> Abad MC. Informe sobre implantes de relleno utilizados en medicina y cirugía estética. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Maig de 2007.