



# Injertos de tejido adiposo autólogo en la lipoatrofia facial de pacientes VIH+: Comparación de dos estrategias de tratamiento y utilidad de la tomografía computerizada en la evaluación de su durabilidad

Eva Guisantes Plntos

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tesisenred.net](http://www.tesisenred.net)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**Universitat de Barcelona**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Cirugía y Especialidades  
Quirúrgicas**

**"INJERTOS DE TEJIDO ADIPOSEO AUTÓLOGO EN LA  
LIPOATROFIA FACIAL DE PACIENTES VIH+: COMPARACIÓN  
DE DOS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO Y UTILIDAD DE LA  
TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA EN LA EVALUACIÓN DE SU  
DURABILIDAD".**

*Tesis presentada por Eva Guisantes Pintos para optar al grado de Doctor  
en Medicina.*

**Directores:**

Prof. Joan Fontdevila Font  
Universidad de Barcelona  
Facultad de Medicina  
Departamento de Cirugía y Especialidades Quirúrgicas

Prof. Esteban Martínez Chamorro  
Universidad de Barcelona  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina

Barcelona, agosto 2010.



Este estudio ha sido parcialmente financiado por la Beca 03/0393 “Tratamiento quirúrgico de la lipoatrofia facial mediante inyección de grasa autóloga en los pacientes infectados por VIH” del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) del Instituto de Salud Carlos III.

Parte de los resultados de este trabajo fueron presentados como comunicación oral titulada “Long-term viability of the fat grafts in the face assessed by objective measure using CT scan”, en el Annual Meeting de la American Society of Aesthetic Plastic Surgery (ASAPS) & Aesthetic Surgery Education and Research Foundation (ASERF) en New York, recibiendo el Premio “Sherrell J. Aston Award” a la mejor presentación en abril 2007.

Parte de los resultados de este estudio han sido publicados con el título “Assessing the long-term viability in facial fat grafts: an objective measure using computed tomography”. *Aesthet Surg J. 2008 Jul-Aug; 28(4):380-6.*

Parte de los resultados de este trabajo han sido la base para establecer el “Protocolo de tratamiento de la atrofia facial en pacientes VIH+” del Programa de Prevención y Asistencia de SIDA de la Dirección General de Salud Pública del Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña.

## **ABREVIATURAS**



- ADO: antidiabéticos orales.
- AF: atrofia facial.
- CMV: citomegalovirus.
- FEV: fracción estromal-vascular.
- hadA: escala hospitalaria de ansiedad-depresión (ansiedad).
- hadD: escala hospitalaria de ansiedad-depresión (depresión).
- HorasEj: horas de ejercicio.
- Hipercolest.: hipercolesterolemia.
- HiperTGL: hipertrigliceridemia.
- IGF-1: *insulin-like growth factor 1*.
- IMC: Índice de Masa Corporal.
- Infec. Oportun.: infecciones oportunistas.
- IP: inhibidores de proteasas.
- ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos.
- ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.
- LA: lipoatrofia.
- LD: lipodistrofia.
- PEG: polietilenglicol.
- PGF: plasma with growth factors.
- PLGA: ácido poliláctico co-glicólico.
- PPGF: plasma poor in growth factors.
- PRGF: plasma rich in growth factors.
- PRP: plasma rico en plaquetas o plasma rico en factores de crecimiento plaquetar.
- TA: tejido adiposo.
- TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad.
- TBC: tuberculosis.
- TC: Tomografía computerizada
- TLD: tiempo entre el diagnóstico de lipodistrofia y el tratamiento de la atrofia facial.
- TVIH: tiempo entre el diagnóstico de infección por el VIH y el tratamiento de atrofia facial.
- VHB: virus hepatitis B.
- VHC: virus hepatitis C.
- VolInfiltr: volumen infiltrado (de tejido adiposo).
- VolTC0: volumen de grasa medida por TC en momento basal.
- VolTC1: volumen de grasa medida por TC a los 2 meses postratamiento.
- VolTC2: volumen de grasa medida por TC a los 12 meses postratamiento.
- VolTot: volumen total (de tejido adiposo).
- VolTotPur: volumen total purificado (de tejido adiposo).



## **ÍNDICE**



1.	<b>RESUMEN.....</b>	<b>11</b>
1.1.	RESUMEN.....	13
1.2.	SUMMARY.....	27
2.	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>41</b>
2.1.	SÍNDROME DE LIPODISTROFIA VIH+.....	43
2.1.1.	Generalidades del Síndrome de Lipodistrofia VIH+.....	43
2.1.2.	Patogenia del Síndrome de lipodistrofia VIH+.....	44
2.1.3.	Manifestaciones clínicas y metabólicas.....	46
2.1.4.	Epidemiología.....	50
2.2.	ATROFIA FACIAL EN PACIENTES VIH+.....	52
2.2.1.	Atrofia grasa facial fisiológica.....	52
2.2.2.	Características de la atrofia facial en pacientes VIH+.....	53
2.3.	EL TEJIDO ADIPOSO .....	58
2.3.1.	Características del tejido adiposo.....	58
2.3.2.	Diferenciación del tejido adiposo y papel de las células madre.....	61
2.4.	INJERTOS DE TEJIDO ADIPOSO AUTÓLOGO.....	65
2.5.	PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO PLAQUETARIOS.....	69
2.5.1.	¿Qué son los factores de crecimiento derivados de plaquetas?.....	69
2.5.2.	Antecedentes históricos del tema.....	71
3.	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>73</b>
4.	<b>JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....</b>	<b>77</b>
5.	<b>PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>81</b>
5.1.	Sujetos de estudio.....	83
5.2.	Diseño del estudio.....	84
5.3.	Aspectos éticos.....	84
5.4.	Valoración de la atrofia facial.....	85
5.4.1.	Clasificación clínica del grado de atrofia facial.....	85
5.4.2.	Evaluación objetiva de la atrofia facial por Tomografía Computerizada.....	86

5.5.	Evaluación de la calidad de vida antes y después del tratamiento.....	89
5.6.	Variables de estudio.....	94
5.7.	Técnica quirúrgica.....	97
5.7.1.	Preparación preoperatoria.....	97
5.7.2.	Técnica anestésica.....	100
5.7.3.	Obtención del tejido adiposo de la zona donante.....	103
5.7.4.	Procesamiento del tejido adiposo obtenido.....	110
5.7.5.	Lipoinyección.....	114
5.7.6.	Adición de los factores de crecimiento plaquetarios.....	119
5.7.7.	Manejo postoperatorio.....	125
5.8.	Evaluación de las complicaciones inmediatas y tardías de la obtención e infiltración de grasa.....	126
6.	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>129</b>
6.1.	Reclutamiento y flujo de participantes.....	131
6.2.	Datos basales de la población a estudio.....	133
6.3.	Evolución volumétrica de los injertos de TA objetivada por TC.....	143
6.4.	Evolución del grado de afectación tras el tratamiento.....	158
6.5.	Relación entre grado de atrofia y volumen de tejido adiposo medido por TC.....	163
6.6.	Resultados de la comparación de 2 estrategias de tratamiento.....	168
6.6.1.	Datos basales de los 2 grupos de tratamiento.....	168
6.6.2.	Volúmenes de tejido adiposo facial medidos por TC en cada grupo de tratamiento.....	179
6.6.3.	Efecto de la adición del PRP a los injertos de tejido adiposo autólogo.....	181
6.7.	Calidad de vida de los pacientes.....	184
6.8.	Complicaciones del tratamiento.....	187
7.	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>193</b>
7.1.	Acerca de la metodología.....	195
7.1.1.	Tamaño muestral.....	195
7.1.2.	Técnica quirúrgica.....	196

*Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.*

7.2.	Acerca de la evolución volumétrica de los injertos por TC.....	203
7.3.	Acerca de la evolución del grado de atrofia facial y su relación con el volumen por TC.....	210
7.4.	Acerca del Plasma Rico en Plaquetas en la atrofia facial.....	213
7.5.	Acerca de las complicaciones del tratamiento.....	220
7.6.	Acerca de la calidad de vida de pacientes lipodistróficos tratados.....	225
7.7.	Aplicación clínica del estudio.....	227
7.8.	Limitaciones del estudio.....	229
8.	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>231</b>
9.	<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>235</b>



## **1. RESUMEN**



## **1.1. RESUMEN.**

### **INTRODUCCIÓN:**

El **Síndrome de Lipodistrofia** en pacientes VIH+ se ha convertido en los últimos años en el efecto secundario más preocupante de las terapias antirretrovirales. La lipodistrofia se expresa a nivel físico en forma de extrema atrofia facial, mostrando hondas depresiones en la cara, acúmulos grasos en forma de joroba en la espalda y en abdomen, y un extremo adelgazamiento de brazos y piernas. Esto supone importantes consecuencias negativas desde el punto de vista psicológico y de seguimiento del tratamiento en estos pacientes.

Este trabajo se centra en la evaluación del tratamiento de la lipoatrofia facial (uno de los signos más estigmatizantes del Síndrome de Lipodistrofia) con **injertos de tejido adiposo (TA) autólogo**.

Aunque ya se ha demostrado la efectividad clínica del tratamiento de la lipoatrofia facial con injertos de tejido adiposo autólogo, queda por determinar la evolución volumétrica de los injertos con el tiempo. Este estudio evalúa esta evolución volumétrica de los injertos de tejido adiposo autólogo utilizando la **tomografía computerizada**.

El **plasma rico en plaquetas (PRP)** se define como una porción del plasma propio con una concentración plaquetaria superior a la basal obtenida mediante centrifugación. Esta fracción plasmática contiene no sólo un mayor volumen de plaquetas sino también los factores plaquetarios, que ejercen múltiples acciones sobre diferentes aspectos de la reparación tisular. Esta técnica se utiliza actualmente para mejorar la integración de los injertos óseos a nivel de maxilares y para la obliteración de quistes óseos, así como en traumatología para acelerar la curación de fracturas óseas y lesiones músculo-tendinosas. También se utiliza en otros campos de la cirugía para mejorar la integración

de los injertos en el tejido receptor. Por ello, en este trabajo, se modificó la técnica habitual de trasplante de tejido adiposo autólogo, añadiendo plasma rico en factores de crecimiento al tejido adiposo a infiltrar. Esto permitió estudiar el efecto del PRP en los injertos de grasa y evaluar si mejora o no su integración en la cara.

Además, en este trabajo se evalúa la mejoría en la **calidad de vida** de los pacientes sometidos a este tratamiento mediante tests psicométricos realizados antes y después de la cirugía.

### **HIPÓTESIS:**

El tratamiento de la lipoatrofia facial con injertos de TA es un tratamiento efectivo en la mejoría del grado clínico de la atrofia facial pero queda por determinar si esta mejoría se mantiene en el tiempo. Las hipótesis de trabajo son las siguientes:

1. Hipótesis principal: Los injertos de tejido adiposo no se reabsorben tras 12 meses de control después de su implante.
2. Hipótesis secundaria: Existe una equivalencia entre la ganancia de volumen facial bilateral en el grupo tratado con grasa + PRP con respecto al grupo tratado únicamente con grasa.
3. Hipótesis secundaria: Existe una mejoría en la calidad de vida de los pacientes VIH+ con atrofia facial tras el tratamiento con tejido adiposo autólogo.

## **OBJETIVOS:**

Para verificar las hipótesis planteadas establecemos los siguientes objetivos en nuestro trabajo:

1. Determinar mediante TC la evolución del volumen de tejido adiposo del área facial tratada a los 2 y 12 meses del tratamiento.
2. Evaluar la mejoría clínica de la atrofia facial tras el tratamiento utilizando una clasificación clínica validada.
3. Evaluar el efecto en el volumen de tejido adiposo facial de la adición del PRP al tejido adiposo a implantar.
4. Evaluar si existe una mejoría en la calidad de vida de los pacientes con atrofia facial por antirretrovirales tras el tratamiento con injertos de tejido adiposo autólogo.
5. Evaluar la seguridad del tratamiento.

## **METODOLOGÍA:**

**Diseño:** Se trata de un **ensayo clínico randomizado** aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínic de Barcelona. Se aleatorizaron los pacientes con atrofia facial en 2 grupos, uno tratado con inyección de grasa autóloga (grupo A) y otro tratado con inyección de grasa autóloga con plasma rico en factores de crecimiento (grupo B).

Se determinaron los cambios estructurales en los tejidos blandos faciales mediante tomografía computerizada, la repercusión psicológica de la lipodistrofia con tests psicométricos y se realizaron registros fotográficos, previamente al tratamiento. Posteriormente al tratamiento (a los 2 meses y al año) se repitieron las valoraciones iniciales para

contrastar los resultados. Asimismo, se evaluaron las complicaciones derivadas del tratamiento.

**Sujetos de estudio:** 49 adultos infectados por VIH, con estabilidad clínica inmunológica y virológica, con diagnóstico clínico de lipoatrofia facial, en base a unos criterios de inclusión y de exclusión. Se clasificó el grado de atrofia facial siguiendo una clasificación clínica validada, de 4 grados (grado 0: normal a grado 3: severo).

**Estudio por imagen:** Se realizó una exploración mediante TC para valorar el grosor de los tejidos blandos de la cara antes de realizar el tratamiento. La técnica de TC utilizada fue la adquisición volumétrica con TC espiral (Somaton Plus 4, Siemens). El área estudiada por TC comprendía: altura desde la espina nasal anterior hasta 9 mm por debajo, profundidad de piel a hueso, y anchura desde borde anterior del músculo masetero hasta el surco nasolabial. Se realizó la medición de volumen de este área con TC con el software VOLUME<sup>®</sup> (Siemens AG). En estación de trabajo se calcularon distancias, áreas y volúmenes. Se realizaron comparaciones estadísticas entre los diferentes volúmenes pre y postratamiento.

**Técnica quirúrgica:** La grasa para el injerto se obtuvo mediante liposucción de las zonas de acúmulos (cervicodorsales, abdominales o de otra localización). La grasa obtenida se purificó mediante un procedimiento de centrifugado a 3000 r.p.m. durante 3 minutos. Se eliminó el suero, hematíes y triglicéridos libres que pueden interferir con la integración de la grasa en el tejido en el que se implanta. Se realizó bajo anestesia general, o sedación y anestesia local, según el caso.

Tras la extracción de la grasa necesaria para el implante, los acúmulos se trataron mediante liposucción para evitar irregularidades cutáneas consecuentes a la obtención del material.

**Técnica de obtención del plasma rico en plaquetas (PRP):** se extrajo sangre del paciente momentos antes de la intervención, durante el proceso de preparación preanestésica. Posteriormente los tubos de sangre se centrifugaron y se separó la fracción plaquetaria. Esta fase plaquetaria posee los factores de crecimiento plaquetarios que se desean. Una vez activado el PRP, se inyectó junto con el TA en los pacientes del grupo B.

**Complicaciones tras el tratamiento:** se realizó un control a los 2 meses y al año de la presencia o no de edema, equimosis, hipocorrección, hipercorrección, asimetría, nódulos, migración del implante, irregularidades, incisión visible, infección, lesión de estructuras vitales.

**Estudio de calidad de vida mediante tests psicométricos:** Para medir el impacto en la calidad de vida de la lipodistrofia y su posible variación tras el tratamiento, los pacientes realizaron dos cuestionarios psicométricos previamente al tratamiento, a los 2 meses y al año del tratamiento. Fueron evaluados por el Departamento de Psiquiatría del Hospital Clínic.

Estos cuestionarios fueron:

- Índice de calidad de vida (icvdtot): es una adaptación española del *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*.
- Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (hadA y hadD).

**Análisis estadístico:**

Para el análisis estadístico de las comparaciones entre los volúmenes pre y postratamiento del área facial medida por TC, se aplicó el Test t de Student-Fisher para datos apareados (Paired t test).

Para la evaluación del efecto del tratamiento con injertos de TA solos o injertos de TA + PRP se generaron modelos multivariantes mediante regresión logística (REGRESSION

de SPSS 15.0) que permitieron controlar los potenciales factores de confusión del efecto real del tratamiento.

Para el análisis estadístico de los resultados de los tests psicométricos de evaluación de calidad de vida antes y después del tratamiento, se utilizó el T-test para datos apareados.

La evaluación de las complicaciones locales se describió en forma de proporciones de aparición de complicaciones.

## **RESULTADOS:**

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Clínic de junio del 2004 a junio del 2007.

Cuarenta y nueve pacientes (33 hombres y 16 mujeres), con una media de edad de 46 años, completaron el estudio. Las áreas donantes de grasa fueron abdomen (n=22), giba dorsocervical (n=18), mama masculina (n=8), y tórax (n=1). Del total de pacientes, 29 pertenecen al grupo A (tratamiento con TA) y 20 al tratamiento B (TA + PRP). Hubo 5 pacientes que completaron la parte de clasificación clínica del estudio pero no realizaron los controles por TC (2 pacientes del grupo A y 3 del B), de ahí que para el estudio de la mejoría clínica, contemos con 49 pacientes (29 en el grupo A y 20 en el grupo B) y para el control por TC con 44 pacientes (27 del grupo A y 17 del B).

**1. Estudio por TC del volumen de grasa en un área facial determinada:** el volumen medio de grasa bilateral aumentó de un valor basal de 2,9 cc (IC 95%: 2,4 a 3,4) a 5,7 cc (IC 95%: 5,2 a 6,2) a los 2 meses de la intervención y a 6,3 cc (IC 95%: 5,8 a 6,8) a los 12 meses (P<0,0001 ambos). Existe un aumento medio del volumen entre la TC preoperatoria y la TC a los 2 meses de 2,8 cc (IC 95%: de 2,4 a 3,2). Existe un aumento medio del volumen entre la TC preoperatoria y

la TC a los 12 meses de 3,4 cc (IC 95%: de 2,9 a 3,9). Por lo tanto, existe una ganancia media de volumen del TA facial de 0,62 cc entre los 2 y los 12 meses postratamiento, evaluada por TC.

Para el grupo A el aumento medio del volumen entre la TC preoperatoria y la TC a los 2 meses es de 3,28 cc, entre la TC preoperatoria y la de los 12 meses es de 3,9 cc, y entre la TC a los 2 meses y la TC a los 12 meses es de 0,62 cc.

Para el grupo B el aumento medio del volumen entre la TC preoperatoria y la TC a los 2 meses es de 2,1 cc, entre la TC preoperatoria y la de los 12 meses es de 3,28 cc, y entre la TC a los 2 meses y la TC a los 12 meses es de 0,62 cc.

Los factores independientemente asociados con un mayor incremento de volumen desde el valor basal al valor de los 12 meses postoperatorios incluyeron: el volumen de grasa infiltrado ( $P<0,001$ ) y el tratamiento con estatinas ( $P<0,001$ ).

## **2. Evaluación de la mejoría de grado clínico tras el tratamiento:**

- a. Grupo A a los 2 y a los 12 meses: un 93,1% (n=27) de los pacientes, presentaba un grado 0 de atrofia facial tras el tratamiento. Un 6,9% (n=2) presentaba un grado 1. En todos los casos hubo mejoría del grado.
- b. Grupo B a los 2 y a los 12 meses: Un 70% (n=14) presentaba un grado 0 tras el tratamiento. Un 30% (n=6) presentaba un grado 1. En todos los casos hubo mejoría del grado.

## **3. Relación entre grado de atrofia y volumen de tejido adiposo medido por TC.**

### Momento basal:

- El volumen medio de TA basal, medido por TC en el área estudiada, fue de **5,62 cc** para los pacientes de **grado I**.

- El volumen medio de TA basal, medido por TC en el área estudiada, fue de **4,29 cc** para los pacientes de **grado II**.

- El volumen medio de TA basal, medido por TC en el área estudiada, fue de **2,8 cc** para los pacientes de **grado III**.

A los 2 meses postratamiento:

- El volumen medio de TA, medido por TC en el área estudiada, fue de **7,23 cc** para los pacientes de **grado 0** a los 2 meses.

- El volumen medio de TA, medido por TC en el área estudiada, fue de **4,99 cc** para los pacientes de **grado I** a los 2 meses.

A los 12 meses postratamiento:

- El volumen medio de TA, medido por TC en el área estudiada, fue de **7,87 cc** para los pacientes de **grado 0** a los 12 meses.

- El volumen medio de TA, medido por TC en el área estudiada, fue de **5,49 cc** para los pacientes de **grado I** a los 12 meses.

La mejoría de grado clínico se correspondió con un aumento de volumen de TA medido por TC como era esperable.

**4. Adición de PRP a los injertos de TA:** A la hora de comparar las diferencias/equivalencias entre los 2 grupos de tratamiento A y B con respecto a la ganancia de volumen de TA, debíamos establecer qué iba a considerarse “diferencia entre ambos tratamientos”. O en este caso, en lugar de establecer qué son diferencias, se estableció qué eran equivalencias entre ambos tratamientos. El margen de equivalencia entre ambos grupos de tratamiento para la mejoría en la ganancia de volumen a los 2 ó 12 meses se estableció de forma arbitraria en un 10% de la ganancia total de volumen en esos momentos en el tiempo. Una diferencia de volumen entre am-

Los grupos correspondería a una variación del volumen mayor del 10%. Una de nuestras hipótesis secundarias en estas evaluaciones cuantitativas (VolTC1\_0 y VolTC2\_0) era que el tratamiento B (PRP + TA) era tan efectivo en la ganancia bilateral de volumen como el tratamiento de referencia A (sólo TA). Esta hipótesis se aceptaba si el intervalo de confianza del 95% de la diferencia en la ganancia de volumen entre ambos tratamientos en diferentes momentos (2 y 12 meses) estaba entre -10% y 10% del efecto detectado.

La ganancia media de volumen a los 2 meses fue de 2,81 cc, es decir, la diferencia de volumen entre los 2 meses y el momento basal (VolTC1\_0) fue de 2,81 cc. Por lo tanto, el margen de equivalencia para la ganancia de volumen a los 2 meses se estableció en 0,281 cc, que es el 10% de la ganancia total a los 2 meses. De forma similar, la ganancia de volumen a los 12 meses fue de 3,44 cc, es decir, la diferencia de volumen entre los 12 meses y el momento basal (VolTC2\_0) fue de 3,44 cc. Por lo tanto, el margen de equivalencia de la ganancia de volumen a los 12 meses se estableció en 0,344 cc porque es el 10% de la ganancia total a los 12 meses.

Nuestra hipótesis secundaria se aceptaba si el intervalo de confianza del 95% de la diferencia en la ganancia de volumen entre ambos tratamientos en distintos momentos en el tiempo estaba entre -0.281 y 0.281 para VolTC1\_0 y entre -0.344 y 0.344 para VolTC2\_0.

La diferencia media VolTC1_0 = 2,806 cm <sup>3</sup> ; el 10% = +/- 0,281; IC= -0,281cm <sup>3</sup> a + 0,281cm <sup>3</sup> . La diferencia media VolTC2_0 = 3,441 cm <sup>3</sup> ; el 10% = +/- 0,344; IC= -0,344cm <sup>3</sup> a + 0,344cm <sup>3</sup> .
--

Los resultados del efecto del tratamiento experimental (B) respecto al tratamiento de referencia (A) se valoraron ajustados en el modelo multivariable, y mediante el análisis crudo.

Análisis ajustado:

Para el modelo de referencia VolTC1\_0 la diferencia entre ambos tratamientos se sitúa en  $DifB-A=-0,354$  (-0,966 a 0,259).  $P=0,251$ .

Para el modelo de referencia VolTC2\_0 la diferencia entre ambos tratamientos se sitúa en  $DifB-A=-0,309$  (-1,096 a 0,477).  $P=0,431$ .

Así pues los intervalos no son concluyentes y no significativos ya que incluyen la hipótesis nula (0) en el intervalo.

Se demuestra que la diferencia de volumen entre el grupo B (experimental) y el A (control) en el análisis ajustado incluye el valor 0 y por lo tanto no es significativa.

Es decir, no existen diferencias en cuanto a la ganancia de volumen en el tiempo entre el tratamiento A y el tratamiento B.

**5. Complicaciones del tratamiento:** Las únicas complicaciones remarcables al año fueron hipocorrección (14,3%), hipercorrección (6,1%), irregularidades cutáneas (6,1%) y asimetría (22,4%). No se observaron complicaciones graves como infección, migración del implante o lesión de estructuras nobles. El grupo B presentó mayor porcentaje de hipocorrección, asimetría e irregularidades cutáneas que el grupo A. El porcentaje de asimetría previa al tratamiento es de un 24% de los pacientes. De los pacientes con asimetría postoperatoria a los 2 meses, un 38% presentaba asimetría preoperatoria, y de los pacientes con asimetría a los 12 meses, un 45% tenía asimetría preoperatoria. Parece que la asimetría previa es un factor predisponente a la asimetría postoperatoria.

## **6. Evaluación en la calidad de vida de los pacientes tras el tratamiento:**

El índice de calidad de vida (icvdtot) demuestra una mejoría media de 4.1 puntos (IC95%: 2.3 a 5.8) para toda la cohorte entre los 0 y 2 meses. A los 12 meses la mejoría media es de 4.9 puntos (IC95%: 3.3 a 6.6). No se aprecian diferencias significativas para hadA y hadD entre los 0 a 2 ó 12 meses (Test t para datos apareados).

No aparecieron diferencias significativas entre los cambios en los índices de calidad de vida, hadA y hadD para los diferentes tiempos entre el grupo control A y el grupo experimental B (Test t para muestras independientes,  $P > 0.05$  bilateral).

Existe un decremento de la puntuación en el índice de calidad de vida según la diferencia de resultados total de los pacientes, independientemente del grupo de asignación. Este resultado es significativo a los 2 meses con respecto al momento basal y a los 12 meses con respecto al momento basal. Este decremento significa una mejoría en la calidad de vida, por lo tanto, existe una mejoría en la calidad de vida de estos pacientes a los 2 y a los 12 meses post-tratamiento con respecto al momento basal.

## **DISCUSIÓN:**

La lipodistrofia es en este momento la complicación asociada al tratamiento antirretroviral que más preocupa a los pacientes, una vez superadas (gracias a los nuevos tratamientos antirretrovirales) las infecciones oportunistas que amenazaban la vida del paciente. Este problema no merma tan solo las relaciones sociales del individuo y su bienestar psíquico sino que además provoca el desánimo en quienes se encargan directamente del tratamiento farmacológico de estos pacientes, al encontrarse en muchas ocasiones en la difícil situación de prescribir una medicación que saben que puede provocar lipodistrofia y en consecuencia, disminuir la calidad

de vida de estos pacientes (ansiedad, depresión, falta de autoestima, no adherencia al tratamiento).

El tratamiento con injertos de TA es un tratamiento que ha demostrado su efectividad en la mejoría clínica del grado de atrofia facial. Sin embargo, no había hasta el momento actual, ningún estudio en el que se evaluara de forma objetiva la durabilidad de la grasa injertada. Hasta ahora ha habido mucha discrepancia en cuanto a la permanencia de la grasa injertada, debido principalmente a las conclusiones de estudios previos que no se basaban en medidas objetivas del volumen de grasa a largo plazo, sino subjetivas. Este estudio permite demostrar que **los injertos de tejido adiposo autólogo permanecen al año de su implantación con mediciones objetivas y cuantificables**. Además, los injertos de TA no sólo no se reabsorben sino que aumentan su volumen entre los 2 y 12 meses postratamiento, lo que puede explicarse por la teoría de Peer. De ahí que los pacientes deban ser normocorregidos en el momento de la lipoinyección. Debe evitarse la hipercorrección en quirófano porque el TA no sólo no se reabsorbe, sino que además aumenta su volumen en el tiempo, y esto puede llevar a la hipercorrección permanente o incluso al “Síndrome del hámster”, de difícil solución.

El análisis estadístico de los resultados de este estudio **no mostró diferencias significativas en la ganancia de volumen bilateral entre pacientes que recibieron sólo TA y los que recibieron TA con plasma rico en factores de crecimiento**. De ello se deduce que no es necesario añadir plasma rico en factores de crecimiento a la grasa para conseguir un buen resultado, es suficiente con el tejido adiposo autólogo. Esto facilita la técnica, acorta el procedimiento quirúrgico y reduce costes.

Se trata de un **tratamiento seguro** y las complicaciones observadas son menores (hipocorrección, hipercorrección, irregularidades cutáneas y asimetría). En ningún caso se hallaron complicaciones mayores como infección, lesión de estructuras nobles, o migración del injerto. En el grupo tratado con PRP + grasa se observó un mayor porcentaje de hipocorrección, asimetría e irregularidades cutáneas, por lo que podría deducirse que el PRP actúa como un factor distorsionador del volumen ideal de infiltración.

Este estudio demuestra además, que la inyección de TA es un tratamiento que **mejora la calidad de vida** de los pacientes, reduciendo las secuelas psicológicas, sociales y de seguimiento del tratamiento. Es importante destacar que para considerar que este tratamiento es efectivo no deben valorarse únicamente mediciones objetivas de aumento de grosor de la grasa facial y perdurabilidad de la misma por TC, o mejoría estética valorada por observadores diferentes al propio paciente, si no que debe valorarse la repercusión psicológica sobre el paciente. De nada serviría un tratamiento que fuera ideal para los médicos y no fuera valorado positivamente por los enfermos. La inyección de TA se muestra como un tratamiento ideal en este aspecto. La aplicabilidad y utilidad práctica de estos resultados en el área de la salud que puede deducirse de forma inmediata tras estos resultados, es que probablemente descenderá el consumo de medicación antidepresiva o ansiolítica por parte de estos pacientes.

## **CONCLUSIONES:**

1. Los injertos de tejido adiposo autólogo presentan una permanencia al año del tratamiento, evaluada por tomografía computerizada (TC).
2. El tratamiento de la lipoatrofia facial de pacientes VIH+ con injertos de TA es un tratamiento efectivo en la mejoría del grado clínico de la atrofia facial, correspondiéndose esta mejoría con un aumento del volumen de TA objetivado por TC.
3. Los pacientes con lipoatrofia facial deben ser normocorregidos en el momento de la lipoinyección. Debe evitarse la hipercorrección en quirófano porque el TA no sólo no se reabsorbe, sino que además aumenta su volumen en el tiempo, y esto puede llevar a la hipercorrección permanente o incluso al “Síndrome del hámster”, de difícil solución.
4. La ganancia de volumen facial bilateral en el grupo tratado con grasa + PRP es equivalente a la del grupo tratado únicamente con grasa. No existen diferencias significativas entre ambos tratamientos ni se ha podido demostrar que el PRP mejore la integración del TA en el lecho receptor.
5. Se trata de un tratamiento seguro y las complicaciones observadas son menores (hipocorrección, hipercorrección, irregularidades cutáneas y asimetría). En ningún caso se hallaron complicaciones mayores como infección, lesión de estructuras nobles, o migración del injerto.
6. En el grupo tratado con PRP + grasa se observó un mayor porcentaje de hipocorrección, asimetría e irregularidades cutáneas, por lo que podría deducirse que el PRP actúa como un factor distorsionador del volumen ideal de infiltración.

7. Existe una mejoría en la calidad de vida de los pacientes VIH+ con atrofia facial tras el tratamiento con injertos de tejido adiposo autólogo, evaluada por tests psicométricos.

## **1.2. SUMMARY.**

**TITLE:** Autologous adipose tissue grafts in HIV facial lipoatrophy: comparison of two strategies for treatment and usefulness of computerized tomography in the evaluation of its durability.

### **INTRODUCTION:**

Lipodystrophy syndrome in HIV + patients has become in recent years the most worrisome side effect of antiretroviral therapies. Lipodystrophy is expressed physically in the form of extreme facial atrophy, showing deep depressions in the face, fat accumulation as a hump on the back, abdomen, and extreme thinning arms and legs. This implies significant negative consequences from the psychological point of view and monitoring of treatment in these patients.

This work focuses on evaluation of treatment of facial lipoatrophy with autologous fat grafts, one of the most stigmatizing signs of lipodystrophy syndrome. Although we have demonstrated the clinical effectiveness of treatment of facial lipoatrophy with autologous fat grafts remains to determine the volumetric evolution of the grafts with time. This study evaluates the volumetric changes of autologous fat grafts using computed tomography.

The platelet-rich plasma (PRP) is defined as a portion of the plasma itself with a platelet concentration above the baseline obtained by centrifugation. The plasma fraction contains not only a greater volume of platelets but platelet factors, which exert multiple actions on different aspects of tissue repair. This technique is currently used to improve the integration of bone grafts at the maxillar bone and the obliteration of bone cysts, as well as in orthopaedic surgery to accelerate healing of bone fractures and muscle-tendon injuries. It is also used in other fields of surgery to improve the integration of the grafts in the host tissue. Therefore, in this study, we modified the standard technique of autologous fat transplantation, adding plasma rich in growth factors to the infiltrated adipose tissue. This allowed to study the effect of PRP on fat grafting and to assess whether or not improved their integration in the face.

Additionally, this study assesses the improvement in quality of life of patients undergoing this treatment by psychometric tests performed before and after surgery.

### **HYPOTHESIS:**

The treatment of facial lipoatrophy with autologous fat grafts is an effective treatment in improving clinical grade of facial atrophy but remains whether this improvement was maintained over time. The working hypotheses are:

1. Main hypothesis: The adipose tissue grafts are not resorbed after 12 months post-treatment.
2. Secondary hypothesis: There is an equivalence between the bilateral facial volume gain in the group treated with autologous fat grafts + PRP with respect to the group treated only with fat.

3. Secondary hypothesis: There is an improvement in the quality of life of HIV+ patients with facial atrophy after treatment with autologous fat grafts.

## **OBJECTIVES:**

To verify the hypotheses, we established the following work objectives:

1. To determine by CT scan the changes in the volume of adipose tissue of the facial area after treatment at 2 and 12 months postoperative.
2. To assess the clinical improvement of facial atrophy after treatment, using a validated clinical classification.
3. To assess the effect on the facial volume gain of the addition of PRP to fat grafts implanted.
4. To assess whether there was improvement in the quality of life of patients with facial atrophy after treatment with autologous fat grafts.
5. To evaluate the safety of treatment.

## **METHODOLOGY:**

**Design:** This is a randomized clinical trial approved by the Ethical Committee of the Hospital Clinic of Barcelona. Patients with facial atrophy were randomized into 2 groups, one treated with autologous fat injection (group A) and another treated with autologous fat injection with plasma rich in growth factors (group B). Structural changes were identified in facial soft tissue by means of computed tomography, the psychological impact of lipodystrophy by means of psychometric tests, and photographic records were made, prior to treatment. After treatment (at 2 months

and a year) the initial assessments were repeated to compare the results. They also assessed the treatment complications.

**Study subjects:** 49 HIV-infected adults with clinical virologic and immunologic stability, with clinical diagnosis of facial lipoatrophy, based on criteria of inclusion and exclusion. We scored the degree of facial atrophy following a validated clinical classification of 4 grades (grade 0: normal to grade 3: severe).

**Imaging study:** We performed a CT scan to assess the thickness of the soft tissues of the face before treatment. The CT technique used was the volumetric acquisition with spiral CT (Somaton Plus 4, Siemens). The CT study area included: height from the anterior nasal spine to below 9 mm, depth from skin to bone, and width from anterior border of the masseter muscle to the nasolabial fold. We performed this volume measurement of the CT area with VOLUME<sup>®</sup> software (Siemens AG). In workstation is calculated distances, areas and volumes. Statistical comparisons were made between the different volumes before and after treatment.

**Surgical technique:** The fat graft was obtained by liposuction in the areas of accumulation (cervicodorsal, abdominal or other location). The fat obtained was purified by a process of centrifugation at 3000 r.p.m. for 3 minutes. Serum, free triglycerides and red blood cells that can interfere with the integration of fat in the tissue in which it is implanted, were eliminated. It was performed under general anesthesia or sedation and local anesthesia as appropriate.

After removal of fat needed for the implant, the donor areas were treated with liposuction to prevent skin abnormalities caused by the obtaining of the material.

**Technique to obtain platelet-rich plasma (PRP):** patient's blood was extracted just before surgery, during the preanesthetic preparation. Subsequently, the blood tubes were centrifuged and separated the platelet fraction. This phase has platelet growth factors that are required. Once activated PRP was injected along with the fat tissue in patients in group B.

**Complications after treatment:** we evaluate at 2 and 12 months the presence of edema, ecchymosis, undercorrection, overcorrection, asymmetry, nodules, implant migration, irregularities, visible incision, infection, injury to vital structures.

**Study of quality of life through psychometric tests:** To measure the impact on quality of life of lipodystrophy and its possible variation after treatment, patients performed two psychometric questionnaires prior to treatment, at 2 months and one year after treatment. They were evaluated by the Department of Psychiatry, Hospital Clínic of Barcelona.

These questionnaires are:

- Quality of Life Index (icvdtot) is a Spanish adaptation of the Dermatology Life Quality Index (DLQI).
- Hospitalary Scale of anxiety and depression (hadA and hadD).

**Statistical analysis:**

The statistical analysis of comparisons between the volumes before and after treatment of the facial area measured by CT, by means of Student-Fisher t-test for paired data (Paired t test).

Evaluation of the effect of treatment with fat grafts alone or fat grafts + PRP were generated by multivariate logistic regression (SPSS REGRESSION 15.0) that helped control the potential confounders of the true treatment effect.

The statistical analysis of the results of psychometric tests to assess quality of life before and after treatment, by means of the T-test for paired data, was made. Assessment of local complications was described as proportions of occurrence of complications.

## **RESULTS:**

The study was conducted at the Hospital Clinic from June 2004 to June 2007. Forty-nine patients (33 men and 16 women) with a mean age of 46 years, completed the study. The fat donor sites were abdomen (n = 22), dorsocervical hump (n = 18), male breast (n = 8) and chest (n = 1). Of all patients, 29 were in group A (treated with fat grafts) and 20 in group B (fat grafts + PRP). There were 5 patients who completed the clinical evaluation of the study but made no CT scan checks (2 patients in group A and 3 in group B), hence for the study of clinical improvement, we have 49 patients (29 in the group A and 20 in group B) and for the CT control we have 44 patients (27 in group A and 17 in group B).

1. **CT scan study of the volume of facial fat in a particular area:** the average volume of bilateral fat increased from a baseline of 2.9 cc (95% CI: 2.4 to 3.4) to 5.7 cc (95% CI: 5.2 to 6.2) at 2 months of the intervention, and 6.3 cc (95% CI: 5.8 to 6.8) at 12 months (P <0.0001 both.) There is an average increase of volume between preoperative CT and CT at 2 months of 2.8 cc (95% CI: 2.4 to

3.2). There is an average increase of volume between the preoperative CT and CT at 12 months of 3.4 cc (95% CI: 2.9 to 3.9). Therefore, there is an average gain of fat facial volume of 0.62 cc between 2 and 12 months after treatment, as assessed by CT.

For group A the mean increase in volume between preoperative CT and CT at 2 months was 3.28 cc, between the preoperative CT and 12 months was 3.9 cc, and between the TC at 2 months and CT at 12 months was 0.62 cc. For group B the mean increase in volume between preoperative CT and CT at 2 months was 2.1 cc, between the preoperative CT and 12 months was 3.28 cc, and between the TC at 2 months and CT at 12 months was 0.62 cc. Factors independently associated with a greater increase in volume from baseline value to 12 months postoperatively value included: the volume of fat infiltration ( $P < 0.001$ ) and statin therapy ( $P < 0.001$ ).

**2. Evaluation of clinical grade improvement after treatment:**

a. Group A at 2 and 12 months: a 93.1% of patients ( $n = 27$ ) showed a grade 0 of facial atrophy after treatment. 6.9% of patients ( $n = 2$ ) had a grade 1. In all cases there was improvement of the grade.

b. Group B at 2 and 12 months: 70% of patients ( $n = 14$ ) had a grade 0 after treatment. 30% of patients ( $n = 6$ ) had a grade 1. In all cases there was improvement of the degree.

**3. Relationship between degree of facial atrophy and fatty tissue volume measured by CT scanning.**

Baseline:

- The average volume of baseline fat tissue, measured by CT in the study area was 5.62 cc for patients with grade I.

- The average volume of baseline fat tissue, measured by CT in the study area was 4.29 cc for patients with grade II.

- The average volume of baseline fat tissue, measured by CT in the study area, was 2.8 cc for patients with grade III.

At 2 months post-treatment:

- The average volume of fat tissue measured by CT in the study area was 7.23 cc for patients with grade 0 at 2 months.

- The average volume of fat tissue measured by CT in the study area was 4.99 cc for patients with grade I at 2 months.

At 12 months post-treatment:

- The average volume of fat tissue measured by CT in the study area was 7.87 cc for patients with grade 0 at 12 months.

- The average volume of fat tissue measured by CT in the study area was 5.49 cc for patients with grade I at 12 months.

The improvement in facial atrophy clinical grade corresponded to a volume increase of fat tissue measured by CT, as expected.

4. **Adding PRP to fat grafts:** When comparing the differences / equivalence between the two treatment groups A and B with respect to the fat volume gain, we should establish what would be considered "difference between the two treatments." Or in this case, instead of establishing what were differences, we established equivalence between both treatments. The margin of equivalence between both treatment groups for improvement in the volume gain at 2 and 12 months was set arbitrarily at 10% of the total gain of volume at that moment in time. A difference in volume between the two groups corresponds to a volume

change greater than 10%. One of our secondary hypotheses in these quantitative assessments was that treatment B (PRP + fat grafts) was as effective in the bilateral gain volume as the reference treatment A (fat grafts only). This hypothesis is accepted if the confidence interval 95% of the difference in volume gain between both treatments at different times (2 and 12 months) was between -10% and 10% of the effect detected.

The average volume gain at 2 months was 2.81 cc, i.e. the volume difference between 2 months and baseline (VolTC1\_0) was 2.81 cc. Therefore, the margin of equivalence for gain volume at 2 months was set at 0.281 cc, which is 10% of the total income for two months. Similarly, the gain in volume at 12 months was 3.44 cc, ie the difference in volume between 12 months and baseline (VolTC2\_0) was 3.44 cc. Therefore, the margin of equivalence of the gain volume at 12 months was set at 0.344 cc because it is 10% of the total gain at 12 months.

Our secondary hypothesis was accepted if the confidence interval 95% of the difference in gain in volume between both treatments at different points in time was between -0.281 and 0.281 for VolTC1\_0 and between -0.344 and 0.344 for VolTC2\_0.

Mean difference VolTC1_0 = 2,806 cm <sup>3</sup> ; the 10% = +/- 0,281; IC= -0,281cm <sup>3</sup> to + 0,281cm <sup>3</sup> . Mean difference VolTC2_0 = 3,441 cm <sup>3</sup> ; the 10% = +/- 0,344; IC= -0,344cm <sup>3</sup> to + 0,344cm <sup>3</sup> .
--

The results of the experimental treatment effect (B) compared to standard treatment (A) were evaluated in the adjusted multivariable model, and through crude analysis.

Adjusted analysis:

For the reference model VolTC1\_0 the difference between the two treatments is in DifB-A = -0.354 (-0.966 to 0.259). P = 0.251.

For the reference model VolTC2\_0 the difference between the two treatments is in DifB-A = -0.309 (-1.096 to 0.477). P = 0.431.

Thus intervals are inconclusive and not significant as they include the null hypothesis (0) in the interval.

It is shown that the difference in volume between the group B (experimental) and A (control) in the adjusted analysis includes the value 0 and therefore is not significant.

That is, there are no differences in the volume gain in the time between treatment A and treatment B.

- 5. Complications of treatment:** The only complications remarkable at one year were undercorrection (14.3%), overcorrection (6.1%), skin abnormalities (6.1%) and asymmetry (22.4%). There were no serious complications such as infection, implant migration or injury of important structures. Group B had a higher percentage of undercorrection, asymmetry and irregularities in skin than group A. The percentage of pretreatment asymmetry is 24% of patients. Of the patients with postoperative asymmetry at 2 months, 38% had preoperative asymmetry, and patients with asymmetry at 12 months, 45% had preoperative asymmetry. It seems that the preoperative asymmetry is a predisposing factor to the postoperative asymmetry.

**6. Evaluation on patients quality of life after treatment:**

The quality of life index (icvdtot) showed a mean improvement of 4.1 points (95% CI: 2.3 to 5.8) for the whole cohort between 0 and 2 months. At 12 months the average improvement was 4.9 points (95% CI: 3.3 to 6.6). No significant differences were found between the hadA and hadD between 0 and 2 or 12 months (paired t test).

No significant differences between changes in index of quality of life, hadA and hadD for different times between the control group A and experimental group B (independent samples t test,  $P > 0.05$  bilateral) were observed.

There is a decrease in score on the index of quality of life of all patients, regardless of group assignment. This result is significant at 2 months compared to baseline and 12 months compared to baseline. This decrease means an improvement in the quality of life, therefore, there was improvement in the quality of life of these patients at 2 and 12 months post-treatment compared to baseline.

**DISCUSSION:**

Lipodystrophy is at this moment the complication associated with antiretroviral treatment of most concern to patients, once overcome, thanks to new antiretroviral therapies, opportunistic infections that threatened the life of the patient. This problem not only diminish the individual's social relationships and psychological well-being but also causes discouragement in those directly responsible for the pharmacological treatment of these patients, often found in the difficult position of prescribing a

medication that can cause lipodystrophy and consequently reduce the quality of life of these patients (anxiety, depression, low self-esteem, non-adherence to treatment).

Treatment with fat grafting is a treatment that has proven effective in clinical improvement of the degree of facial atrophy. However, there had to date, no study to objectively evaluate the durability of the grafted fat. Until now there has been much disagreement about the permanence of the grafted fat, mainly due to the findings of previous studies that were not based on objective measures of the fat volume in long-term follow-up, but subjective. This study helps demonstrate that autologous fat grafts remain the year of its implantation by means objective and quantifiable measurements. In addition, fat grafts do not resorb its volume, but also increase between 2 and 12 months after treatment, which can be explained by the theory of Peer. Hence, patients must be normocorrected at the time of the lipoinjection. Overcorrection should be avoided in the operating room because the fat graft is not only non-absorbed, but also increases its volume over time, and this can lead to permanent overcorrection or even the "Hamster Syndrome", intractable.

The statistical analysis of the results of this study showed no significant differences in the bilateral volume gain among patients who received only fat and who received fat with plasma rich in growth factors. It follows that it is not necessary to add plasma rich in growth factors to fat to get a good result; it is enough autologous adipose tissue. This facilitates the technique, shortens the surgical procedure and reduces costs.

It is a safe treatment and the complications are minor (undercorrection, overcorrection, skin irregularities and asymmetry). In no case was found major complications such as infection, injury to important structures, or migration of the graft. The group treated

with PRP + fat showed a higher percentage of undercorrection, asymmetry and skin irregularities, so it would appear that PRP acts as a distorting factor of the ideal volume of infiltration.

This study further shows that the fat injection is a treatment that improves patients quality of life, reducing the psychological and social sequelae, and problems in treatment adherence. It is important to consider that this treatment is effective not only by objective measures of increased facial fat thickness and durability (CT), or by aesthetic improvement assessed by different observers to the patient, it is also effective for improvement of psychological impact on the patient. No point in a treatment that was ideal for physicians and was not viewed positively by patients. The injection of fat grafts is shown as an ideal treatment in this regard. The applicability and usefulness of these results in the area of health that can be deducted immediately after these results, it is likely to fall the consumption of antidepressant or anxiolytic medications by these patients.

## **CONCLUSIONS:**

1. Autologous fat grafts remain the year of its implantation by means objective and quantifiable measurements (CT scan).
2. Treatment with fat grafting is a treatment that has proven effective in clinical improvement of the degree of facial atrophy; and this improvement corresponds with a fat volume gain measured by CT scan.
3. Patients must be normocorrected at the time of the lipoinjection. Overcorrection should be avoided in the operating room because the fat graft is not only non-

absorbed, but also increases its volume over time, and this can lead to permanent overcorrection or even the "Hamster Syndrome", intractable.

4. The statistical analysis of the results of this study showed no significant differences in the bilateral fat volume gain among patients who received only fat and patients who received fat with plasma rich in growth factors.
5. It is a safe treatment and the complications are minor (undercorrection, overcorrection, skin irregularities and asymmetry). In no case was found major complications such as infection, injury to important structures, or migration of the graft.
6. The group treated with PRP + fat showed a higher percentage of undercorrection, asymmetry and skin irregularities, so it would appear that PRP acts as a distorting factor of the ideal volume of infiltration.
7. There is an improvement in the quality of life of patients with facial lipoatrophy treated with fat injection.

## **2. INTRODUCCIÓN**



## **2.1. SÍNDROME DE LIPODISTROFIA VIH+.**

### **2.1.1. GENERALIDADES DEL SÍNDROME DE LIPODISTROFIA VIH+**

El Síndrome de Lipodistrofia asociada al VIH se reconoció en 1.998 tras la aparición de informes que describían cambios corporales y alteraciones metabólicas en los pacientes infectados por el VIH. Aparece una atrofia del tejido adiposo (TA) en extremidades y en la región facial, asociada o no a una redistribución del mismo con acúmulos en abdomen, tórax y región cervicodorsal. La coincidencia de la descripción del síndrome<sup>1,2</sup> con la introducción de nuevas terapias para el tratamiento de la infección por el VIH en el año 1.997 sugirió la posible existencia de una relación causal, considerándose actualmente como un efecto adverso de la terapia antirretroviral. La prevalencia de este trastorno llega en algunos estudios a un 83% de los pacientes en tratamiento con fármacos inhibidores de la proteasa de primera generación<sup>3</sup>.

El Síndrome de lipodistrofia provoca importantes repercusiones psicológicas en los pacientes debido a las deformidades físicas y puede conducir al abandono del tratamiento antirretroviral por parte del paciente. Los cambios asociados a la lipodistrofia provocan problemas en las actividades de la vida diaria, a la hora de vestirse, practicar deportes, tener relaciones sexuales, en el trabajo, en las relaciones sociales con familia, pareja y amigos. Es importante realizar un abordaje médico, social y psicológico de estos pacientes para mejorar su calidad de vida.

La alteración del metabolismo de la grasa asociada al Síndrome de lipodistrofia se puede manifestar como acúmulos adiposos intraabdominales, subcutáneos en tronco, dorso-cervicales, en mamas femeninas o masculinas, lipomas...y como lipoatrofia (facial, extremidades, glúteos). Generalmente hablamos de trastornos mixtos cuando se combina lipoatrofia con acúmulos. Las alteraciones metabólicas más importantes son la resistencia a la insulina, la hiperlipemia a niveles proaterogénicos y la HTA.<sup>4</sup>

### **2.1.2. PATOGENIA DEL SÍNDROME DE LIPODISTROFIA VIH+.**

La patogenia de la lipodistrofia en pacientes VIH+ es multifactorial, incluyendo efectos de los antirretrovirales, la infección por VIH en sí misma, factores genéticos y otros factores del propio paciente.

Existe una asociación entre los fármacos inhibidores de proteasas (IP) y los lipoacúmulos y el síndrome metabólico; y entre los fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN), estavudina, didanosina, zidovudina, y la lipoatrofia<sup>5,6,7</sup>. No existe asociación con los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN)<sup>8</sup>.

El uso de terapias combinadas con un IP y 2 ITIAN muestra una fuerte relación con la presentación de lipoatrofia severa<sup>9</sup>.

Los ITIAN estavudina, didanosina y zidovudina pueden causar toxicidad mitocondrial inhibiendo la polimerasa  $\gamma$  de ADN mitocondrial de los adipocitos y otros tejidos, interfiriendo con la cadena respiratoria y provocando una disfunción mitocondrial. Esto provoca una alteración en la oxidación de los ácidos grasos y un acúmulo intracelular de triglicéridos y lactato, que pueden pasar a la circulación sistémica<sup>10</sup>. Esta disfunción mitocondrial tiene similitudes con la observada en el Síndrome de Madelung. La acidosis láctica que puede derivarse de esta disfunción mitocondrial indica un elevado riesgo de lipoatrofia, neuropatía, miopatía, miocardiopatía, pancreatitis, pancitopenia y esteatosis hepática<sup>11,12</sup>.

La estavudina es el ITIAN más relacionado con lipoatrofia<sup>13-17</sup>. El hecho de que algunos pacientes que han recibido tratamiento con estavudina durante años no padecen lipoatrofia, indica que los factores genéticos y del hospedador deben contribuir en la patogenia de este síndrome<sup>18</sup>. La didanosina, que actualmente se emplea menos, también tiene

una importante relación con la lipoatrofia. La zidovudina es, de estos 3 fármacos ITIAN, la que provoca lipoatrofia en menor grado<sup>5</sup>.

Los IP inhiben la expresión de la proteína 1 de unión al elemento regulador del estero (SREBP1), un factor clave de la transcripción del adipocito. Esto afecta al metabolismo del ácido graso intracelular y de la glucosa, y a la diferenciación del adipocito. Esto puede provocar lipoatrofia, esteatosis hepática e hipertrigliceridemia<sup>19,20</sup> (Fig.1)

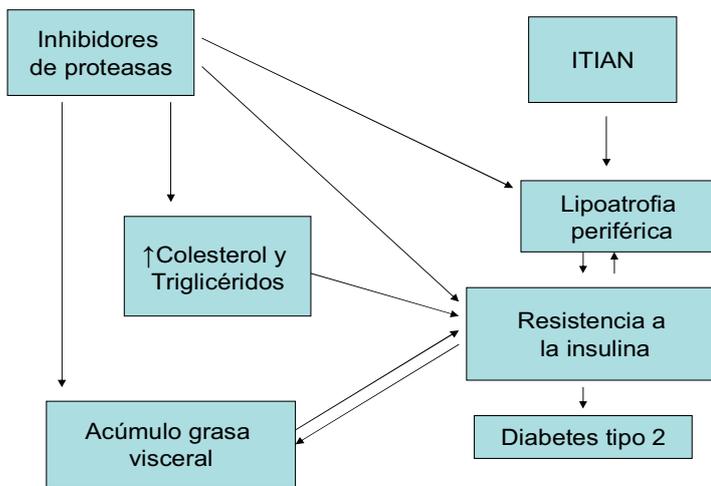


Fig.1. Posible patogénesis de la lipodistrofia, dislipemia y resistencia a la insulina.

Además del tratamiento antirretroviral, existen factores asociados al paciente que pueden estar relacionados con la lipodistrofia. Son la edad, el sexo, y la raza. La lipoatrofia es más frecuente en pacientes de mayor edad, en hombres y en la raza blanca. El lipoa-cúmulo es mayor en mujeres<sup>3</sup>.

Existe un estudio reciente que estudia la influencia del componente genético en el síndrome de lipodistrofia. Parece existir una relación entre el síndrome y ciertos polimorfismos del DNA mitocondrial relacionados con el gen HFE187<sup>21</sup>.

Otros factores implicados (de forma menos consistente) con la lipoatrofia son el diagnóstico de SIDA, la mayor carga viral, el bajo peso previo al tratamiento, la mayor

duración del tratamiento antirretroviral, y los niveles elevados de péptido C y triglicéridos tras un año de terapia<sup>3</sup>.

### **2.1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y METABÓLICAS.**

#### **Manifestaciones clínicas:**

Los cambios morfológicos relacionados con la alteración en la distribución de la grasa son uno de los potenciales efectos adversos del tratamiento antirretroviral más relevantes. Estos cambios son básicamente: lipoatrofia y lipohipertrofia. Pueden producirse de forma independiente, y aunque se asocian específicamente a algunos fármacos, dependen también de factores del propio paciente.

Los cambios morfológicos se dividen en 2 categorías principales:

- **Lipoatrofia:** consiste en una pérdida del tejido adiposo subcutáneo y se da generalmente en cara, glúteos y extremidades; aunque también se puede encontrar en el tronco.
- **Lipohipertrofia:** acúmulo de tejido adiposo a nivel subcutáneo (abdomen, mamas masculinas y femeninas, dorsocervical, submental) o visceral intrabdominal. Es más frecuentes en mujeres.

Otras formas de manifestación de la LD son los lipomas subcutáneos o la infiltración grasa intramuscular y hepática<sup>9,22-24</sup>.

La lipodistrofia provoca un aspecto caracterizado por extremidades y glúteos delgados donde se hace especialmente patente el entramado de venas subcutáneas y la musculatura subyacente (Fig. 7). La atrofia facial acostumbra a hacerse notable posteriormente a la aparición de signos de atrofia en estas regiones (Fig. 2). Esta delgadez contrasta con el aspecto obeso del tronco, con aumento del perímetro torácico y abdominal, acúmulo en pubis (Figs.

Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.

5 y 6) y la presencia del característico acúmulo dorsocervical conocido como “giba” o “giba de búfalo” (Fig.3) al que acostumbra a acompañar un aumento de la grasa submental o “papada” (Fig.4).



Fig. 2. Paciente con atrofia facial por antirretrovirales.



Fig.3. Paciente VIH con giba cervicodorsal.



Fig.4. Paciente VIH con acúmulo adiposo submental.



Fig. 5. Paciente VIH con acúmulo adiposo en pubis.



Fig. 6. Paciente VIH con ginecomastia por lipohipertrofia.



Fig.7. Paciente VIH con atrofia glútea y de extremidades inferiores.

### **Manifestaciones metabólicas:**

Las alteraciones metabólicas asociadas al síndrome de LD son:

- **Alteraciones del perfil lipídico:** hipertrigliceridemia, elevación del colesterol total, reducción de HDL y aumento de las VLDL y LDL<sup>25,26</sup>.
- **Resistencia a la insulina:** hiperinsulinemia, intolerancia a los carbohidratos, y en ocasiones, desarrollo de hiperglucemia, diabetes y acidosis láctica. Hay una fuerte asociación entre la resistencia a la insulina y el acúmulo de grasa en tronco y visceral<sup>9,27-29</sup>. Los pacientes con diabetes o alteración de la tolerancia a la glucosa presentan un riesgo incrementado respecto a la media de enfermedad microvascular como retinopatía, neuropatía y nefropatía a largo plazo<sup>3</sup>.
- **Aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular:** enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, ateromatosis, HTA<sup>30-32</sup>.
- **Osteopenia y osteoporosis.** La patogénesis de este efecto no está clara pero se ha observado un mayor riesgo de fracturas y necrosis avascular de la cadera<sup>33,34</sup>.

#### **2.1.4. EPIDEMIOLOGÍA**

Determinaciones realizadas en pacientes ambulatorios VIH+ han mostrado que en el 40-50% de los casos presentan alteraciones en la composición y distribución de TA corporal<sup>35</sup>. Las tasas de prevalencia de la lipodistrofia (LD) varían ampliamente según la población estudiada. En la revisión realizada por Grinspoon y Carr<sup>9</sup> fue de un 11% a un 83%, o de un 30 a un 62% según la de Tien y Grunfeld<sup>36</sup>, que además desglosaron la prevalencia según el tipo de alteración, resultando la prevalencia de los acúmulos grasos de 18 a 45% y la lipoatrofia de un 22 a un 38%. En una población de 457 pacientes VIH+ ambulatorios en Brasil, Santos y col.<sup>37</sup> encontraron que el 64.3% de éstos habían percibido cambios en la distribución de la grasa corporal. Las mujeres y aquellos individuos que tomaban IP presentaban más frecuentemente cambios asociados a acúmulos grasos mientras que los problemas de lipoatrofia fueron más frecuentes en los individuos más mayores, los que habían tomado estavudina por largo plazo o los que no habían tenido una correcta adherencia al tratamiento antirretroviral.

Refiriéndonos a la población de pacientes VIH+ controlados en el Hospital Clínic de Barcelona, contamos con datos de diferentes estudios. El de Blanch y col.<sup>38</sup> que tenía como objetivo determinar los factores asociados al impacto de la LD en la calidad de vida de los pacientes VIH+, y en el que se observó que de 150 pacientes (105 hombres y 45 mujeres), 84 (56%) referían cambios lipodistróficos, y de estos que presentaban cambios, la atrofia facial estaba presente en un 58% (49 pacientes). En el de Fontdevila y col.<sup>39</sup> de 117 pacientes VIH+ (66 varones y 51 mujeres) que consultaban por presentar algún tipo de trastorno compatible con LD, se encontró que 101 pacientes (86.32% del total de pacientes que consultaron) presentaban algún cambio en su aspecto facial compatible con la atrofia facial (AF) asociada a la LD. De estos pacientes que presentaban

*Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.*

atrofia facial, 64 eran varones (media de edad de 47 años) y 37 mujeres (media de edad de 44 años) representando el 96.96% y 72.54% respectivamente, del total de pacientes que consultaron por LD, mostrando una significativa diferencia en cuanto a la distribución de este trastorno por sexos.

Las tasas de lipoatrofia variarán dependiendo de las características de la cohorte estudiada, aumentado en las que predomine el sexo masculino, la edad avanzada, y la raza blanca. Otros factores de la cohorte que influirán serán el tipo de terapia antirretroviral (la lipoatrofia aumenta en los que reciben una terapia antirretroviral combinada), el tiempo de duración del tratamiento (a más prolongado más lipoatrofia), los criterios de cambios en la composición corporal, y la población con la que se compara<sup>40</sup>.

Por lo que respecta a su incidencia, en un estudio basado en las valoraciones realizadas por los propios pacientes, Galli y col.<sup>41</sup> han determinado dicha tasa en 12,7 casos por cada 100 pacientes-año para pacientes que iniciaban la terapia antirretroviral por primera vez. En otro estudio de similar metodología, Heath y col.<sup>42</sup> estimaron en 29 casos por 100 pacientes-año, hallándose una relación entre la presentación de alteraciones morfológicas y metabólicas con el uso de IP, pero no con el uso de ITIN o ITIAN. También se halló un mayor riesgo en las mujeres de presentar signos morfológicos o de que éstos se presenten de forma más temprana con el tratamiento antirretroviral. Martínez y col.<sup>43</sup> en un estudio en el que el diagnóstico de LD se basaba en el acuerdo respecto a los cambios físicos entre médico y paciente, estimaron 11,7 casos por cada 100 pacientes-año. La obesidad central fue de 7,7 casos por cada 100 pacientes-año, y la lipoatrofia, de 9,2 casos por cada 100 pacientes-año.

Desglosada la incidencia según el tipo de trastorno, el estudio de Heath y col.<sup>42</sup>, muestra una incidencia acumulativa a los 12 meses de iniciado el tratamiento de un 29% para los acúmulos, un 23% para la atrofia, un 9% para la dislipemia y un 13% para el trastorno

mixto. Por lo que respecta específicamente a la incidencia de la lipoatrofia en cualquier localización corporal, un estudio prospectivo realizado por Lichtenstein y col.<sup>44</sup> basado en observaciones realizadas por los médicos en pacientes en tratamiento, la han estimado en un 13.1% en 20 meses de control, y los factores de riesgo significativos fueron la raza blanca, unos valores de linfocitos CD4 menores de 100 por mm<sup>3</sup>, y un índice de masa corporal <24 Kg./m<sup>2</sup>.

## **2.2. ATROFIA FACIAL EN PACIENTES VIH+.**

### **2.2.1. ATROFIA GRASA FACIAL FISIOLÓGICA.**

Existen procesos fisiológicos como el envejecimiento o el adelgazamiento, que cursan con atrofia del tejido adiposo (TA) facial. En la lipodistrofia por antirretrovirales, el signo más estigmatizante es la lipoatrofia facial. Esta lipoatrofia facial posee unas características diferentes de la lipoatrofia facial asociada a procesos fisiológicos.

Estos procesos fisiológicos influyen de manera diferente en cada individuo, siendo la atrofia grasa facial más evidente, en aquellos con hipoplasia del malar y del tercio medio facial. En el envejecimiento facial convergen distintos factores que determinan que éste sea más o menos evidente: la pérdida de masa ósea, la ptosis de tegumentos, la redundancia cutánea y pérdida de elasticidad de la piel, y la atrofia grasa<sup>45</sup>. Estos factores influyen en la apariencia atrófica de la cara envejecida resultando difícil poder diferenciar en cada caso cuál de ellos prevalece. La atrofia grasa facial por envejecimiento se da principalmente en las áreas malar y yugal lo que hace más visible el surco nasogeniano. También existe una atrofia grasa en la región temporal, periorbitaria y peribucal.

### Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.

Sin embargo, para alguien habituado a tratar con pacientes de lipodistrofia, es fácil diferenciar la atrofia facial por antirretrovirales de la atrofia facial fisiológica por envejecimiento o adelgazamiento (Figs. 8 y 9).



Fig. 8. Paciente sano a la izquierda y a la derecha rostro del mismo paciente tras envejecimiento fisiológico.



Fig. 9. Mismo paciente de la figura anterior, sano a la izquierda, y a la derecha, rostro si padeciera atrofia facial por VIH.

#### **2.2.2. CARACTERÍSTICAS DE LA ATROFIA FACIAL EN PACIENTES VIH+.**

Se caracteriza por la ausencia del TA subcutáneo facial, lo que conlleva que la piel se adapte directamente sobre la fina capa músculo-aponeurótica y sobre los relieves óseos,

de modo que, a nivel de la región yugal, la piel se hunde por debajo del relieve malar hasta adaptarse a la fosa canina y al reborde alveolar del maxilar en su aspecto superior y al reborde alveolar de la mandíbula en su aspecto inferior, produciéndose una depresión en la mejilla. Al no existir tejido adiposo subcutáneo la piel va a marcar unos relieves correspondientes a las estructuras musculares de la mímica facial. El músculo zigomático mayor, por su grosor va a ser el más visible pero también se puede observar el zigomático menor.



Fig. 10. Paciente con atrofia facial VIH y músculos zigomáticos visibles (flecha amarilla: m. zigomático menor; flecha azul: m. zigomático mayor).

Gracias a la concordancia adecuada se pudo validar una clasificación previamente al inicio del estudio. Utilizando el modelo de clasificación validado de la atrofia grasa facial propuesto por Fontdevila y col<sup>46-48</sup> en el 2003, se puede decir que en los grados menores de afectación se observa una pérdida del relieve malar y a medida que progresa la atrofia grasa se van haciendo más manifiestas las estructuras musculares y óseas pro-

fundas de la cara, haciéndose especialmente evidentes las depresiones que delimitan estas estructuras (Fig. 11).

### **Clasificación de Fontdevila**

- Grado 0: convexidad de piel malar desde órbita a surco nasolabial, estado normal (Fig. 12).
- Grado 1: aplanamiento de la proyección del malar (Fig. 13).
- Grado 2: hundimiento de la piel bajo el hueso malar (Fig. 14).
- Grado 3: esqueletización facial pudiendo observarse el músculo zigomático mayor (Fig. 15).

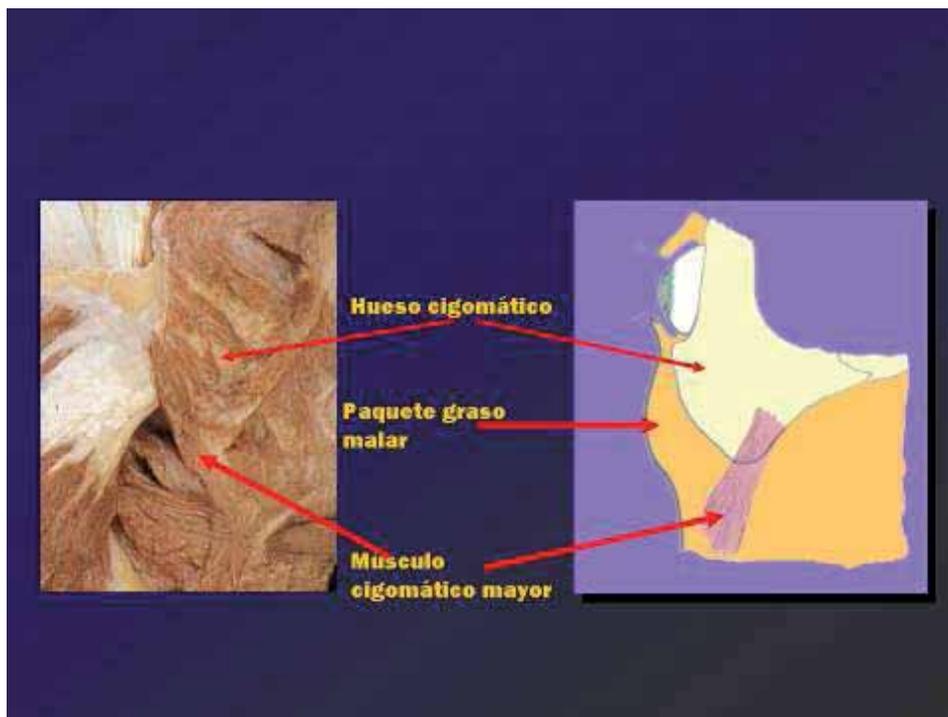


Fig. 11. Visión lateral del área malar y orbitaria.



Fig. 12. GRADO 0 DE ATROFIA FACIAL (estado normal).



Fig. 13. GRADO 1 DE ATROFIA FACIAL (aplanamiento de la proyección del malar).



Fig. 14. GRADO 2 DE ATROFIA FACIAL (hundimiento de la piel bajo el malar).



Fig. 15. GRADO 3 DE ATROFIA FACIAL (esqueletización facial).

Estos pacientes pueden presentar también un hundimiento de la piel a nivel de la fosa temporal, que es más marcado cuanto mayor es el grado de atrofia de la grasa facial (Fig. 16).

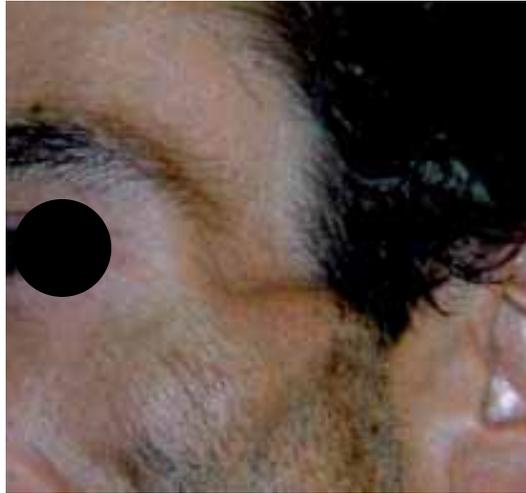


Fig. 16. Paciente con atrofia de región temporal.

Asimismo pueden presentar un abultamiento de la región preauricular por engrosamiento de la glándula parótida debido a distintas causas, como la linfocitosis infiltrativa difusa, quistes linfoepiteliales o infiltración grasa, revertiendo esta última al suprimir el TARGA<sup>49</sup>. La atrofia del resto del TA subcutáneo facial favorece que este engrosamiento sea más manifiesto, adquiriendo estos pacientes un aspecto característico de cara plana y ensanchada (Fig. 17)<sup>39</sup>.

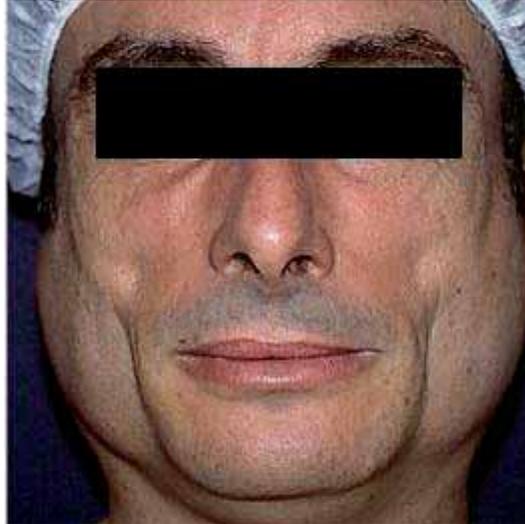


Fig. 17. Paciente con hipertrofia parotídea bilateral.

## **2.3. EL TEJIDO ADIPOSO.**

### **2.3.1. CARACTERÍSTICAS DEL TEJIDO ADIPOSO.**

Existen 3 tipos de TA con diferentes funciones:

- **Tejido adiposo blanco o unilocular o grasa blanca:** de hecho es de color amarillo en el humano, debido a los pigmentos liposolubles de tipo carotenos que contiene. El protoplasma y el núcleo quedan reducidos a una pequeña área cerca de la membrana. El resto es ocupado por una gran gota de grasa. El tejido se encuentra dividido en lóbulos por finas trabéculas de tejido fascicular. La grasa de las células está en estado semilíquido y se compone básicamente de triglicéridos. Su principal función es la de actuar como reserva de energía. Se encuentra preferentemente en el tejido subcutáneo. Sus células, los adipocitos, están especializados en formar y almacenar grasa. También actúa como un aislante del frío y del calor, como almohadilla en zonas de apoyo y como reserva de nutrientes. En

el humano es el tejido adiposo mayoritario y al que nos referimos cuando hablamos de “tejido adiposo” sin otras precisiones. Además de los adipocitos encontramos otras células que no contienen lípidos como fibroblastos, macrófagos, células sanguíneas y endoteliales. Estas células componen la denominada “fracción estromal-vascular” del TA, que puede representar, en número, más de la mitad del total de las células. Esta fracción estromal-vascular contiene los preadipocitos capaces de diferenciarse a nuevos adipocitos, en función del balance energético, y de las condiciones nutricionales y hormonales. El crecimiento de este tejido puede darse por proliferación celular (crecimiento hiperplásico), aumentando el número de adipocitos por división mitótica, o por acumulación de mayor cantidad de lípidos en las células ya existentes (crecimiento hipertrófico). En la infancia y adolescencia el crecimiento es generalmente hiperplásico, y en el adulto hipertrófico, aunque también puede ser hiperplásico. (Fig. 18).

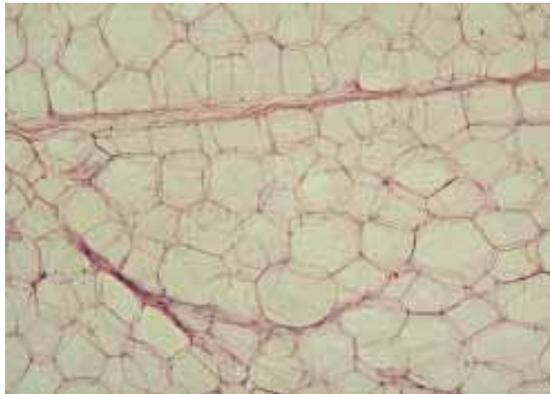


Fig. 18. Tejido adiposo blanco.

- **Tejido adiposo marrón o multilocular o grasa parda:** es especialmente importante en los roedores y en los mamíferos hibernantes. En el humano es abundante en el feto y en los primeros meses de vida (particularmente alrededor de los grandes vasos), y tiene como función la producción de calor (termogénica).

Los lípidos se acumulan en el citoplasma en forma de gotas de mediano tamaño, generalmente rodeados de mitocondrias, y el núcleo está menos excéntrico que en la grasa blanca. Hay una gran cantidad de mitocondrias en el citoplasma, a las que se debe el color marrón. Las células se disponen alrededor de los vasos sanguíneos y las mitocondrias carecen del aparato celular para transformar la energía liberada por la oxidación de los ácidos grasos en ATP por lo que ésta se transfiere en forma de calor a la sangre (Fig. 19).

La giba de búfalo de los pacientes lipodistróficos posee características similares a las de la grasa marrón que son inducidas por diferentes eventos moleculares<sup>50</sup>.

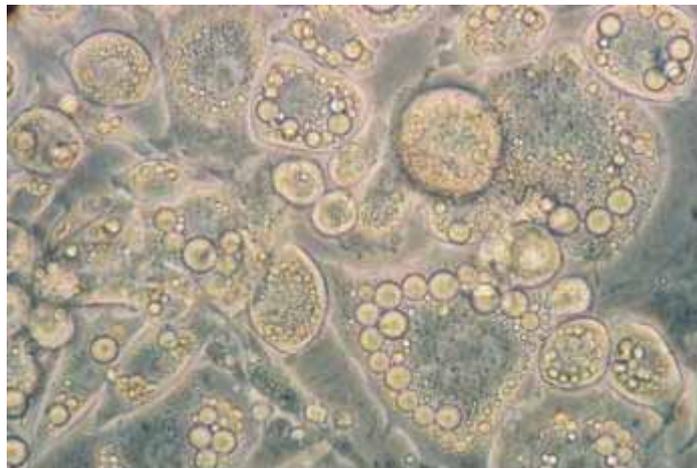


Fig. 19. Tejido adiposo marrón.

- **Tejido adiposo medular:** no debe considerarse únicamente como un tejido de relleno, sino como un tejido con una actividad metabólica y secretoria importante, implicado en la regulación de la hematopoyesis y su entorno. En función del grado de adipogénesis, las células madre hematopoyéticas y mesenquimales pueden diferenciarse a adipocitos, osteoblastos, linfoblastos o favorecer la mielopoyesis.

El tejido adiposo no es sólo un reservorio de energía, es un órgano vital, con su fracción estromal vascular que contiene una población de *stem cells* mesenquimales capaces de renovarse y de diferenciarse en múltiples linajes celulares.

### **2.3.2. DIFERENCIACIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO Y PAPEL DE LAS CÉLULAS MADRE.**

La mayoría de los trabajos iniciales sobre *stem cells* adultas se centraron en las células madre mesenquimales del estroma de la médula ósea. El tejido adiposo (TA), al igual que la médula ósea, deriva del mesénquima embrionario, y contiene un estroma que es fácilmente aislable.

El tejido adiposo representa una fuente alternativa de células madre disponible de forma rutinaria en grandes cantidades (litros) a través de liposucción. Los depósitos subcutáneos de tejido adiposo son accesibles, abundantes y reponibles, por lo que suponen una reserva potencial de células madre adultas en cada individuo. Muchos grupos de investigación, trabajando de forma independiente, han demostrado que las células madre derivadas del tejido adiposo consiguen diferenciarse *in vitro* en múltiples linajes, entre los cuales encontramos adipocitos, condrocitos, hepatocitos y osteoblastos, además de células endoteliales, epiteliales, hematopoyéticas, neuronales y miogénicas<sup>51</sup>. Estas células son las llamadas células de fracción vascular estromal (FVE) o células precursoras de adipocitos, o preadipocitos. Estas células empiezan a ser de gran utilidad en ingeniería tisular y manejo de enfermedades, puesto que su obtención es más fácil que la de las células madre de la médula ósea<sup>52</sup>.

Durante el proceso de diferenciación celular, las células madre de la FVE del tejido adiposo son células de morfología alargada, como los fibroblastos, que incubadas en

medios adipogénicos, sufren una metamorfosis gradual hacia células grasas multiloculares. Estas células multiloculares se consideran preadipocitos. Los lípidos contenidos en las gotas de grasa de los preadipocitos multiloculares se van fusionando y se convierten en gotas de gran tamaño, transformándose en células adiposas uniloculares, es decir, adipocitos maduros (Fig. 20).

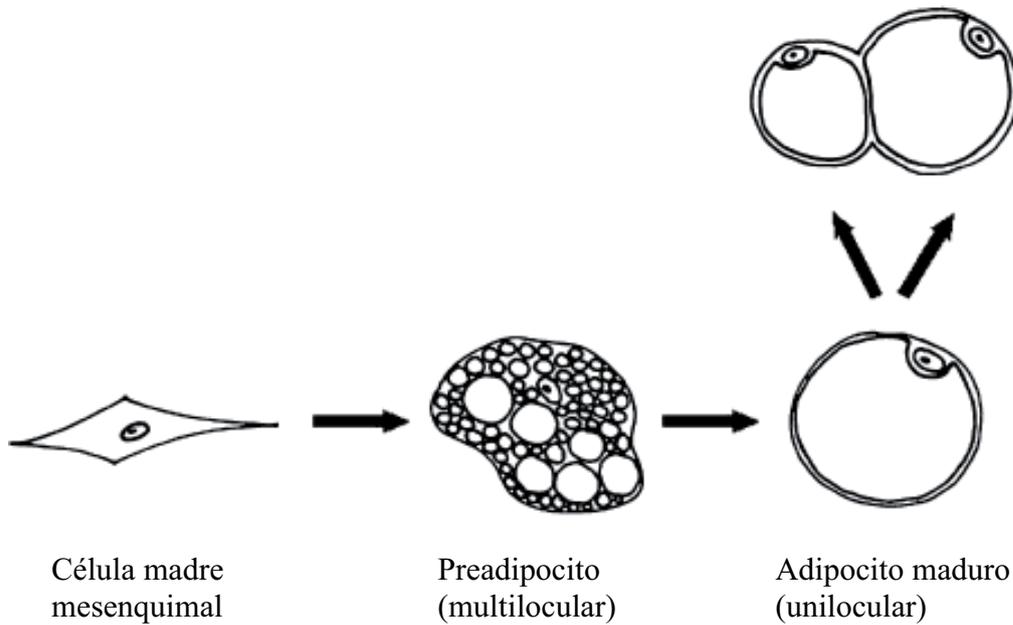


Fig 20. Diferenciación celular adipocitaria.

En el pasado se había considerado que los adipocitos maduros ya estaban diferenciados definitivamente y que no tenían capacidad de proliferar. En 1986, Sugihara y colaboradores confirmaron in vitro que las células uniloculares tenían funciones específicas en el metabolismo lipídico y capacidad de proliferación<sup>53</sup>. Los resultados de trabajos in vitro como el de Ogawa y colaboradores<sup>54</sup> sugieren que las células madres mesenquimales, los preadipocitos y los adipocitos maduros incubados en medios adipogénicos podrían ser capaces de proliferar a células maduras uniloculares en zonas receptoras cuando se

implantan in vivo. Además, en el trabajo de Ogawa, observaron una diferencia de proliferación adipogénica por sexos en la rata, siendo mayor en la hembra que en el macho, por la influencia proadipogénica de los estrógenos frente al efecto antiadipogénico de los andrógenos.

Es probable que los adipocitos maduros obtenidos por liposucción desempeñen un rol en el prendimiento de los injertos de TA. En lugar de ser fagocitados por los histiocitos del hospedador, algunos adipocitos maduros del injerto pueden diferenciarse a células similares a fibroblastos (libres de grasa) bajo condiciones de isquemia asociadas a la transferencia del injerto de TA. Este proceso se denomina dediferenciación o deplección lipídica. Cuando los adipocitos maduros, llenos de lípidos, se transforman en células libres de lípidos, similares a fibroblastos, ante determinadas condiciones del entorno, ya son células capaces de proliferar. Y posteriormente, reacumular gotas de lípidos en su citoplasma y rediferenciarse a adipocitos maduros. Ello permite a los preadipocitos o células de morfología fibroblástica soportar mejor las condiciones de isquemia del injerto de TA que los adipocitos maduros (Fig. 21)<sup>55</sup>.

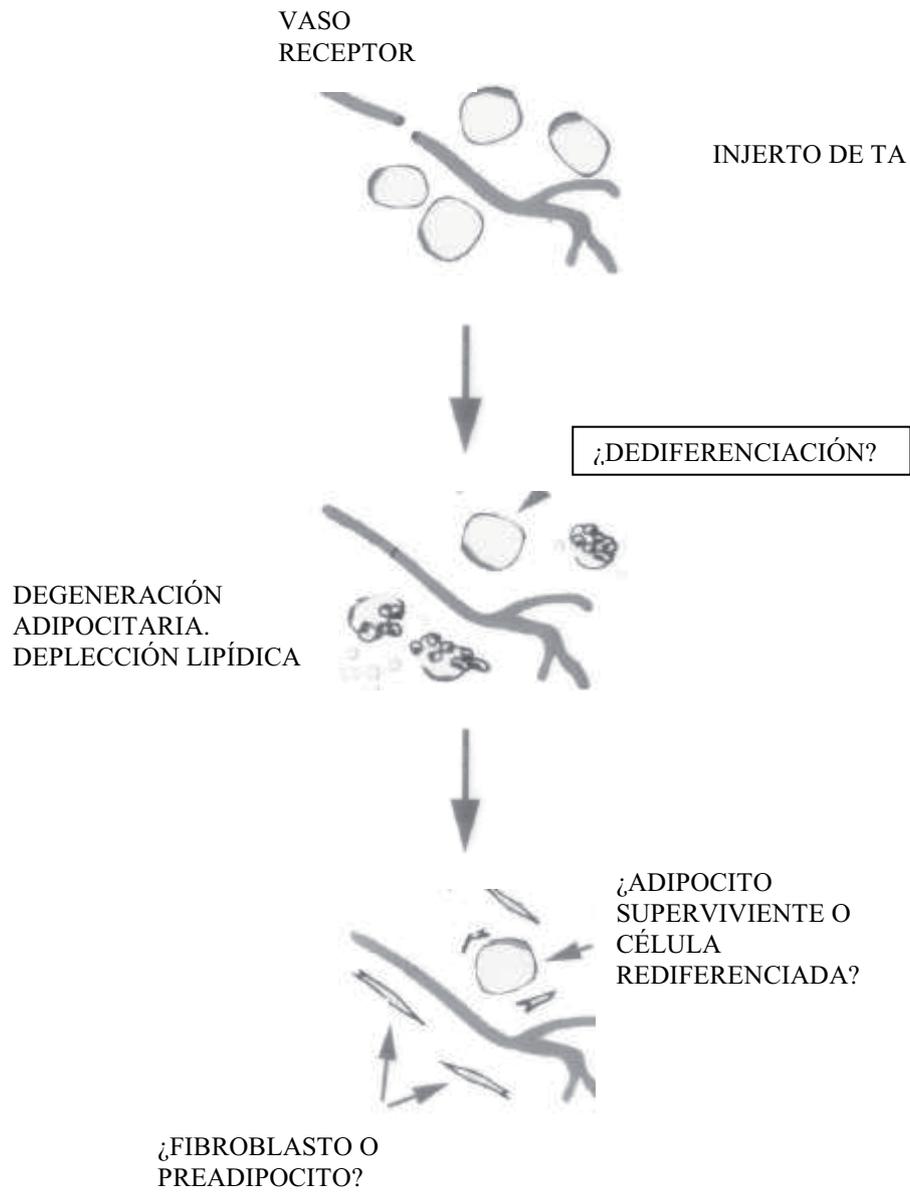


Fig 21. Hechos potenciales de los componentes celulares de los injertos de TA.

## **2.4. INJERTOS DE TEJIDO ADIPOSO AUTÓLOGO.**

### **ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA**

Los injertos de tejido adiposo (TA) autólogo vienen utilizándose desde hace muchos años con un abanico muy amplio de aplicaciones.

Como material de relleno, el tejido adiposo autólogo presenta muchas de las ventajas que debe tener un material de relleno ideal: es biocompatible, versátil, estable, no inmunogénico, durable, no migratorio, no carcinogénico, no teratogénico, reemplaza de “igual a igual” el tejido perdido con resultados muy naturales, y su obtención tiene un bajo coste y poca morbilidad para el paciente.

Aunque hasta hace unos años la viabilidad de los injertos de TA implantados era objeto de controversia, en los últimos años se han realizado múltiples estudios con resultados favorables. Esto ha reavivado un interés creciente entorno a los injertos de TA en numerosos campos de la medicina y especialmente en Cirugía Plástica.

Sin embargo, el concepto de trasplante de tejido adiposo no es nuevo. La primera referencia a la utilización del TA como material de relleno fue en 1893, cuando Neuber utilizó TA de la extremidad superior para rellenar deformidades faciales<sup>56</sup>. En 1895, Czerny realizó un aumento mamario trasplantando un lipoma de la región lumbar al lecho de resección de un fibroadenoma<sup>57</sup>. En 1910, Lexer utiliza con buenos resultados la grasa autóloga para reparar áreas deprimidas por fractura de arco cigomático, en forma de un bloque de TA abdominal<sup>58</sup>. La primera referencia al injerto de TA autólogo aplicado en forma de inyección subcutánea del material la encontramos en 1911 cuando Bruning utiliza pequeñas porciones de grasa obtenida quirúrgicamente que implanta mediante una aguja y jeringa para corregir depresiones postrinoplastia<sup>59</sup>. En 1912, Eugene Hollander presentó 2 casos de

lipoinyección de TA en lipoatrofia facial<sup>60</sup>. En 1926, Miller describió sus experiencias con injertos de TA implantados mediante cánulas, con muy buenos resultados<sup>61</sup>. En 1950 Peer demuestra que el TA debe ser trasplantado en forma de pequeñas porciones obteniendo un 50% de permanencia del injerto al año de control y en 1956 asegura que la supervivencia del TA depende de la formación de neoanastomosis tempranas y cree que la dermis unida al TA puede facilitarlas<sup>62,63</sup>.

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

El autoinjerto de tejido adiposo autólogo despertó gran interés hace 2 décadas, especialmente con la introducción por Illouz de la técnica de liposucción y del concepto de implantación del TA mediante inyección, en 1984<sup>64</sup>.

Serra-Renom y Vila-Rovira<sup>65</sup> proponen en 1987 la inyección de TA en zonas de atrofia facial mediante un dispositivo de pistola para la inyección de grasa diseñado para este fin.

En 1987, Klein introdujo la infiltración anestésica tumescente en la liposucción, un avance que permitió anestesiar áreas de liposucción más extensas, minimizando el sangrado y el riesgo anestésico. Esto marcó una nueva etapa para la liposucción y para la obtención de injertos de TA<sup>66-68</sup>.

Lo que culminó el desarrollo del uso de los injertos de TA a mediados de los 90, fue que Sydney Coleman sistematizó la obtención y la inyección de los injertos de TA, presentando muy buenos resultados. Coleman denominó a su técnica “Injerto Graso Estructural”. Es el referente en los trabajos actuales de injertos de TA, incluidos los de nuestro equipo, y el autor de los conceptos de mayor consenso en la especialidad. Ha sistematizado la técnica mediante una serie de conceptos:

*Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.*

- La obtención debe ser de cilindros de grasa de pequeño calibre mediante aspiración manual atraumática, con cánula roma de 2 orificios y jeringa de 10 cc a baja presión negativa.
- El material obtenido debe ser procesado para obtener un injerto de TA libre de impurezas mediante centrifugación a 3000 rpm 3 min.
- El método de implantación debe respetar la estructura del injerto de TA sin dañar el tejido receptor. Para ello realiza una inyección retrógrada con cánulas de 17-18G, tejiendo un entramado tridimensional de túneles lineales. Esto evita acúmulos esféricos localizados, y aumenta el área de exposición al tejido circundante, facilitando la nutrición del injerto por imbibición y posterior revascularización, a la vez que evita potenciales desplazamientos del material. Estas cánulas son pequeñas pero lo suficientemente anchas como para mantener la arquitectura tisular de la grasa.

Desde el punto de vista histológico, se trata de un injerto de fragmentos de tejidos, no de células aisladas, pues considera, tal y como ya mencionaba Peer, que la revascularización a través de la formación de neoanastomosis entre el tejido receptor y el implante es capital para la supervivencia de la mayor proporción posible de adipocitos. Para Coleman, el mantenimiento de la estructura tisular original es esencial para el éxito del injerto como lo es en otros tejidos en los que se realizan injertos en humanos (piel, cartílago, córneas, hueso). Realiza una ligera sobrecorrección para compensar las impurezas que puedan quedar en el injerto y el falso efecto voluminizador del edema provocado por el traumatismo del propio procedimiento. Recomienda depositar el menor volumen posible de TA en cada pase de la cánula de infiltración. Implanta el injerto en distintos planos y tejidos faciales para asegurar que el TA injertado se encuentra rodeado de la máxima superficie de tejido bien vascularizado y así mejorar la revascularización, ase-

gurando que se integre el mayor volumen posible del injerto. Aporta inicialmente una experiencia de más de 1.000 casos de pacientes tratados en distintas áreas faciales y por distintas patologías<sup>69-74</sup>.

Los injertos de TA han demostrado ser un tratamiento duradero con una adecuada técnica en numerosos trabajos<sup>73,75-77</sup>. Los injertos de tejido adiposo autólogo tienen muchas aplicaciones clínicas y su interés en el campo de la Cirugía Plástica va en aumento. Se han utilizado en rejuvenecimiento facial<sup>70</sup>, en lipoatrofia facial por antirretrovirales<sup>78,79</sup> para mejorar la calidad de la piel radiada en pacientes que han sufrido cáncer de cabeza y cuello<sup>80</sup>, como tratamiento de secuelas de liposucción, en gluteoplastia de aumento<sup>81</sup>, en aumento de gemelo<sup>82</sup>, en hemiatrofías faciales congénitas como el Síndrome de Parry-Romberg<sup>83,84</sup>, en tratamiento de la incompetencia velofaríngea<sup>85</sup>, en tratamiento de lipodistrofias infantiles adquiridas<sup>86</sup>, como complemento de la rinoplastia para rellenar depresiones de la fosa piriforme, la premaxila o retrusiones más marcadas del tercio medio<sup>87</sup>, en el tratamiento de la disfonía por parálisis de la cuerda vocal<sup>88</sup> o para el tratamiento de las cicatrices retráctiles<sup>89</sup>.

En cirugía reconstructiva mamaria también se han publicado numerosos trabajos aplicando los injertos de TA para mejorar la calidad de la piel radiada y relajar la contractura capsular periprotésica<sup>90</sup>, para corregir deformidades<sup>91</sup>, para reconstrucción mamaria postmastectomía<sup>92</sup>, tras cirugía conservadora del cáncer de mama<sup>93,94</sup>, o como complemento para mejorar los resultados de la técnica de reconstrucción con implantes<sup>93,95</sup>. Y cada vez son cada vez son más los trabajos que presentan buenos resultados en el aumento de mamas con injertos de TA<sup>96-98</sup>.

Los injertos de TA han demostrado ser un tratamiento efectivo de la lipoatrofia facial por antirretrovirales. Nuestro equipo lleva trabajando en esta línea de investigación des-

de el 2001<sup>78,79,99,100</sup>. Sin embargo, no existen hasta la fecha trabajos en los que se haya realizado una medición objetiva de la evolución volumétrica de los injertos de TA en el tiempo. Esta laguna en la literatura con respecto a la medición de la durabilidad de los injertos de TA, unido a nuestra experiencia con los injertos de TA, nos llevó a realizar este trabajo. En este estudio se realiza una medición rigurosa y objetiva en el tiempo, mediante TC, del volumen de grasa infiltrado.

## **2.5. PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO DERIVADOS DE PLAQUETAS (PRP).**

### **2.5.1. ¿QUÉ SON LOS FACTORES DE CRECIMIENTO DERIVADOS DE PLAQUETAS?**

Los factores de crecimiento derivados de las plaquetas son proteínas contenidas en los gránulos alfa de las plaquetas que estimulan la proliferación y la diferenciación celular para favorecer los fenómenos reparativos y regenerativos de los tejidos. Cada plaqueta contiene entre 50 y 80 gránulos alfa y se forman durante la maduración del megacariocito. Los gránulos alfa miden entre 200 y 500 nm de diámetro y contienen aproximadamente 30 proteínas bioactivas. Entre dichas proteínas se encuentran los factores de crecimiento derivados de plaquetas (FCDP o *platelet derived growth factor* o PDGF), el factor de crecimiento transformante beta (FCT-  $\beta$  o *transforming growth factor beta* o TGF- $\beta$ ), el factor plaquetario 4 (FP4), interleuquina 1 (IL-1), el factor angiogénico derivado de plaquetas (FADP o *platelet derived angiogenic factor* o PDAF), el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV o *vascular endotelial growth factor* o VEGF), el factor de crecimiento epidérmico (FCE o *epidermal growth factor* o EGF), el factor de

crecimiento endotelial derivado de plaquetas (FCEDP o *platelet derived endotelial growth factor* o PDEGF), el factor de crecimiento celular epitelial (FCCE o *epitelial cell growth factor* o ECGF), el factor de crecimiento tipo insulina (FCIL o *insulin-like growth factor* o IGF), osteocalcina, osteonectina, fibrinógeno, fibronectina y trombospondina (TSP). Estos factores se liberan de los gránulos alfa en respuesta a la activación plaquetar por inductores de la agregación. Las plaquetas comienzan a secretar activamente estas sustancias 10 minutos después de la formación del trombo, liberándose más del 95% de los factores de crecimiento presintetizados en el lapso de 1 hora. Tras esta liberación proteica masiva, las plaquetas sintetizan y secretan proteínas de forma adicional durante 5 a 10 días más. Cuando la influencia de las plaquetas comienza a remitir, los macrófagos que han llegado al foco gracias al crecimiento vascular promovido por las plaquetas, asumen la regulación de la reparación tisular mediante la secreción de sus propios factores. Las proteínas secretadas por las plaquetas ejercen múltiples acciones sobre diferentes aspectos de la reparación tisular. El PDGF es quimiotáctico para macrófagos, PDGF, TGF- $\beta$  e IGF también ejercen una acción quimiotáctica y mitogénica sobre células progenitoras y osteoblastos así como un efecto angiogénico; inducen la formación de matriz ósea y la síntesis de colágeno. TGF- $\beta$  y PDGF coadyuvan en la mineralización ósea. Algunas de las proteínas liberadas por las plaquetas se encuentran ausentes en heridas crónicas que no curan adecuadamente, lo cual viene a aportar una evidencia más del papel de estas sustancias en la reparación tisular.

El plasma rico en plaquetas se define como una porción del plasma propio con una concentración plaquetaria superior a la basal obtenida mediante centrifugación. Esta fracción plasmática contiene no sólo un mayor volumen de plaquetas sino también los factores responsables de la coagulación. El PRP contiene aproximadamente una concentración de factores de crecimiento derivados de plaquetas 8 veces superior al plasma

basal. Todo este tipo de actuaciones tiene efectos en la clínica que de modo general se pueden establecer en: incremento de los procesos de reparación tisular de tejidos blandos y óseos y disminución de las tasas de infección postoperatoria, del dolor y de las pérdidas hemáticas<sup>101-103</sup>.

### **2.5.2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL TEMA.**

Los factores de crecimiento tienen múltiples aplicaciones clínicas. En 1986, los trabajos de Cohen y Levi-Montalcini en la década de los 50 en relación con factores de crecimiento nervioso, les valió el Premio Nobel<sup>104</sup>. También destaca la descripción del factor de crecimiento epidérmico por Cohen en 1962<sup>105</sup>. Supusieron dos hitos básicos en el desarrollo de este tipo de tratamiento clave en los fenómenos reparativos. En relación con los factores de crecimiento derivados de plaquetas son destacables los trabajos de Raines y Ross<sup>106</sup> y de Bowen-Pope y Ross<sup>107</sup>, en los que se analiza de forma detallada tanto la definición de los mismos como su capacidad de unión a células cultivadas. Desde entonces, han sido múltiples las experiencias en la clínica en relación con el empleo de plasma autólogo rico en plaquetas (PRP) en el ámbito de la Cirugía Plástica y Reparadora, e incluso en Cirugía Estética, como elemento coadyuvante en la infiltración de grasa autóloga en rellenos faciales<sup>108,109</sup>, en la realización de ritidectomías<sup>110-112</sup> o en el tratamiento de heridas crónicas<sup>113-116</sup>.

En cirugía estética facial, los trabajos se centran en la evaluación del grado de equimosis y edema postoperatorio, es decir, en las propiedades antiinflamatorias y hemostáticas del PRP; y en los trabajos sobre curación de heridas crónicas, se centran en la aceleración de la reparación tisular. Sin embargo, no hay en la literatura muchos trabajos sobre

la aplicación clínica de las propiedades del PRP para activar la proliferación celular, como es el caso de este trabajo.

En otras especialidades también se ha utilizado con buenos resultados el PRP, como en cirugía maxilofacial para reparar defectos óseos utilizando el PRP como carrier de los injertos óseos o en cirugía odontológica<sup>117-119</sup>, o en cirugía de la columna<sup>120</sup>. Y aunque la mayoría de trabajos obtienen buenos resultados con el PRP, la mayor parte se limita a casos clínicos o a series de casos.

Sin embargo, también existen algunos estudios en los que el PRP no ha demostrado su efectividad reparadora tisular, como el trabajo de Patricia Danielsen y colaboradores, en el que estudiaron el efecto reparador del PRP sobre los injertos de piel y las zonas donantes de piel. No observaron ninguna diferencia en el prendimiento de los injertos ni en la epitelización de la zona donante entre el grupo al que se aplicó PRP y el grupo control<sup>121</sup>.

Kakudo y colaboradores realizaron un estudio en el que evaluaron el efecto de distintas concentraciones de PRP activado sobre las *stem cells* derivadas del tejido adiposo (TA) y los fibroblastos humanos, y observaron que la adición de determinadas concentraciones de PRP activado (5%) a estas células aumentaba la proliferación celular de las mismas, pero que concentraciones mayores de los factores de crecimiento podían reducir la proliferación celular con respecto a los controles<sup>122</sup>.

Como se detallará más adelante, en este trabajo hemos utilizado el PRP a modo de potenciador de la integración del injerto de TA con el fin de estudiar la hipótesis de que pueda mejorar la implantación del TA en el lecho receptor, y disminuir el porcentaje de reabsorción del TA inyectado en la región facial de los pacientes.

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



El tratamiento de la lipoatrofia facial con injertos de TA es un tratamiento efectivo en la mejoría del grado clínico de la atrofia facial pero queda por determinar si esta mejoría se mantiene en el tiempo. Las hipótesis de trabajo son las siguientes:

**HIPÓTESIS PRINCIPAL:**

1. Los injertos de tejido adiposo no se reabsorben tras 12 meses de control después de su implante.

**HIPÓTESIS SECUNDARIAS:**

1. La ganancia de volumen facial bilateral en el grupo tratado con grasa + PRP es equivalente a la del grupo tratado únicamente con grasa.

2. Existe una mejoría en la calidad de vida de los pacientes VIH+ con atrofia facial tras el tratamiento con tejido adiposo autólogo.

**OBJETIVOS:**

Para verificar las hipótesis planteadas establecemos los siguientes objetivos en nuestro trabajo:

- Determinar la evolución del volumen de tejido adiposo mediante TC del área facial tratada a los 2 y 12 meses del tratamiento.
- Evaluar la mejoría clínica de la atrofia facial tras el tratamiento utilizando una clasificación clínica validada.
- Evaluar el efecto en el volumen de tejido adiposo facial de la adición del PRP al tejido adiposo a implantar.
- Evaluar la calidad de vida de los pacientes con Síndrome de Lipodistrofia antes y después del tratamiento de la atrofia facial con injertos de TA.
- Evaluar la seguridad del tratamiento.



## **4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**



El síndrome de lipodistrofia en pacientes VIH+ se ha convertido en los últimos años en el efecto secundario más preocupante de las terapias antirretrovirales. La lipodistrofia se expresa a nivel físico en forma de extrema atrofia facial, mostrando hondas depresiones en la cara, acúmulos grasos en forma de joroba en la espalda (giba) y en abdomen, y un extremo adelgazamiento de brazos y piernas. Esto supone importantes consecuencias negativas desde el punto de vista psicológico y de adherencia al tratamiento en estos pacientes<sup>38</sup>. La elevada prevalencia de este trastorno en la población VIH justifica de por sí el estudio del mismo. De ahí que cualquier línea de investigación encaminada a mejorar el conocimiento del tratamiento de esta patología sea de gran relevancia.

La grasa como material implantable se ha venido utilizando desde principios del siglo pasado con diferentes modificaciones técnicas. La grasa presenta como ventaja indudable que se trata de un material de relleno autólogo y su utilización a nivel facial en los casos de lipoatrofia implica restaurar el tejido ausente con el mismo tejido. El tejido graso reúne muchas de las características ideales de un material de relleno: no es tóxico, no induce reacciones de hipersensibilidad o alergia, presenta persistencia en el área tratada durante cierto tiempo sin desplazamientos, no degenera con el tiempo, aporta naturalidad y consistencia similar al tejido tratado, es capaz de corregir el defecto en una única sesión, es fácilmente implantable, no desarrolla reacciones inflamatorias o a cuerpo extraño a largo plazo y su obtención es sencilla y económica. En cambio la falta de predictibilidad en la permanencia de este tipo de implante hizo que hubiera desigual interés por su uso en el pasado. Pero desde los trabajos de Coleman sistematizando la forma de obtener, procesar e implantar la grasa, el rendimiento de este tipo de implante ha mejorado, proporcionando unos resultados muy naturales con un coste muy bajo, aunque su permanencia en pacientes VIH+ es-

tá todavía por documentar. Los trabajos en este aspecto, presentan hasta el momento unas series muy cortas de pacientes con controles a corto plazo y con una técnica poco estandarizada.

Por otra parte, el plasma rico en plaquetas (PRP) se define como una porción del plasma propio con una concentración plaquetaria superior a la basal obtenida mediante centrifugación. Esta fracción plasmática contiene no sólo un mayor volumen de plaquetas sino también los factores plaquetarios. Las proteínas contenidas en los gránulos alfa y secretadas por las plaquetas ejercen múltiples acciones sobre diferentes aspectos de la reparación tisular. De ahí que se hayan postulado múltiples teorías sobre la potencial utilidad de estos factores de crecimiento derivados de plaquetas como favorecedores de la integración de los injertos en el tejido receptor. Esta técnica actualmente ya se utiliza de forma prácticamente rutinaria para mejorar la integración de los injertos óseos a nivel de maxilares y para la obliteración de quistes óseos a este nivel, así como en traumatología para acelerar la curación de fracturas óseas y lesiones músculo-tendinosas. Por ello, en este estudio se modificó la técnica habitual añadiendo, al tejido adiposo a infiltrar, plasma rico en factores de crecimiento (PRP) que se utiliza en otros campos de la cirugía para mejorar la integración de los injertos en el tejido receptor. Esto permitió estudiar el efecto del PRP en el tratamiento de la lipoatrofia facial por antirretrovirales con injertos de TA.

## **5. PACIENTES Y MÉTODOS**

## **5.1. SUJETOS DE ESTUDIO.**

## *Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.*

Pacientes VIH+ tratados en el Hospital Clínico de Barcelona, y que presentan lipoatrofia facial consecuencia de la medicación antirretroviral, diagnosticados de Síndrome de Lipodistrofia (LD) por el Servicio de Enfermedades Infecciosas.

Estos pacientes fueron valorados por el cirujano plástico para evaluar el grado de atrofia facial y la presencia de acúmulos grasos en otras localizaciones.

Los pacientes eran considerados elegibles o seleccionables cuando cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Pacientes VIH+ con criterios clínicos de atrofia facial y acúmulo graso en cualquier otra localización corporal.
- 2) Edad >18 años
- 3) Buen control de su carga viral y de su estado inmunológico.

Los criterios de exclusión fueron:

- 1) Pacientes con enfermedad sintomática.
- 2) Pacientes que hayan sido tratados previamente mediante cualquier técnica.
- 3) Pacientes sin acúmulos grasos.
- 4) Viaje o imposibilidad para garantizar los controles en los 12 meses posteriores al tratamiento.
- 5) Pacientes de los que se espere un mal cumplimiento de las indicaciones o controles.
- 6) Pacientes embarazadas o en lactancia.
- 7) Contraindicación médica para la anestesia o la cirugía electiva.

## **5.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Se trata de un **ensayo clínico randomizado**, conducido desde junio del 2004 a junio del 2007, en el Hospital Clínic de Barcelona. Se aleatorizan los pacientes en 2 grupos, uno tratado con inyección de grasa autóloga (A) y otro tratado con inyección de grasa autóloga con plasma rico en factores de crecimiento (B).

Se planteó el ensayo clínico piloto para un tamaño muestral de 60 pacientes. Se establecieron unos plazos de trabajo. Los primeros 6 meses del trabajo se destinaron a la selección y preparación de pacientes. Después, un año se dedicó a realizar los tratamientos. Otro año se dedicó a la evaluación de los pacientes y los controles de los 12 meses postratamiento. Y por último, 6 meses se dedicaron al análisis de los datos.

### **5.3. ASPECTOS ÉTICOS.**

Estudio aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínic de Barcelona y de acuerdo con la Declaración de Helsinki<sup>123</sup>.

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

### **5.4. VALORACIÓN DE LA ATROFIA FACIAL.**

#### **5.4.1. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DEL GRADO DE ATROFIA FACIAL:**

La clasificación del grado de atrofia facial de los pacientes se realizó utilizando un método validado como es la **Clasificación de Fontdevila** (ver apartado 2.2.2):

- Grado 0: convexidad de piel malar desde órbita a surco nasolabial, estado normal.
- Grado 1: aplanamiento de la proyección del malar.
- Grado 2: hundimiento de la piel bajo el hueso malar.
- Grado 3: esqueletización facial pudiendo observarse el músculo zigomático mayor.

Esta clasificación por grados de atrofia facial se realizó antes del tratamiento, a los 2 meses y a los 12 meses del tratamiento. La clasificación del grado de atrofia de los pacientes fue realizada en todos los casos por el mismo observador, el cirujano plástico.

Se hicieron registros fotográficos de todos los pacientes antes del tratamiento, a los 2 y a los 12 meses postratamiento, en distintas proyecciones: frente, 2 perfiles, 2 oblicuas, y visión frontal con cabeza inclinada hacia abajo. También se realizaron fotografías de las áreas donantes de grasa.

#### **5.4.2. EVALUACIÓN OBJETIVA DE LA ATROFIA FACIAL POR TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA (TC):**

Se realizó una exploración mediante TC para valorar el grosor de los tejidos blandos de la cara antes de realizar el tratamiento, a los 2 meses post-tratamiento y a los 12 meses.

La técnica de TC utilizada fue la adquisición volumétrica con **TC espiral (Somaton Plus 4, Siemens)**.

El área estudiada por TC comprende: altura desde la espina nasal anterior hasta 9 mm por debajo, profundidad de piel a hueso, y anchura desde borde anterior del músculo masetero hasta el surco nasolabial (Figs. 22 y 23).

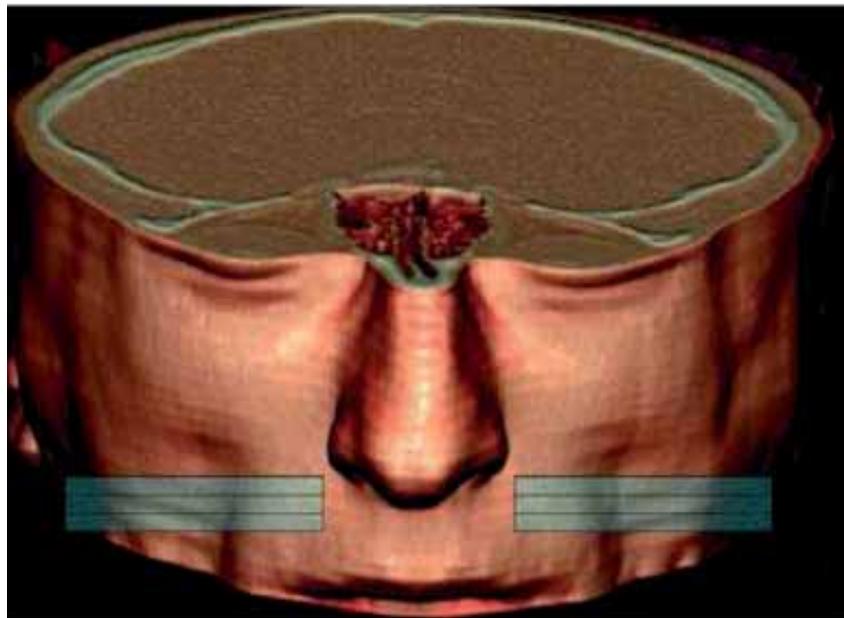


Fig. 22. El TC explora un área facial 9 mm por debajo de la espina nasal (3 capas cada una de 3 mm).

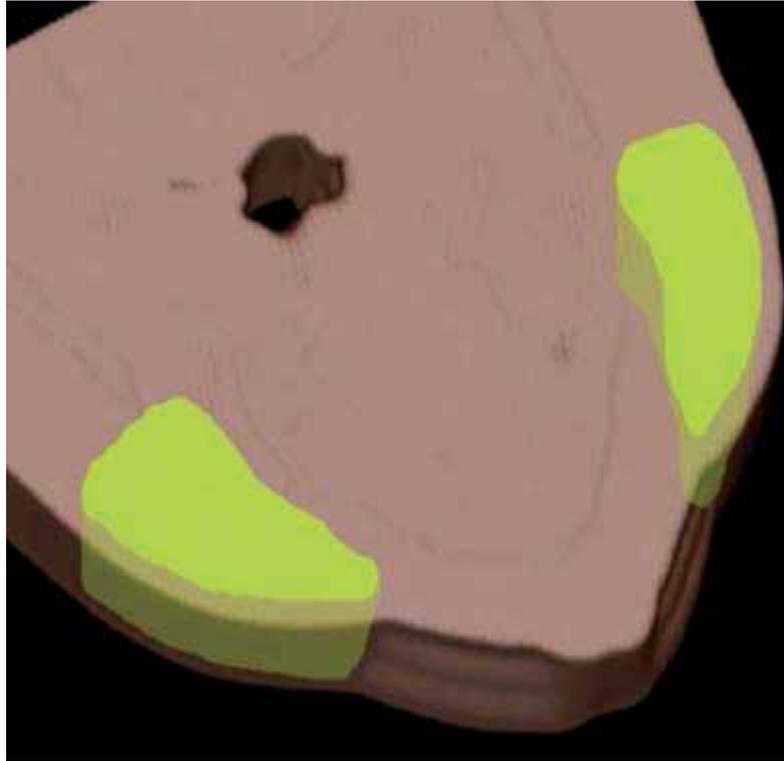


Fig. 23. Simulación tridimensional del área de tejido adiposo medida por TC.

Se realizó la medición de volumen de esta área con TC con el software **VOLUME**<sup>®</sup> (Siemens AG). Se realizaron comparaciones estadísticas entre los diferentes volúmenes pre y postratamiento para los 2 grupos de estudio. En estación de trabajo se calcularon distancias, áreas y volúmenes (Fig. 24). Los volúmenes con los que trabajamos corresponden siempre a volúmenes bilaterales y están expresados en  $\text{cm}^3$ . La evaluación del aumento de volumen entre la visita inicial, los 2 meses (VolTC1\_0) y los 12 meses (VolTC2\_0) se ha evaluado mediante la diferencia respecto al volumen bilateral inicial.

Es muy importante recordar que los volúmenes medidos por TC y a los que nos referiremos a lo largo de este trabajo son los volúmenes únicamente del área medida, y no del total infiltrado en la cara del paciente.

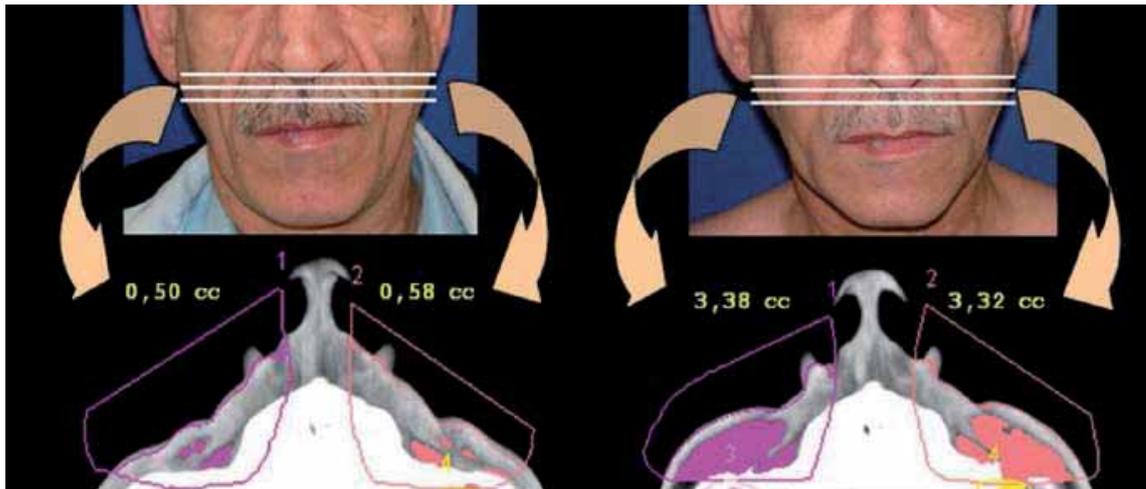


Fig. 24. Representación gráfica de cómo el software procesa los datos. El radiólogo señala puntos fijos de referencia anatómica para delimitar un área desde el borde anterior del masetero hasta el surco nasolabial a lo ancho, y desde la piel a la superficie ósea en profundidad. El ordenador calcula el volumen de tejido adiposo dentro de esta área. Puesto que la intervención humana en este proceso es mínima, puede considerarse casi automático y por tanto, objetivo. Los números amarillos muestran el volumen de tejido adiposo detectado por TC en cada hemicara (izquierda: basal, derecha: a los 12 meses postratamiento).

Para comparar la ganancia de volumen entre ambos grupos A (sólo grasa) y B (grasa + PRP), el margen de mejoría clínica en la ganancia de volumen a los 2 y 12 meses postratamiento se colocó de forma arbitraria en un 10% de la ganancia total de volumen. Es decir, se decidió que para que las diferencias se considerasen como tales, estas diferencias de volumen ganado entre los 2 grupos A y B tenían que ser mayores o iguales a un 10% del volumen total bilateral medido.

Una de las hipótesis secundarias de trabajo era que el grupo B (grasa + PRP) era equivalente al grupo A (sólo grasa) en la ganancia de volumen bilateral. Está hipótesis sería aceptada si el intervalo de confianza del 95% de la diferencia en la ganancia de volumen entre los 2 grupos a los 2 (VolTC1\_0) y 12 meses (VolTC2\_0) fuera mayor del margen establecido del 10%.

Para el análisis estadístico se utilizó el Test t de Student-Fisher para datos apareados (Paired t test).

## **5.5. EVALUACIÓN DE CALIDAD DE VIDA ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO.**

Realizamos una evaluación del efecto intrapaciente de la intervención mediante tests psicométricos. Para medir el impacto en la calidad de vida de la lipodistrofia y su posible variación tras el tratamiento, los pacientes realizaron dos cuestionarios psicométricos previamente al tratamiento, a los 2 meses y al año del tratamiento.

Estos cuestionarios fueron analizados por el Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico de Barcelona.

Para la evaluación de los resultados se utilizó como análisis estadístico el *T-test pairs*.

Los tests utilizados son los siguientes:

1. - **ÍNDICE DE CALIDAD DE VIDA** (adaptación de la escala ICDV; por A. Roussaud, J. Blanch y J.M. Peri, 2000). Este cuestionario es una adaptación española del **Dermatology Life Quality Index (DLQI)**<sup>124,125</sup>. El DLQI consiste en preguntas acerca de la influencia de enfermedades de la piel sobre diferentes factores durante los 7 días previos a la realización del cuestionario, como son sentimiento de vergüenza, problemas en las actividades diarias, influencia en la forma de vestir, impacto en las actividades de ocio, impacto en la práctica deportiva, impacto en el trabajo o en el colegio, problemas de relaciones interpersonales y sexuales. Aquí se ha adaptado y en lugar de referirse a las enfermedades de la piel, se refiere a los “cambios físicos”. Cada pregunta incluye 4 posibles respuestas: 0 (no hay problemas), 1 (algunos problemas), 2 (muchos problemas), y 3 (muchísimos problemas). Un decremento en la puntuación del test indica una mejoría en la calidad de vida (Fig. 26).

2. - **ESCALA H.A.D:** La Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD), es una escala de auto-valoración que se utiliza como un instrumento para detectar estados de depresión y ansiedad en el marco de las consultas externas, desarrollada por Zigmond y Snaith (1983), en la versión castellana de los mismos autores. Las subescalas de depresión y ansiedad son también medidas válidas de la severidad de las alteraciones emocionales.

Es una escala de auto-valoración del humor específicamente diseñada para ser usada en departamentos hospitalarios no psiquiátricos. El cuestionario se puede completar en muy poco tiempo. Es breve y está limitado a los dos aspectos más comunes presentes en la persona cuando se somete a una situación de estrés ambiental, o causado por síntomas somáticos. En nuestro caso nos centramos en la situación de estrés producida por la lipodistrofia, es decir, síntomas de ansiedad y de depresión.

Los ítems que componen la subescala de depresión están ampliamente basados en los síntomas centrales de la psicopatología de la depresión. Los ítems que comprenden la subescala de ansiedad están basados en manifestaciones psíquicas de la ansiedad situacional.

Las preguntas centrales para la ansiedad son: "¿Se siente tenso alguna vez?", "¿Se preocupa mucho?", "¿Tiene ataques de pánico?", "¿Siente que va a pasar algo horrible?".

Las preguntas centrales para la depresión son: "¿Tiene mucho interés en las cosas que suele hacer?", "¿Se ríe de buena gana?", "¿Se siente de buen humor?", "¿Se siente generalmente optimista sobre el futuro?". El tiempo de administración oscila alrededor de unos 20 minutos.

Esta escala consta de 14 ítems, cada uno de ellos tienen la posibilidad de ser respondido valorando la respuesta de cero a tres, eligiendo la puntuación cero como la mínima y la puntuación tres como la máxima. Se considera una puntuación por encima de 11 pun-

Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.

tos como indicativa de sintomatología ansiosa o depresiva, entre 8 y 10 sintomatología dudosa y entre 0 y 7 ausencia de sintomatología. (Figs 27 y 28).

**ÍNDICE DE CALIDAD DE VIDA**  
(adaptación de la escala ICVD; por A. Roussaud, J. Blanch y JM Peri, 2000)

1. ¿Ha notado cambios corporales o en su aspecto físico?	Muchísimo Mucho Un poco No, absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	STOP ENTREVISTA
2. Durante los últimos siete días, ¿ha sentido vergüenza o se ha sentido cohibido a causa de los cambios en su aspecto físico?	Muchísimo Mucho Un poco No, absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3. Durante los últimos siete días, ¿sus cambios físicos le han interferido en ir de compras o cuidarse de la casa o la terraza?	Muchísimo Mucho Un poco No, absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No procede <input type="checkbox"/>
4. Durante los últimos siete días, ¿sus cambios físicos le han influido en la ropa que usted se ha puesto?	Muchísimo Mucho Un poco No, absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No procede <input type="checkbox"/>
5. Durante los últimos siete días, ¿sus cambios físicos han afectado alguna actividad social o de tiempo libre?	Muchísimo Mucho Un poco No, absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No procede <input type="checkbox"/>
6. Durante los últimos siete días, ¿sus cambios físicos le han hecho difícil practicar algún deporte?	Muchísimo Mucho Un poco No, absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No procede <input type="checkbox"/>
7. Durante los últimos siete días, ¿sus cambios físicos le han impedido trabajar o estudiar?	Sí No	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No procede <input type="checkbox"/>
Si la respuesta es "NO", durante los últimos siete días, ¿sus cambios físicos le han causado algún problema en el trabajo o en los estudios?	Mucho Un poco No, absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8. Durante los últimos siete días, ¿sus cambios físicos le han causado problemas con su pareja o con algún amigo/a íntimo/a o familiar?	Muchísimo Mucho Un poco No, absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No procede <input type="checkbox"/>
9. Durante los últimos siete días, ¿sus cambios físicos han dificultado su vida sexual?	Muchísimo Mucho Un poco No, absoluto	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No procede <input type="checkbox"/>
10. Durante los últimos siete días, ¿ha intentado alguna solución a sus cambios físicos?	Sí No	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No procede <input type="checkbox"/>
Si la respuesta es "Sí", especificar cual:			

Fig. 26. Índice de calidad de vida (adaptación de la escala ICVD).





**ESCALA H.A.D.**

NOMBRE: ..... FECHA: .....

Los médicos conocen la importancia de los factores emocionales en la mayoría de enfermedades. Si el médico sabe cuál es el estado emocional del paciente, puede prestarle entonces mayor ayuda.

Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. No es preciso que preste atención a los números que aparecen en el margen izquierdo. Lea cada pregunta y *subraye* la respuesta que usted considere que coincida con su propio estado emocional en la última semana.

No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta; en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen mayor valor que las que se piensan mucho.

	A		
	3		Me siento tenso/a o nervioso/a:
	2		Casi todo el día
	1		Gran parte del día
	0		De vez en cuando
	0		Nunca
D			Sigo disfrutando con las mismas cosas de siempre:
0			Ciertamente, igual que antes
1			No tanto como antes
2			Solamente un poco
3			Ya no disfruto con nada
	A		Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:
	3		Sí y muy intenso
	2		Sí, pero no muy intenso
	1		Sí, pero no me preocupa
	0		No siento nada de eso
D			Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:
0			Igual que siempre
1			Actualmente, algo menos
2			Actualmente, mucho menos
3			Actualmente, en absoluto
	A		Tengo la cabeza llena de preocupaciones:
	3		Casi todo el día
	2		Gran parte del día
	1		De vez en cuando
	0		Nunca
D			Me siento alegre:
3			Nunca
2			Muy pocas veces
1			En algunas ocasiones
0			Gran parte del día
	A		Soy capaz de permanecer sentado/a tranquila y relajadamente:
	0		Siempre
	1		A menudo
	2		Raras veces
	3		Nunca

000.22879

Fig. 27. Escala HAD 1ª parte.

0			Me siento lento/a y torpe:
3			Gran parte del día
2			A menudo
1			A veces
0			Nunca
	A		
	0		Experimento una desagradable sensación de «nervios y hormigueos» en el estómago:
	1		Nunca
	2		Sólo en algunas ocasiones
	3		A menudo
			Muy a menudo
0			He perdido el interés por mi aspecto personal:
3			Completamente
2			No me cuido como debería hacerlo
1			Es posible que no me cuido como debiera
0			Me cuido como siempre lo he hecho
	A		
	3		Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:
	2		Realmente mucho
	1		Bastante
	0		No mucho
			En absoluto
0			Espero las cosas con ilusión:
0			Como siempre
1			Algo menos que antes
2			Mucho menos que antes
3			En absoluto
	A		
	3		Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:
	2		Muy a menudo
	1		Con cierta frecuencia
	0		Raramente
			Nunca
0			Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:
0			A menudo
1			Algunas veces
2			Pocas veces
3			Casi nunca
Revise el cuestionario por si se ha olvidado de responder alguna pregunta.			
Especio a rellenar por el hospital			
D 18-10) .....			
A 18-10) .....			

Fig. 28. Escala HAD 2ª parte.

## 5.6. VARIABLES DE ESTUDIO.

## **VARIABLES CUANTITATIVAS:**

- Edad: en años.
- Talla: en cm.
- Peso: en kg.
- Índice de masa corporal (IMC): en  $\text{kg}/\text{m}^2$ .
- Tiempo de evolución de la infección por VIH (TVIH): tiempo en años completos transcurrido desde el diagnóstico de la infección por VIH hasta el momento de la intervención.
- Tiempo de evolución de la lipodistrofia (TLD): tiempo en meses completos transcurrido desde el momento en que el paciente identifica el primer signo físico asociado al Síndrome de Lipodistrofia hasta el momento de la intervención.
- Horas de ejercicio por semana (horas completas).
- Volumen total de grasa obtenida (VolTot): cantidad total de grasa extraída de la zona dadora medida previamente a cualquier otra manipulación, en  $\text{cm}^3$ .
- Volumen total de grasa purificada (VolTotp): cantidad total de grasa extraída de la zona dadora tras el proceso de centrifugación y decantación, en  $\text{cm}^3$ .
- Volumen total de grasa infiltrada (VolInfiltr): cantidad total de grasa infiltrada en el paciente, en  $\text{cm}^3$ .
- Volumen de grasa facial medida por TC antes del tratamiento (VolTC0): cantidad de grasa en un área facial determinada, medida por TC, en  $\text{cm}^3$ , antes del tratamiento (basal).

Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.

- Volumen de grasa facial medida por TC a los 2 meses del tratamiento (VolTC1): cantidad de grasa en un área facial determinada, medida por TC, en  $\text{cm}^3$ , a los 2 meses del tratamiento.
- Volumen de grasa facial medida por TC a los 12 meses del tratamiento (VolTC2): cantidad de grasa en un área facial determinada, medida por TC, en  $\text{cm}^3$ , a los 12 meses del tratamiento.
- Diferencia de volumen de grasa total medida por TC entre el momento basal y los 2 meses postratamiento, en  $\text{cm}^3$  (DifVolT1-T0).
- Diferencia de volumen de grasa total medida por TC entre el momento basal y los 12 meses postratamiento, en  $\text{cm}^3$  (DifVolT2-T0).
- Índice de calidad de vida basal (Q.Life-icvdtot0): mide la calidad de vida del paciente antes del tratamiento (se detalla más adelante).
- Índice de calidad de vida a los 2 meses (Q.Life-icvdtot1): mide la calidad de vida del paciente a los 2 meses del tratamiento.
- Índice de calidad de vida a los 12 meses (Q.Life-icvdtot2): mide la calidad de vida del paciente a los 12 meses del tratamiento.
- Índice de calidad de vida con el test HAD que valora depresión (hadD).
- Índice de calidad de vida con el test HAD que valora ansiedad (hadA).

**VARIABLES BINARIAS:**

- Sexo: hombre (1) o mujer (2).
- Patologías previas al tratamiento: Se considera No=0 y Sí=1.
  - Hipercolesterolemia
  - Hipertrigliceridemia

- Diabetes mellitus
  - HTA
  - Hepatitis C
  - Hepatitis B
  - Infección por citomegalovirus (CMV)
  - Tuberculosis (TBC)
  - Infecciones oportunistas: diferentes a las anteriores.
  - Depresión o ansiedad
  - Tabaquismo
- Tratamientos farmacológicos diferentes al tratamiento antirretroviral (0: No, 1: Sí)
- Gemfibrozilo (Gem)
  - Simvastatina (Sim)
  - Antidiabéticos orales (ADO)
  - Antidepresivos (Antidep)
  - Ansiolíticos (Ansiolit)
- Ejercicio regular: 0: No, 1: Sí
- Asimetría previa al tratamiento (AsimptP): 0: No, 1: Sí.
- Acúmulo anormal de grasa: 0: No, 1: Sí.
- Tipo de anestesia para el procedimiento: 1: anestesia general, 2: anestesia local y sedación.
- Tipo de tratamiento (A: grasa, B: grasa + PRP).

## **VARIABLES CATEGÓRICAS:**

- Tipo de ejercicio:
  - No ejercicio (:0)
  - Ejercicio aeróbico (:1)
  - Ejercicio anaeróbico (:2)
  - Ejercicio mixto (:3)
  
- Grado de atrofia previo al tratamiento (0), a los 2 meses (1) y a los 12 meses (2)
  - Grado 0: 0
  - Grado I: 1
  - Grado II: 2
  - Grado III: 3
  
- Área de obtención de la grasa
  - Cervicodorsal: 1
  - Abdominal: 2
  - Mamaria: 3

## **5.7. TÉCNICA QUIRÚRGICA.**

### **5.7.1. PREPARACIÓN PREOPERATORIA.**

#### **Evaluación preoperatoria:**

Todos los pacientes fueron valorados previamente por el médico que trataba habitualmente su enfermedad de base en el Hospital de Día de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic de Barcelona. Este determinó, en función de la historia clínica y de su conocimiento del paciente, la idoneidad o no para el tratamiento en función de los crite-

rios establecidos de inclusión, el estado general del paciente en el aspecto clínico y analítico en el momento propuesto de tratamiento y la necesidad de éste según sus condiciones psicológicas y sociales.

Los pacientes realizaron el preoperatorio habitual de todos los pacientes quirúrgicos del Hospital Clínic consistente en analítica (hemograma, pruebas de coagulación y bioquímica básica), radiografía de tórax en proyección de frente y perfil, y electrocardiograma. Era importante valorar la presencia de plaquetopenia o trastornos de la coagulación porque en estos pacientes hay una mayor concurrencia que en la población no VIH+ de hepatopatía asociada de origen viral. Los pacientes con una alteración de la hemostasia deben de ser descartados para la cirugía porque es una cirugía cerrada, sin posibilidad de realizar hemostasia de forma directa, y en zonas muy vascularizadas como la cara. Se ha de prevenir el riesgo de hemorragia. Los estudios realizados fueron revisados por los anestesiólogos antes de la intervención para descartar cualquier contraindicación anestésica y para planificar el procedimiento. Los pacientes con acúmulos grasos cervicodorsales pueden presentar problemas para la intubación como limitación en la extensión del cuello o una excesiva elevación de la base de la lengua (determinada mediante el Test de Mallanpatti). En estos casos se ha de prever una intubación mediante fibroscopio.

### **Recomendaciones preoperatorias:**

Los pacientes debían evitar fármacos con propiedades antiagregantes la semana previa al tratamiento así como de advertir de cualquier enfermedad intercurrente en los días previos a la cirugía, especialmente aquellas que pudieran ser susceptibles de tratarse de una infección oportunista.

*Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.*

Se les aconsejó que no modificaran su peso, especialmente que no adelgazaran, para evitar que la disminución de TA en las zonas donantes.

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

**Marcaje del área facial:**

Se efectuó un marcaje con rotulador indeleble en la superficie de piel a tratar para no perder las referencias topográficas durante la infiltración de TA. Se realizó con el paciente en bipedestación o sentado para evitar la distorsión que puede producir la hiperextensión de la cabeza en la determinación del grado de atrofia, y con la cara en reposo, sin sonreír. El marcaje describía unas curvas de nivel correspondiendo la más externa a la zona menos deprimida del área a infiltrar y la zona central a la más deprimida (Fig. 29). Es importante utilizar en la asepsia quirúrgica un antiséptico acuoso pues uno alcohólico puede borrar este marcaje.



Fig. 29. Marcaje con curvas de nivel de la zona a tratar en paciente con grado 2 de atrofia.

### **Profilaxis antibiótica.**

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

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

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

-Pacientes alérgicos a las penicilinas: Ciprofloxacino 200 mg/e.v. durante la inducción anestésica.

### **5.7.2. TÉCNICA ANESTÉSICA.**

La elección de la técnica anestésica dependió del estado general del paciente, la localización de las zonas a tratar y la extensión del tratamiento a realizar.

Siempre que fue posible, se priorizó el uso de la anestesia local con sedación farmacológica frente a la anestesia general. La anestesia local con sedación permite efectuar el tratamiento con mayor comodidad para el paciente y para el cirujano, porque la anestesia general requiere intubación y el tubo puede entorpecer el proceso de infiltración de las mejillas, o de la liposucción submental. En los casos que requerían liposucción de la giba cervicodorsal se optó por una anestesia general en lugar de una sedación profunda dado el peor control de la vía aérea en la posición de decúbito prono. Además, en esta

*Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.*

zona la grasa es más trabeculada, por lo que la liposucción es más laboriosa que en otras localizaciones y el paciente, bajo una sedación poco profunda, puede percibir como molesta la acción del cirujano.

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

La anestesia local con sedación se indicó, por tanto, cuando se requería una cantidad limitada de TA para implante, y la zona donante era accesible desde la posición de decúbito supino (abdomen, ginecomastia), sin precisar de un tratamiento extenso de las zonas de acúmulo.

La anestesia general consistió en una premedicación anestésica inmediata, con la administración intravenosa de 1.5 mg de midazolam y 50 mcg de fentanilo, además de la profilaxis de náuseas y vómitos postoperatorios con la administración de un antiemético antagonista de la serotonina como el ondansetrón 4 mg y un protector gástrico, ranitidina 150 mg, en dosis única. La inducción se realizó con fentanilo 2 mcg/kg, atropina a dosis de 0.01 mcg/kg y 3 mg/kg de propofol. La relajación muscular para la intubación con tubo anillado del número 8 cuando el paciente precisaba de decúbito prono, se consiguió mediante la administración de 0.8 mgrs/kg de rocuronio. El mantenimiento se llevó a cabo con sevoflurano a una fracción inspiratoria de 1.5% manteniendo una concentración alveolar media (CAM) de 0.9; un relación de O<sub>2</sub>-aire al 50% junto con dosis fraccionada según requerimientos de fentanilo 1 mcg/kg y rocuronio 0.1 mg/kg.

Por lo que respecta a la técnica de anestesia local, se empleó la técnica tumescente con una solución anestésica como la descrita por Klein<sup>66</sup>, compuesta de suero fisiológico con lidocaína al 0.1% y 10 mEq de bicarbonato, y adrenalina en proporción 1:1.000.000. El procedimiento de aplicación consistió en la realización de un habón anestésico con mepivacaína al 2% en la zona a incidir para introducir la cánula de infusión anestésica, y posteriormente la cánula de aspiración. En la región facial sólo aplicamos un habón anestésico con mepivacaína al 2% para la zona de entrada de la cánula que efectúa la inyección del TA. La infiltración anestésica en el área a tratar podría edematizar la zona distorsionándola y dificultando el cálculo del volumen a inyectar. Por lo tanto, el papel de la sedación fue fundamental para conseguir un procedimiento confortable para el paciente con un buen nivel de analgesia en el área facial no anestesiada.

El agente anestésico de elección para las sedaciones con respiración espontánea debe tener un comienzo de acción rápido, ser predecible, proporcionar amnesia y analgesia intraoperatoria, buenas condiciones quirúrgicas y una recuperación rápida y libre de efectos secundarios. El remifentanilo por sus características de rápido inicio de acción, estabilidad hemodinámica, profunda analgesia intraoperatoria con disminución de la respuesta endocrino-metabólica al estrés quirúrgico, con un despertar predecible y agradable, lo convierte en un fármaco ideal para la sedación y analgesia con respiración espontánea. Las dosis adecuadas para una buena sedación y analgesia son de 0.05 a 0.1 mg/kg por minuto.

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

### **5.7.3. OBTENCIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO DE LA ZONA DONANTE.**

La obtención del TA de las áreas donantes se realizó mediante **liposucción**. La liposucción permitió obtener la grasa necesaria para el tratamiento de la atrofia facial y además tratar las zonas de acúmulo graso que pueden coexistir con la atrofia facial en el Síndrome de Lipodistrofia VIH+.

En la selección del área donante de la que obtener el TA, se tuvo en cuenta la presencia o no de acúmulos patológicos por lipohipertrofia. En el caso de existir estos acúmulos, se priorizaron estas áreas como zonas donantes.

#### **Áreas de obtención del tejido adiposo.**

Por orden de prioridad, se establecieron las siguientes zonas de obtención (tabla 1):

1) **Giba Dorsocervical:** El acúmulo graso dorsocervical da lugar a la aparición de una giba o joroba que a diferencia de otros acúmulos asociados a la LD no se presenta habitualmente en la población no VIH+ (excepto en patologías muy concretas como la Enfermedad de Madelung u otros trastornos de LD). Provoca una deformidad antiestética, molestias y limitación para la extensión del cuello, cervicalgias y limitaciones a la hora de vestir. La liposucción de la giba puede resolver el problema aunque el índice de recidiva, muchas veces parcial, parece ser alto, de un 36% a partir de 6 meses del tratamiento<sup>126-128</sup>. En los pacientes con giba, se priorizó esta área como zona donante. Los inconvenientes de la utilización de esta área son que es necesario cambiar de posición al paciente durante la intervención y que se trata de una grasa más trabeculada lo que en ocasiones dificulta un poco su extracción.

**2) Abdomen:** el aumento del perímetro abdominal suele deberse en estos pacientes a la suma de los acúmulos intra y extra abdominales. Limita a los pacientes a la hora de vestir y en su aspecto estético (“abdomen de embarazada”). Presenta como ventajas que no es necesario cambiar de posición al paciente durante la intervención, que es una grasa poco trabeculada de fácil obtención y que la incisión queda oculta a nivel umbilical. Es necesario comentar al paciente que la liposucción de la grasa subcutánea abdominal no va a solucionar en su totalidad el problema de aumento de perímetro abdominal al no tratar el componente intrabdominal. En los casos que no tienen giba, suele ser la zona donante de primera elección. En el trabajo de Almeida y colaboradores, se observó que la obtención de grasa del tronco proporciona un rendimiento un 22% mayor de células de la fracción vascular estromal que la grasa de los miembros, y que el tronco representa por tanto una mejor fuente de células madre que los miembros<sup>52</sup>.

**3) Ginecomastia:** En varones la liposucción es un tratamiento efectivo de la ginecomastia cuando no existe redundancia cutánea. Algunos pacientes no presentan un excesivo acúmulo en las mamas pero sí pueden presentar suficiente TA para realizar el tratamiento, en contraste con la severa LA que pueden presentar en otras zonas. El abordaje lateral deja una cicatriz más oculta que la incisión medial. La ventaja es que no es necesario cambiar de posición al paciente. Suele ser una grasa trabeculada.

**4) Tórax dorsal y lateral:** Las cicatrices a este nivel acostumbran a ser más visibles que en otras localizaciones corporales. En esta zona el TA es trabeculado, con un mayor componente fibroso, lo que dificulta su obtención. Precisa de cambio de posición del paciente.

**5) Pubis:** es una zona fácilmente accesible y no es necesario un cambio de posición pero provoca molestias en forma de edema y hematoma en genitales. El área de obtención es limitada y puede ser insuficiente. La cicatriz de la incisión queda oculta por la ropa interior y por el vello púbico.

No se trata de una zona implicada frecuentemente y además no condiciona sintomatología ni problemas estéticos al encontrarse oculta bajo la ropa (ver tabla 1).

TABLA 1. POSIBLES ZONAS DONANTES DE TEJIDO ADIPOSO Y EL ORDEN DE PREFERENCIA EN SU ELECCIÓN.

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

### **Técnica quirúrgica de obtención de TA.**

**Infiltración tumescente:** Tras la asepsia y entallaje de la zona elegida como donante, en los casos con anestesia general, se practicó la infiltración tumescente de la zona a tratar con una solución de suero fisiológico a 4°C con adrenalina en proporción de 1:1.000.000. Si el paciente se trató mediante anestesia local y sedación se empleó la solución anestésica anteriormente descrita (ver aptdo 5.7.2). Para la infiltración se utilizó una cánula fina y corta, pero con una longitud suficiente para infiltrar todo el área a

tratar, generalmente desde un único punto de entrada. La cánula posee múltiples orificios de emergencia de la solución anestésica y es de punta roma para minimizar el traumatismo sobre la zona de obtención, la formación de hematomas y la lesión estructural del tejido. Cuando el paciente está bajo anestesia local y sedación, no se encuentra completamente anestesiado, y hay que ser lo menos traumático posible para minimizar las molestias. Es necesario que la cánula sea lo suficientemente rígida para evitar que su delgado calibre facilite que se doble. Las cánulas utilizadas fueron el modelo COL-ANES de un diámetro de 16G y 15 cm de longitud (Byron Medical Inc. 602 West Rillito St., Tucson, Arizona, E.U.A) (Fig. 30). La técnica de infiltración tumescente empleada es la misma utilizada habitualmente para los procedimientos de liposucción, buscando una proporción 1:1 entre el volumen infiltrado y el que se pretende extraer. Tras la infiltración se mantuvo un margen de 10 minutos antes de iniciar la aspiración para permitir la acción vasoconstrictora de la adrenalina y del frío, y el de la anestesia local en el caso de optar por ella.

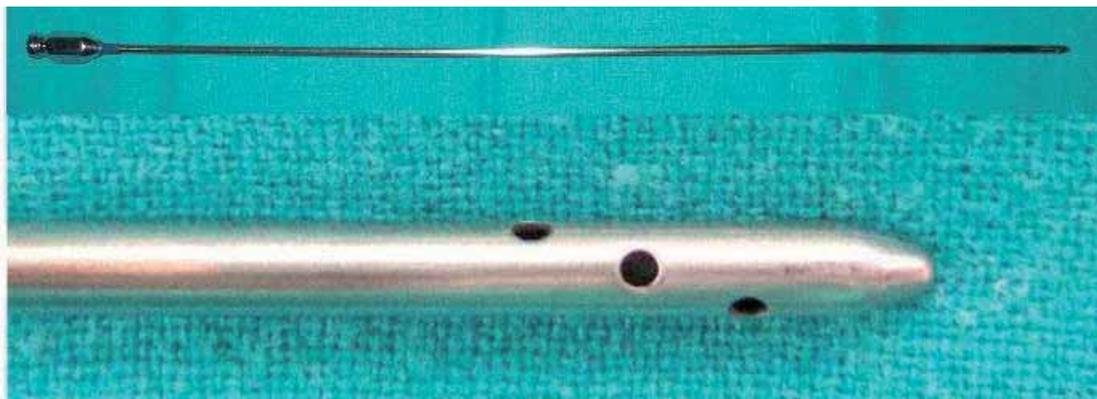


Figura 30. Cánula COL-ANES de 16 G y 15 cm. De longitud. Conexión Luer-lok y punta roma con múltiples pequeños orificios para la irrigación (detalle de la misma en el recuadro inferior).

**Liposucción del TA:** El TA para el implante se obtuvo mediante liposucción con una cánula COL-ASP15 (Byron Medical Inc. 602 West Rillito St., Tucson, Arizona, E.U.A)

Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.

de 12 G de diámetro y 15 cm de longitud, provista de una punta en forma de asa que a la vez que aspira realiza un curetaje obteniendo pequeños fragmentos en forma de cilindros de TA. La cánula se conecta a la jeringa que proporciona la presión negativa para la aspiración a través de una conexión del tipo Luer-lock (Fig. 31).



Figura 31. Cánula COL-ASP15 de 12 G y 15 cm. Conexión Luer-lok y punta roma en forma de asa (detalle de la misma en el recuadro).

Las jeringas tienen una capacidad de 10 cc y están provistas de conexión Luer-lok (B9604, Becton Dickinson & Co, Franklin Lakes, NJ, E.U.A) (Fig. 32). Se realiza el vacío manteniendo el émbolo de la jeringa traccionado mientras la cánula permanece dentro del tejido celular subcutáneo para que no haya pérdida de la presión de vacío. Seleccionamos este volumen de jeringa por su manejabilidad y por proporcionar una presión de vacío suficiente para obtener el TA y no deteriorarlo en exceso como lo podrían hacer jeringas de mayor capacidad<sup>129,130</sup>. Las jeringas poseen un terminal de conexión tipo “Luer-lok” para encajar de forma estanca con la cánula de extracción. En el proceso de obtención de los injertos de grasa se vuelve imprescindible el cierre estanco del conjunto de jeringa-cánula para lograr una aspiración constante, uniforme y cómoda, sin pérdidas de presión de vacío, y permitiendo un movimiento de pistón del conjunto jeringa-cánula sin que ocurran desconexiones, como sucede con las conexiones clásicas de tipo cono.

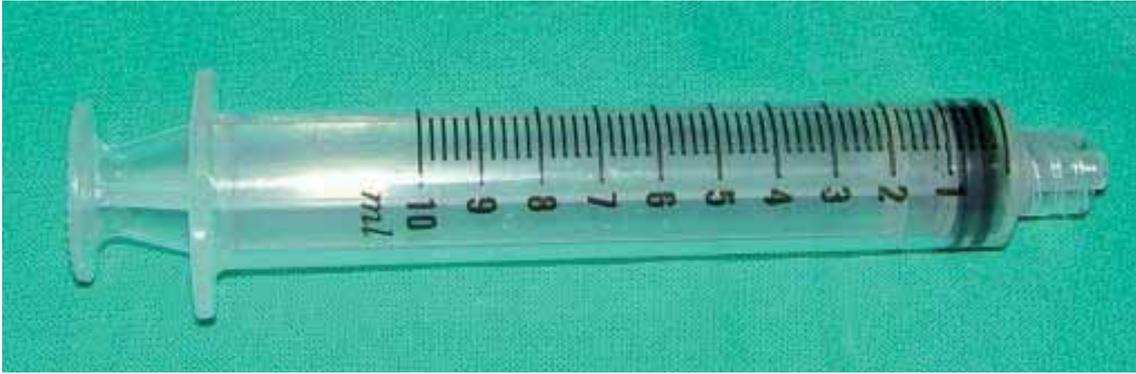


Fig. 32. Jeringa para aspiración del TA, de 10cc con conexión Luer-lok.

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

La aspiración se realizó en múltiples planos y en abanico (Fig. 33) para obtener TA poco alterado por el procedimiento y para evitar secuelas en forma de irregularidades cutáneas de la zona tratada. La incisión se cierra mediante puntos simples de nylon de 4-0.



Fig. 33. Extracción del material en forma de abanico.

*Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.*

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

El extremo de la jeringa que contiene el TA obtenido para el implante se cierra con un taponamiento para el extremo de las jeringas de 10 cc COL-LLCAP (Byron Medical Inc. 602 West Rillito St., Tucson, Arizona, E.U.A) (Fig. 34) para evitar pérdidas de material durante el procesamiento de la grasa.



Fig. 34. Taponamiento COL-LLCAP para el extremo de la jeringa de obtención de TA.

Una vez taponadas las jeringas se depositan en una gradilla para soporte de jeringas (COL-RACK, Byron Medical Inc. 602 West Rillito St., Tucson, Arizona, E.U.A) (Fig. 35) Se trata de una gradilla esterilizable que permite sostener jeringuillas de 1 cc y 10 cc, de 6 filas y 8 columnas, manteniéndolas erguidas, evitando así que se derrame su contenido y facilitando la gestión de las jeringas en la planificación cuantitativa de la infiltración. Colocadas de esta forma se realiza una primera decantación por gravedad del material.



Fig. 35. La gradilla permite mantener las jeringas verticales evitando que se derrame el contenido.

#### **5.7.4. PROCESAMIENTO DEL TEJIDO ADIPOSO OBTENIDO.**

El objetivo es eliminar el suero, hematíes y triglicéridos libres del TA que se va a implantar, porque añaden un volumen extra que puede distorsionar la determinación del volumen a inyectar, y porque podrían interferir con la integración de la grasa en el tejido en el que se implanta.

El material obtenido se purificó mediante un procedimiento de centrifugado de la jeringa sin émbolo durante 3 minutos a 3.000 rpm (Centrifuga Medilite, modelo 2581, Byron

Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.

Medical Inc. 602 West Rillito St., Tucson, Arizona, E.U.A). Esta centrifuga está provista de un rotor con una inclinación respecto al eje central de 45° y seis orificios para la colocación de los receptáculos para las jeringas. Para evitar accidentes el cierre es estanco y un indicador luminoso informa del estado de actividad del rotor. El rotor y los receptáculos para las jeringas son esterilizables para garantizar un circuito completamente estéril (Fig. 36).



Fig. 36: Centrifuga Medilite 2581 para el decantado del material obtenido por aspiración. La flecha indica los cilindros donde se depositan las jeringas.

Tras el centrifugado las jeringas presentan 3 estratos, uno superior de aspecto oleoso donde se localizan los triglicéridos libres fruto de la lisis celular, un estrato medio conteniendo el TA y restos de tejido conectivo, y un estrato inferior de características líquidas que contiene solución tumescente junto con restos hemáticos (Fig. 37).



Fig. 37. Jeringa de tejido adiposo con los 3 estratos tras centrifugación.

El estrato que nos interesa es el medio.

Para vaciar el estrato líquido inferior hay que retirar el tapón inferior de las jeringas.

Para retirar el estrato oleoso superior, se invierten las jeringas, y colocando un dedo en la abertura superior de la jeringa decantamos el aceite del estrato superior con la seguridad que en el caso de desplazarse el estrato gelatinoso que contiene el TA, este quedará en la jeringa bloqueado por el dedo (Fig. 38).



Fig. 38. A la izquierda vemos cómo se extrae el estrato inferior serohemático retirando el tapón. A la derecha arriba, vemos la jeringa sin el estrato inferior pero conteniendo todavía el estrato oleoso superior. A la derecha abajo, vemos cómo se extrae el estrato oleoso superior inclinando la jeringa y colocando el dedo para evitar el vertido del TA.

Después de obtener el TA puro se traspasó el contenido entre las jeringas obtenidas hasta obtener jeringas con 10 cc de contenido de TA para facilitar el recuento del volumen total obtenido. Con la ayuda de una cánula, utilizada a modo de agitador, se mezcló el contenido de cada jeringa para homogeneizarlo, pues la misma jeringa podía contener estratos de TA con distinta proporción de adipocitos viables<sup>131</sup>.

Una vez obtenido el total de TA deseado para el implante, se traspasa de las jeringas de 10 cc a las de 1 cc gracias al intercambiador (LL-LL16, Byron Medical, 602 West Rillito St., Tucson, Arizona, E.U.A) que consiste en una conector metálico con una conexión tipo “Luer-lok” en cada extremo, que permite traspasar la grasa procesada y lista para infiltrar, sin pérdida del material en el proceso (Fig. 39). El traspaso se realizó procu-

rando no incluir burbujas de aire. Las jeringas de 1 cc obtenidas fueron depositadas en la gradilla hasta el momento de ser usadas.

En todo el procesamiento minimizamos el contacto manual o instrumental con el tejido a implantar para evitar su deterioro por efecto mecánico y el riesgo de contaminación.



Fig. 39. El intercambiador LL-LL16 consiste en un cilindro con una conexión Luer-Lok en cada extremo, lo que permite conectar una jeringa con otra y de esta manera efectuar un traspaso del material cómodo, limpio y sin pérdidas.

#### **5.7.5. LIPOINYECCIÓN.**

Se realizó siempre por el mismo cirujano a fin de evitar sesgos en la técnica quirúrgica. La cabeza debe quedar móvil para poder lateralizarla durante la infiltración sin traccionar el tubo endotraqueal que podría provocar la extubación accidental. Esto permite una posición más cómoda para el cirujano.

Las incisiones se emplazan a nivel superior en la unión entre el cuerpo y el arco zigomático, y a nivel caudal, en la porción más inferior del surco nasogeniano (Fig. 40). Este doble abordaje permite la infiltración de grasa realizando un entramado tridimensional.

Las incisiones que permiten la entrada de las cánulas romas se realizó con una aguja de

Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.

16G, siendo unas incisiones puntiformes que no requieren puntos de sutura. Este abordaje pudo variar ligeramente en función de la deformidad que presentaba el paciente. En los casos con un surco nasogeniano muy marcado se realizaron más infiltraciones desde la incisión inferior pues este abordaje facilita el depósito de TA en esta región de forma cráneo-caudal, mientras que en los que requerían mayor volumen en los pómulos, especialmente en mujeres y varones jóvenes, realizamos más infiltraciones desde el abordaje cigomático-malar desde donde se pueden realizar en sentido medial-lateral, con un mejor control del relieve del pómulo.

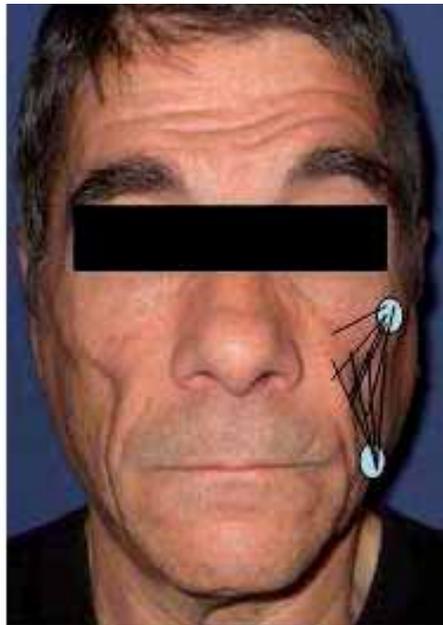


Fig. 40. Abordaje de la zona a tratar desde 2 puntos, uno (círculo superior) a nivel del aspecto lateral del pómulo, en la unión entre el cuerpo del malar y el arco zigomático, y el segundo (círculo inferior) en el aspecto más caudal del surco nasogeniano.

Las jeringas empleadas para la infiltración fueron de 1 cc con conexión tipo “Luer-lok” (Fig. 41) (B9604, Becton Dickinson & Co, Franklin Lakes, NJ, E.U.A.). Las jeringas de 1 cc permiten mayor precisión en la infiltración. Esto favorece una buena integración del TA implantado en el área receptora porque el implante se realiza en forma de cilin-

dro de pequeño calibre, evitando que un exceso de presión en la infiltración realice un depósito excesivo de TA y dificulte la vascularización de los injertos de TA.

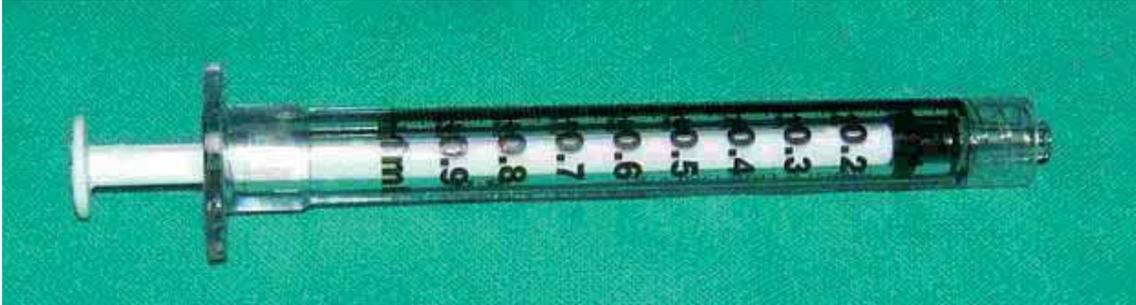


Fig. 41. Jeringa de 1 cc con conexión Luer-Lok que permite una infiltración de una elevada precisión.

La conexión estanca tipo Luer-lok es imprescindible durante la infiltración para evitar fugas en ese punto de menor resistencia. Además se trata de una conexión firme para que la infiltración del material sea más cómoda y precisa al no tener que preocuparse el cirujano de las frecuentes desconexiones que ocurren con las cánulas de conexión de tipo cono.

El tipo de cánula empleado fue una cánula COL-19 (Fig. 42) (Byron Medical.602 West Rillito St., Tucson, Arizona, E.U.A) de punta roma, cerrada en su extremo y con una apertura lateral distal. La punta roma es importante para minimizar el traumatismo de los tejidos, reducir la posibilidad de un hematoma que limite la capacidad del cirujano para evaluar la cantidad de TA a infiltrar y para minimizar el riesgo de lesión de estructuras subyacentes como nervios, vasos sanguíneos o glándulas salivares.

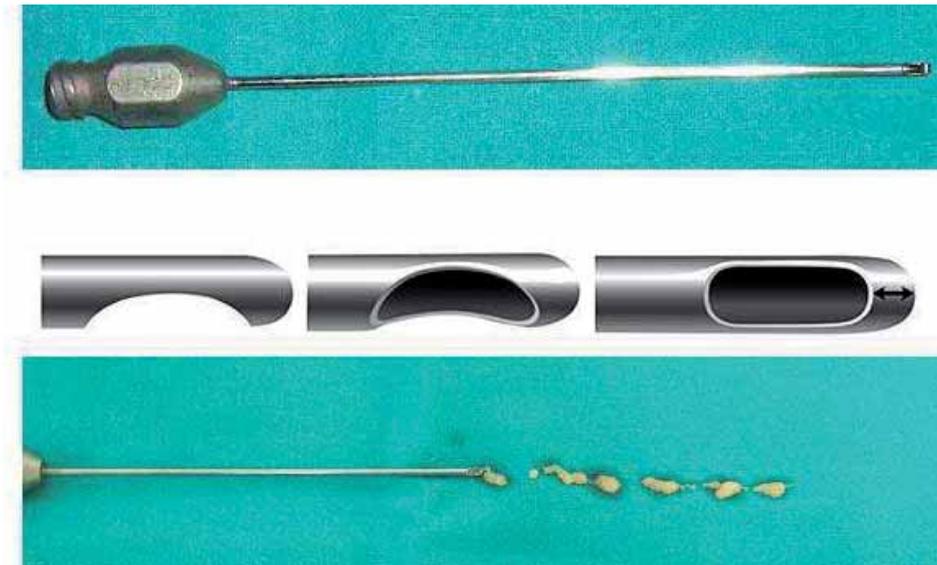


Fig. 42. Superior: fotografía de la cánula COL-19. Centro: esquema en detalle de la punta de la cánula mostrando la apertura lateral y la terminación roma de la cánula. La doble flecha negra muestra la distancia entre la punta de la cánula y la apertura de ésta. Inferior: demostración de los finos cilindros de TA que deposita este tipo de cánula.

La infiltración se realizó de forma retrazadora, depositando pequeñas porciones de TA, para evitar acúmulos por un exceso de volumen infiltrado (Fig. 43). En los casos en que la asimetría no era manifiesta se procuró que el volumen de TA injertado en cada lado fuera el mismo, y en el caso de asimetría se realizó una mayor corrección en el lado más atrófico dependiendo el volumen de la corrección observada intraoperatoriamente.

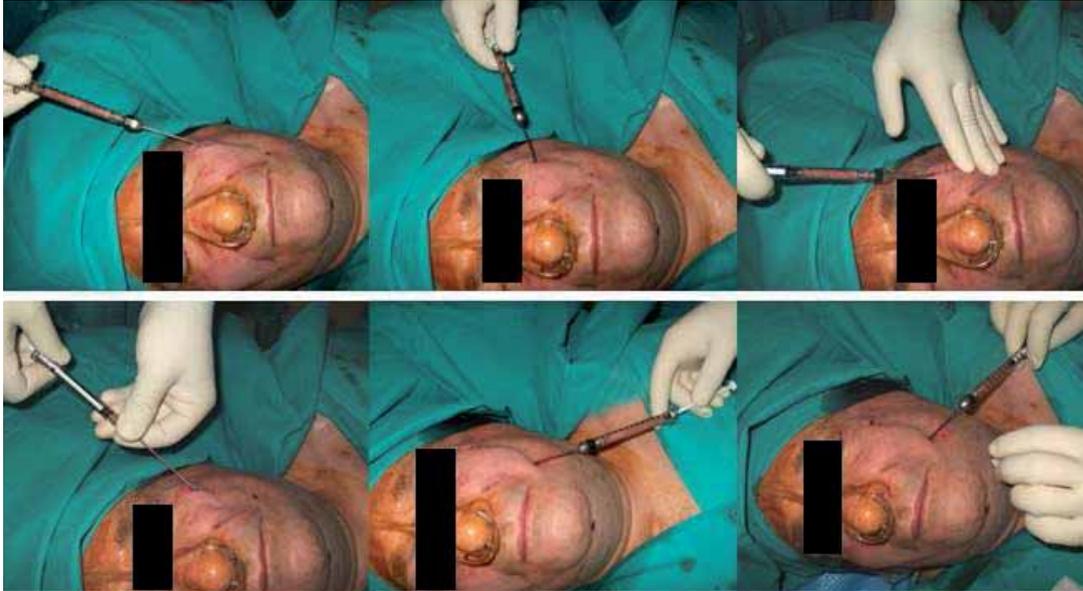


Fig. 43. De izquierda a derecha, observamos el proceso de la infiltración del TA mediante movimientos de pistón en abanico, desde la incisión lateral malar y desde el aspecto inferior del surco nasogeniano.

Se efectuó un masaje de la zona con los dedos para lograr una distribución uniforme del material y modelar la zona tratada. El área adyacente al punto de entrada de la cánula se comprimió para extraer el exceso de TA que puede contener por los múltiples pases de la cánula, y que puede llevar a la formación de una irregularidad cutánea o un nódulo, o a la contaminación del injerto por la proximidad con la superficie.

La infiltración se realizó en el plano subcutáneo, aunque es difícil discernir este plano en los casos de atrofia severa, por lo que es posible que en estas circunstancias el material se infiltrara en estratos más profundos.

La estimación del volumen infiltrado dependió de la experiencia del cirujano (el mismo en todos los casos) para normocorregir el defecto.

Finalizada la infiltración, se aplicaron apósitos adhesivos (steri-strip®) en los puntos de entrada que el paciente se retiró a los 3 días de la intervención.

### **5.7.6. ADICIÓN DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO PLAQUETARIOS.**

La obtención del PRP se realiza a partir de la extracción de sangre del paciente. Para ello, se extrae la sangre de la vía periférica que se ha colocado al paciente para el procedimiento anestésico (vena mediana cefálica o mediana basílica en fosa antecubital). Se utilizan tubos de vacío estériles de 4,5 cc que contengan citrato sódico al 3,8% como anticoagulante. Generalmente se extraen entre 20 y 40 cc, es decir un total de 6 a 10 tubos (Fig. 44).

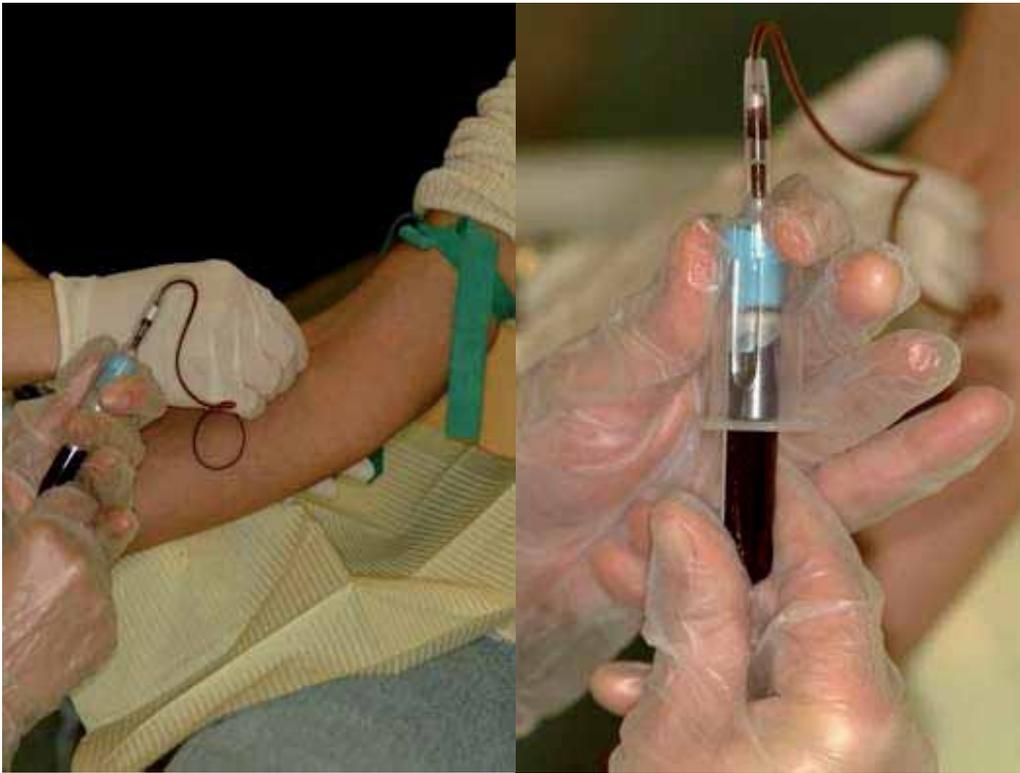


Fig. 44. Extracción de sangre del paciente.

Una vez que tenemos todos los tubos, se centrifugan a 1800 r.p.m durante 8 minutos (Fig. 45).



Fig. 45. Centrifugación de la sangre.

El efecto anticoagulante del citrato sódico, y la centrifugación a baja intensidad, protegen la integridad de la membrana plaquetar durante el proceso.

Tras la centrifugación de los tubos, podemos observar en ellos 3 estratos claramente diferenciados (Fig. 46) que corresponden a:

- **Estrato superior:** de color amarillo claro, corresponde a la serie plaquetar de la sangre. Suele ser aproximadamente un 45% del total del tubo.
- **Estrato intermedio:** de color claro, corresponde a la serie blanca. Es una porción estrecha, de aproximadamente 1 mm.
- **Estrato inferior:** de color rojo, corresponde a la serie roja, y es aproximadamente un 45% del total del tubo.



Fig. 46. Aspecto de los tubos de sangre tras la centrifugación.

De los 3 estratos (Fig. 47), nos centraremos en el estrato plaquetar, el superior, porque es de este estrato de donde se va a extraer el plasma rico en factores de crecimiento plaquetar.

Dividimos al estrato plaquetar en 3 fracciones:

- **Fracción superior (PPGF):** es el que contiene menos factores de crecimiento plaquetar, por lo que lo denominamos, Plasma Pobre en Plaquetas o Plasma Pobre en Factores de Crecimiento Plaquetar. Su contenido es prácticamente plasma solo.
- **Fracción intermedia (PGF):** presenta una proporción de plaquetas muy similar a la que hay en sangre periférica. La denominamos Plasma con Factores de Crecimiento.
- **Fracción inferior (PRGF):** está situada inmediatamente por encima de la serie blanca y es la fracción que corresponde a la mayor concentración plaquetar. La denominamos Plasma Rico en Plaquetas (PRP) o Plasma Rico en Factores de

Crecimiento Plaquetar. Esta es la fracción que nos interesa y representa aproximadamente un 10% del volumen total de sangre extraído.

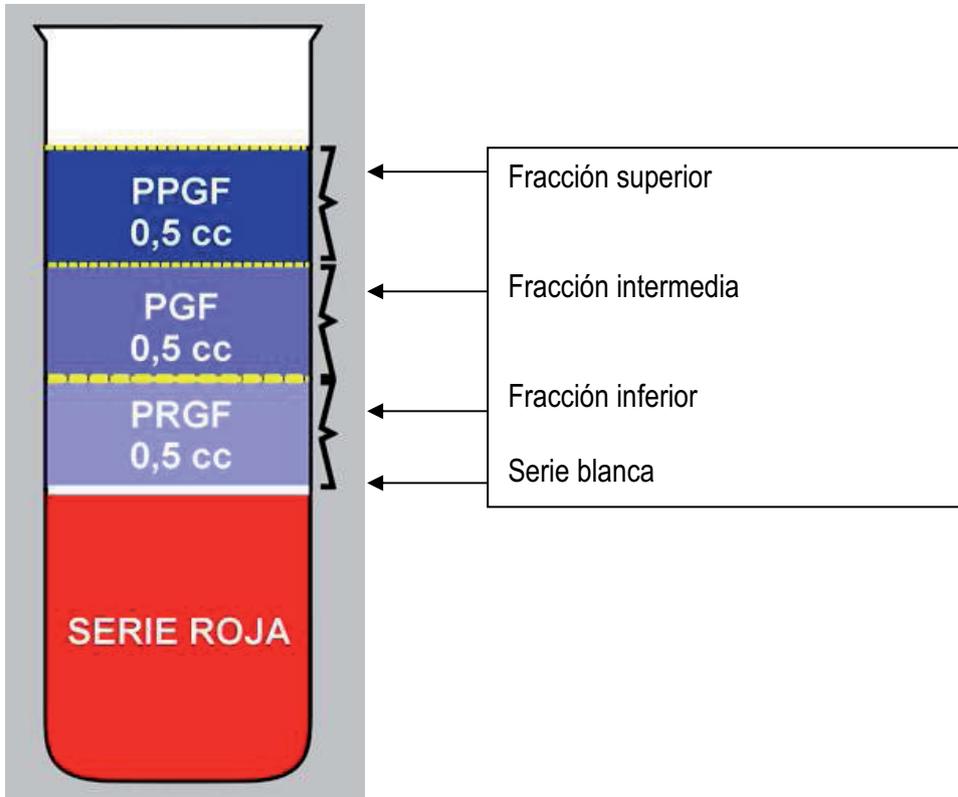


Fig. 47. Estratos del tubo de sangre tras la centrifugación.

Las fracciones superior e inferior del estrato plaquetar son extraídas con pipeta estéril y desechadas (Figs. 48-50). La fracción inferior que contiene el PRP es pipeteada e introducida en un tubo estéril. El PRP puede ser estable durante 8 horas en su estado anti-coagulado si no ha sido activado<sup>102</sup>.



Fig. 48. Extracción con pipeta de las fracciones plaquetarias superior e intermedia para ser desechadas.



Fig. 49. Extracción con pipeta de la fracción inferior con el PRP para ser introducida en un tubo estéril.

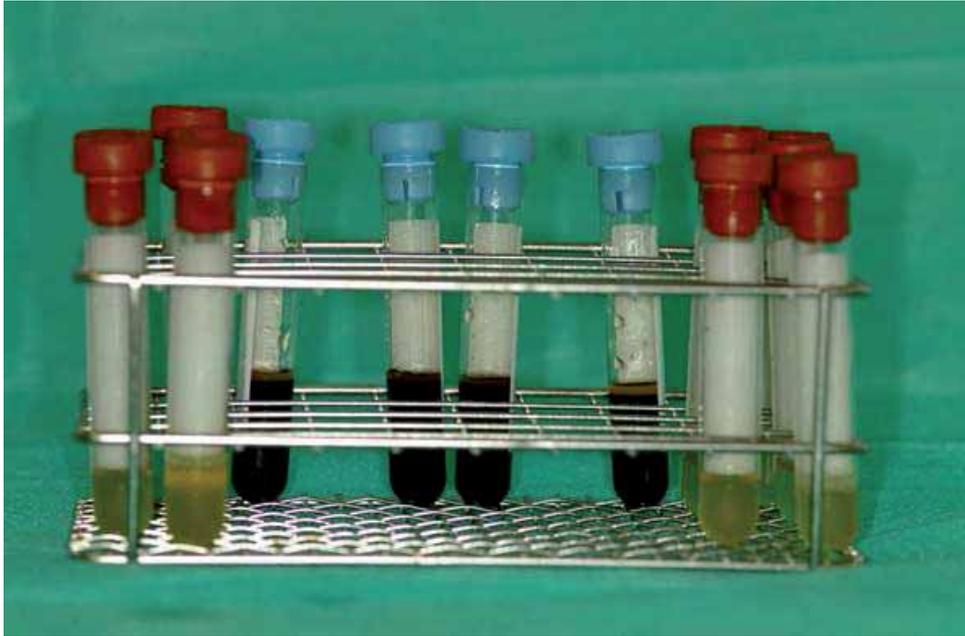


Fig. 50. Tubos de tapón azul: contienen las series roja (inferior) y blanca (fina línea amarillo-blanquecina superior) tras haber extraído la fracción plaquetar. Tubos de tapón rojo: contienen el PRP.

Posteriormente se procede a la activación del PRP para que las plaquetas liberen el contenido de sus gránulos alfa. Se añaden 0,05 cc de cloruro cálcico al 10% por cada 0,5 cc de plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento (Fig. 51).

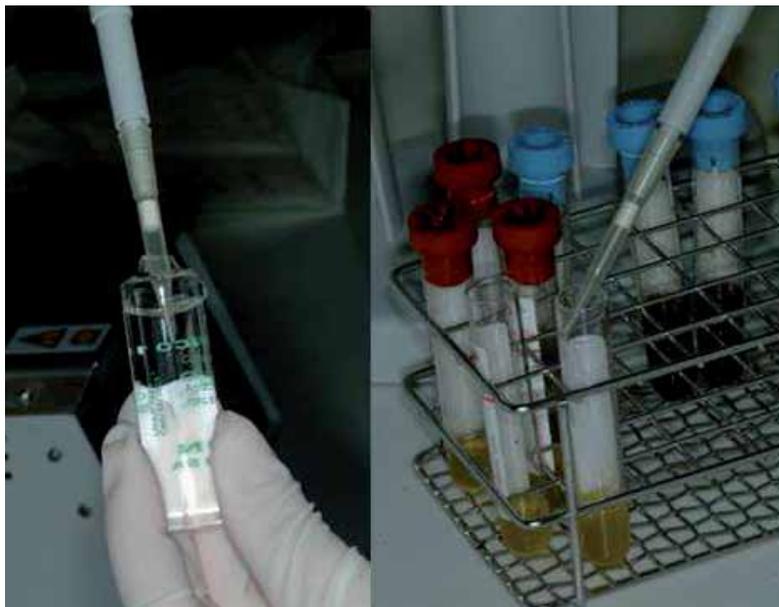


Fig. 51. Activación del PRP con el cloruro cálcico.

### *Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.*

Tras la activación del PRP, lo mezclamos con la grasa introduciéndolo por la parte posterior de la jeringa de grasa y removiendo suavemente la mezcla con una cánula de infiltración para homogeneizar el contenido de grasa-PRP de la jeringa.

Es importante saber que si se esperan de 7 a 8 minutos, el PRP activado pasa de ser líquido a tener una consistencia gelatinosa, como un coágulo. Este paso se puede acelerar si el PRP activado está a 37° (se formaría el coágulo en 2-3 minutos). Para otras aplicaciones es útil este estado gelatinoso del PRP, pero no para nuestro propósito, dado que dificultaría la mezcla con la grasa que vamos a infiltrar. De ahí que sea muy importante no demorarse en la infiltración facial de la grasa-PRP una vez activado el PRP.

La proporción de grasa/PRP de las jeringas fue de 4:1.

Una vez realizada la mezcla, se procede a la infiltración facial habitual con la técnica descrita anteriormente.

#### **5.7.7. MANEJO POSTOPERATORIO.**

El paciente tratado mediante anestesia local y sedación permaneció en el área de Cirugía Ambulatoria durante unas 6 horas tras el procedimiento. Los pacientes tratados mediante anestesia general permanecieron 24 horas en el área de Cirugía de Corta Estancia.

Se siguió el protocolo de analgesia postoperatoria ya descrito en los procedimientos de anestesia.

Las recomendaciones al alta fueron mantener la cabeza elevada para minimizar el edema postoperatorio, la aplicación de frío local durante las primeras 48 horas y el masaje de las zonas tratadas a partir del tercer día.

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

Durante el primer año el paciente debía protegerse de las irradiaciones ultravioleta con cremas fotoprotectoras para evitar discromías cutáneas.

## **5.8. EVALUACIÓN DE LAS COMPLICACIONES INMEDIATAS Y TARDÍAS DE LA OBTENCIÓN E INFILTRACIÓN DE GRASA.**

Las complicaciones evaluadas son: edema, equimosis, hipocorrección, hipercorrección, nódulos, migración del implante, irregularidades, incisión visible, infección, lesión de estructuras nobles faciales, asimetría. Para la evaluación estadística de las complicaciones, se describen las proporciones de aparición.

- **Edema:** Tumefacción persistente y endurecimiento difuso de la zona inyectada sin proceso infeccioso subyacente.
- **Equimosis:** Pigmentación azulada de la piel por extravasación sanguínea.
- **Hipocorrección:** Defecto de volumen respecto al objetivo deseado de tal manera que para conseguir un resultado satisfactorio para el paciente se precisaría de nueva infiltración en ambos lados de la cara. Se valora en posición de reposo y sonriendo.
- **Hipercorrección:** Exceso de volumen respecto al objetivo deseado de tal manera que para conseguir un resultado satisfactorio para el paciente se precisaría disminuir la cantidad de TA en ambos lados de la cara. Se valora en

posición de reposo y sonriendo. Se diferencia del edema en que los signos inflamatorios, y especialmente el endurecimiento, están ausentes.

- **Nódulos:** Endurecimiento palpable en un área discreta de la zona tratada.
- **Migración del implante:** desplazamiento del material de la zona donde ha sido intraoperatoriamente emplazado.
- **Irregularidades cutáneas:** Depresiones o sobre-elevaciones en el relieve de la zona inyectada que le dan un aspecto no uniforme a la superficie cutánea. Respecto a la asimetría, las irregularidades se detectan de forma unilateral sin necesidad de comparación con el lado contralateral.
- **Incisión visible:** Lugar de punción del implante identificable a simple vista en la distancia en la que habitualmente se dialoga con el paciente.
- **Infeción:** Signos y síntomas inflamatorios en la zona tratada junto con fiebre y alteración de parámetros analíticos indicativos de proceso infeccioso agudo (leucocitosis o aumento de la PCR).
- **Lesión de estructuras nobles faciales:** Lesión en el globo ocular o aparición de ceguera, musculatura extraocular, aparato lacrimal, nervio infraorbitario, ramas del nervio facial, conducto parotídeo o glándula parótida.
- **Asimetría:** Diferencia de volumen entre ambos lados de la cara. No se consideran las diferencias cualitativas (irregularidades, migración), sólo las cuantitativas.



## **6. RESULTADOS**

## **6.1. RECLUTAMIENTO Y FLUJO DE PARTICIPANTES.**

*Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.*

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Clínic de Barcelona entre junio del 2004 y junio del 2007. 82 pacientes fueron elegidos para participar. De estos 82 pacientes, 33 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión (n=20), porque rechazaron participar (n=10), porque no acudieron a realizar las pruebas preoperatorias (n=1) o la TC preoperatoria (n=1) o por motivos personales (n=1). De los 20 pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión, los motivos fueron: 14 pacientes no presentaban grasa suficiente en áreas donantes, 4 pacientes habían sido tratados previamente de su atrofia facial con materiales sintéticos y 2 vivían en el extranjero lo que no podía garantizar los controles en los plazos establecidos.

De estos 82 pacientes, participaron en el estudio 49 pacientes, que fueron randomizados. De estos 49, todos fueron intervenidos, pero en el seguimiento postoperatorio hubo 5 pacientes que se perdieron por no realizar las TC de control postoperatorio. Sin embargo, estos 5 pacientes sí que realizaron los controles clínicos post-tratamiento.

Resultaron por tanto, 44 pacientes que completaron el estudio en todos sus apartados. De estos 44 pacientes, 27 pertenecen al grupo A (tratamiento con grasa) y 17 al grupo B (grasa + PRP).

Los 5 pacientes que completaron la parte de clasificación clínica del estudio pero no realizaron los controles por TC, sí fueron incluidos en el estudio de la mejoría clínica, de ahí que para las variables clínicas (no radiológicas) contemos con 49 pacientes (29 en el grupo A y 20 en el grupo B).

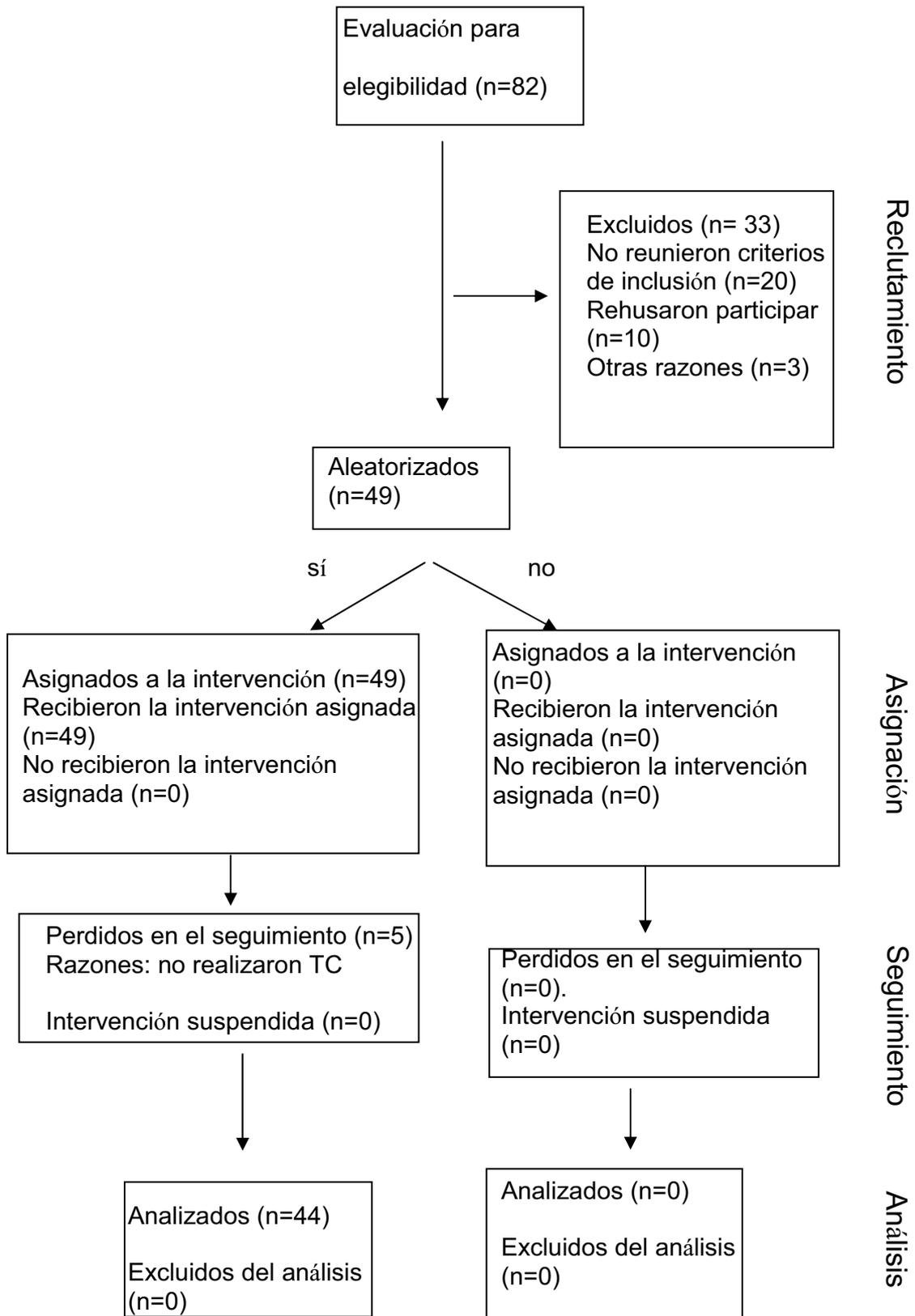


DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROGRESO DE LOS SUJETOS A TRAVÉS DE LAS FASES DEL ESTUDIO ALEATORIZADO (DECLARACIÓN CONSORT).

## **6.2. DATOS BASALES DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.**

49 pacientes (33 hombres y 16 mujeres), con una media de edad de 46 años completaron el estudio.

5 pacientes completaron todos los controles clínicos pero no el control por TC. Por lo tanto, 44 pacientes (28 hombres y 16 mujeres), con una edad media de 44 años, realizaron todos los controles por TC. Los 5 pacientes que no completaron el control por TC, todos hombres, tenían una edad media de 54 años, y 3 pacientes recibieron el tratamiento B y 2 el A.

En las tablas que se irán mostrando a continuación se presentan los resultados descriptivos de las variables basales de esta población, siendo N el tamaño muestral, “Mínimo” el valor mínimo para cada variable y “Máximo” el valor máximo para cada variable. Asimismo podemos ver el valor de la media para cada variable (“Media”) y de la desviación estándar (“SD”). La distribución de los datos basales de la población en función de cada grupo de tratamiento se verá más adelante.

### **EDAD**

El rango de edad osciló entre los 34 y los 70 años, con una media de 46,31 años y una desviación estándar de 7,37 años.

### **GÉNERO**

La muestra presenta 33 hombres (67%) y 16 mujeres (33%).

### **TALLA, PESO E IMC**

El rango de talla osciló de 150 cm a 182 cm de altura con una media ( $\chi$ ) de 167,4 cm y una desviación estándar ( $\delta$ ) de 7,8 cm.

El rango de peso osciló de 44 a 97 Kg con una media de 68,56 Kg y una desviación estándar de 12,48 Kg.

El IMC basal presentó un rango de 17,10 a 33,06 Kg/m<sup>2</sup>, una media de 24.31 Kg/m<sup>2</sup>, con una desviación estándar de 3,23 Kg/m<sup>2</sup>. La media del IMC a los 2 meses fue de 24,22 Kg/m<sup>2</sup> y a los 12 meses de 24,49 Kg/m<sup>2</sup>. Apenas hubo variaciones ponderales (ver tabla 2).

### **TIEMPO ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR EL VIH Y EL TRATAMIENTO DE LA ATROFIA FACIAL (TVIH)**

La media de tiempo que transcurrió entre el momento del establecimiento del diagnóstico de la infección por el VIH y el establecimiento del tratamiento de la atrofia facial fue de 13,4 años con un rango de 3 a 23 años y una desviación estándar de 4,21 años (ver tabla 2).

### **TIEMPO ENTRE EL DIAGNÓSTICO DE LIPODISTROFIA Y EL TRATAMIENTO DE LA ATROFIA FACIAL (TLD)**

La media de tiempo transcurrido entre el establecimiento del diagnóstico del primer signo de afectación de LD hasta el tratamiento de la atrofia facial fue de 55,6 meses, con un rango que varió de 12 a 120 meses, con una desviación estándar de 29,38 meses (ver tabla 2).

TABLA 2. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LAS VARIABLES BASALES DE LA POBLACIÓN.

VARIABLE	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ. (SD: Standard deviation)
Talla (cm).	49	150	182	167,39796	7,848
Peso (Kg).	49	44,0	97,0	68,56122	12,4898
Tiempo entre el diagnóstico de la infección por VIH y el tratamiento de la atrofia facial (años completos).	49	3,0	23,0	13,38776	4,2122
Tiempo entre el diagnóstico de lipodistrofia, y el tratamiento de la atrofia facial (meses completos).	49	12,0	120,0	55,63265	29,3873
Edad (años decimales).	49	34,7	70,1	46,31946	7,3671
Índice de masa corporal IMC (kg/m <sup>2</sup> ).	49	17,10	33,06	24,31610	3,23287
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) a los 2 meses de la intervención.	49	15,22	32,83	24,22918	3,14506
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) a los 12 meses de la intervención.	49	18,59	32,87	24,49000	2,77802

## ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Los antecedentes patológicos que se presentaron con mayor frecuencia fueron la hipercolesterolemia (31% de la población), la hipertrigliceridemia (29%) y el tabaquismo (38%).

Los antecedentes menos frecuentes fueron la infección por CMV (2%), por TBC (2%) y por virus de la hepatitis B (6%). (Ver tabla 3).

**TABLA 3. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS ANTECEDENTES PATOLÓGICOS**

VARIABLE	N	Mínimo	Máximo	Media	Porcentaje
Hipercolesterolemia (0:No; 1:Sí).	49	0	1	0,30612	31%
Hipetrigliceridemia (0:No; 1:Sí).	49	0	1	0,28571	29%
Diabetes o hiperglucemia (0:No; 1:Sí).	49	0	1	0,16327	16%
Hipertensión arterial (0:No; 1:Sí).	49	0	1	0,12245	12%
Infección por virus hepatitis C (0:No; 1:Sí).	49	0	1	0,16327	16%
Infección por virus hepatitis B (0:No; 1:Sí).	49	0	1	0,06122	6%
Antecedente d'infección por citomegalovirus (0:No; 1:Sí).	49	0	1	0,02041	2%
Antecedente de tuberculosis (0:No; 1:Sí).	49	0	1	0,02041	2%
Antecedente d'infección oportunista (0:No; 1:Sí).	49	0	1	0,08163	8%
Depresión o ansiedad (0:No; 1:Sí).	49	0	1	0,14286	14%
Tabaquismo (0:No; 1:Sí).	49	0	1	0,38776	38%

### **TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS**

El fármaco más consumido en la población a estudio fue la benzodiacepina (16%).

El menos consumido fue el gemfibrozilo (4%). (Ver tabla 4).

TABLA 4. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS ANTECEDENTES FARMACOLÓGICOS

VARIABLE	N	Mínimo	Máximo	Media	Porcentaje
En tratamiento con gemfibrozilo (0:No; 1:Si).	49	0	1	0,04082	4%
En tratamiento con simvastatina (0:No; 1:Si).	49	0	1	0,06122	6%
En tratamiento con antidiabéticos orales (0:No; 1:Si).	49	0	1	0,08163	8%
En tratamiento antidepresivo (0:No; 1:Si).	49	0	1	0,06122	6%
En tratamiento con benzodiacepinas (0:No; 1:Si).	49	0	1	0,16327	16%

### EJERCICIO FÍSICO

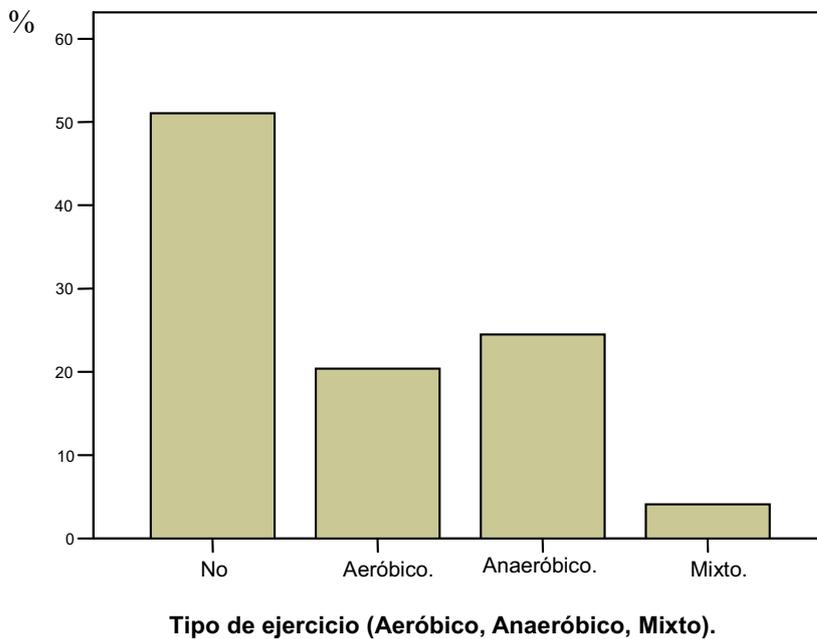
El rango de horas semanales de ejercicio fue de 0 a 16 horas/semana, siendo la media de 3 horas/semana, con una desviación estándar de 3,9 horas/semana.

El 48% de la muestra realizaba ejercicio regular (ver tabla 5).

TABLA 5. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DEL EJERCICIO FÍSICO.

VARIABLE	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ. (SD: Standard deviation)
Horas de ejercicio semanales (horas completas).	49	0	16	3,02041	3,966
Ejercicio regular (0:No; 1:Si).	49	0	1	0,48980	

Del total de 49 pacientes, 25 pacientes (51%) no realizaban ejercicio, 10 pacientes (20,4%) realizaban ejercicio aeróbico, 12 pacientes (24,5%) ejercicio anaeróbico y 2 pacientes (4,1%) ejercicio mixto (ver gráfica 1).



GRÁFICA 1.  
DISTRIBUCIÓN DE  
LOS DIFERENTES  
TIPOS DE EJERCICIO  
FÍSICO

## **VARIABLES RELACIONADAS CON LA AFECTACIÓN POR EL SÍNDROME DE LIPODISTROFIA**

El 24% de la muestra presentaba asimetría facial previa al tratamiento y el 43% presentaba acúmulos grasos anormales.

El grado de atrofia medio fue de 2,1 siendo un valor 0 el grado 0, un valor 1 el grado I, un valor 2 el grado II y un valor 3 el grado III (ver tabla 6).

El 14,3% de la muestra presentaba un grado I de atrofia facial antes del tratamiento, siendo el porcentaje de grado II un 59,2%, y el del grado III un 26,5% (ver tabla 7 y gráfica 2).

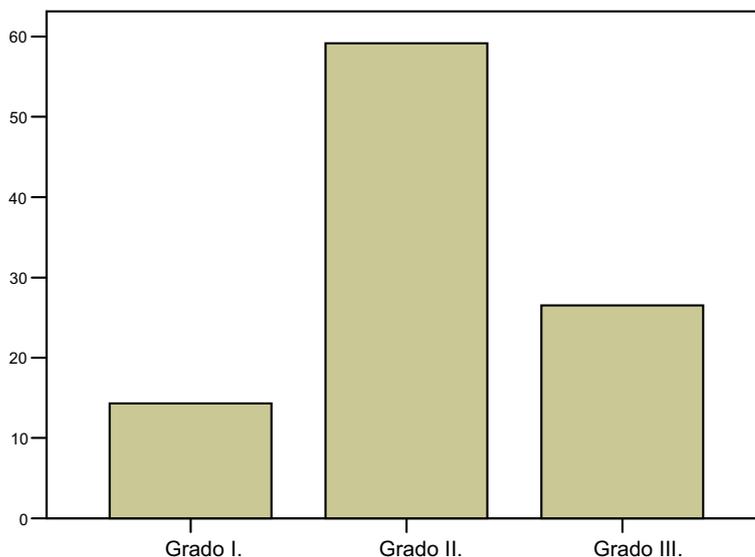
TABLA 6. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE VARIABLES RELACIONADAS CON LA AFECTACIÓN POR LA LIPODISTROFIA

VARIABLE	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ. (SD: Standard deviation)
Asimetría de volumen iz-da/dcha previo al tratamiento (0:No; 1:Si).	49	0	1	0,24490	
Acúmulo anormal de grasa (0:No; 1:Si).	49	0	1	0,42857	
Grado atrofia facial previa a IQ según Escala de atrofia (0:Grado 0; 1:Grado I; 2:Grado II; 3:Grado III).	49	1	3	2,12245	0,634

TABLA 7. DISTRIBUCIÓN DE LOS GRADOS DE ATROFIA FACIAL BASAL.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos Grado I.	7	14,3	14,3
Grado II.	29	59,2	73,5
Grado III.	13	26,5	100,0
Total	49	100,0	

**Porcentaje**



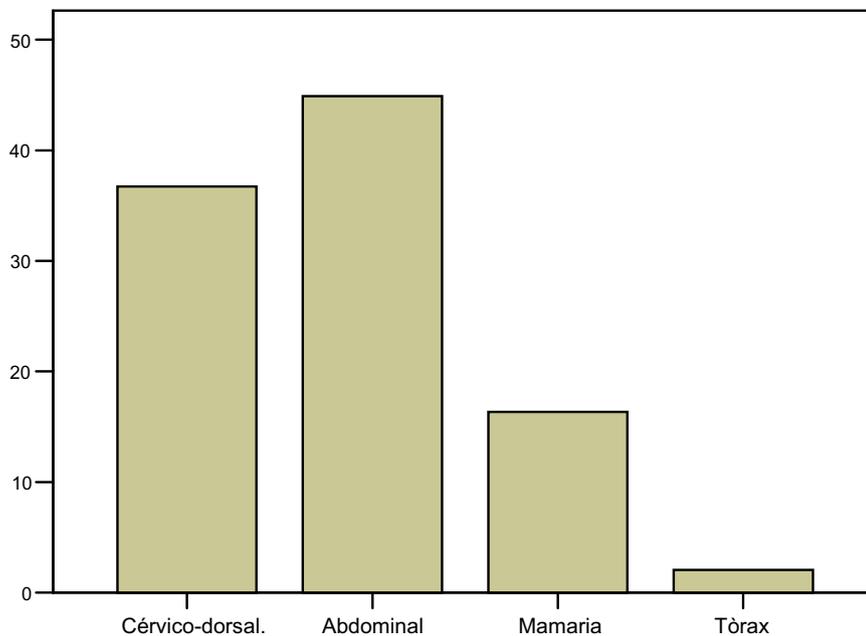
GRÁFICA 2. DISTRIBUCIÓN DEL GRADO DE ATROFIA FACIAL BASAL DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

## **VARIABLES RELACIONADAS CON LA TÉCNICA QUIRÚRGICA**

**Anestesia:** 24 pacientes (49%) recibieron anestesia general y 25 pacientes (51%) recibieron anestesia local y sedación.

**Áreas de obtención del TA:** las áreas de obtención de la grasa fueron cervicodorsal (18 pacientes, 36,7%), abdominal (22 pacientes, 44,9%), mamaria (8 pacientes, 16,3%) y torácica (1 paciente, 2%). (Ver gráfica 3).

### **Porcentaje**



GRÁFICA 3. DISTRIBUCIÓN DE LAS ÁREAS DONANTES DE TEJIDO ADIPOSO EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

**Volumen total de TA obtenido por procedimiento:** el rango osciló entre 60 cc y 240 cc, con una media de 111,22 cc y una desviación estándar de 39,56 cc.

**Volumen de TA resultante de la purificación** por centrifugación del volumen total obtenido: el rango osciló entre 16 cc y 70 cc, con una media de 37,14 cc y una desviación estándar de 14 cc.

**Volumen de TA total infiltrado:** el rango osciló entre 10 cc y 36 cc, con una media de 20,32 cc y una desviación estándar de 6,19 cc (ver tabla 8).

TABLA 8. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS VOLÚMENES DE TEJIDO ADIPOSO OBTENIDOS, PURIFICADOS E INFILTRADOS.

VARIABLE	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ. (SD: Standard deviation)
Vol total de grasa obtenida por procedimiento (cm <sup>3</sup> ).	49	60	240	111,22449	39,562
Vol de grasa resultante de la purificación del vol total (cm <sup>3</sup> ).	49	16	70	37,14286	14,056
Vol de grasa total infiltrado (cm <sup>3</sup> ).	49	10,0	36,0	20,32857	6,1957

#### **DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO**

En las tablas 9a y 9b vemos los valores de las variables basales de la población total (49) y en función del tratamiento recibido (A= grasa; B= grasa + PRP). Se detalla más adelante en el apartado 6.6.1. Los resultados se expresan en medias y entre paréntesis las desviaciones estándar de las variables cuantitativas y los porcentajes de las variables binarias y categóricas.

TABLA 9a. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LAS VARIABLES BASALES TOTALES Y EN CADA GRUPO DE TRATAMIENTO.

Características basales		Trat. con TA	Trat. TA + PRP
	Total (n=49)	Trat A (n=29)	Trat B (n=20)
<b>V.cuantitativas</b>			
Edad (años)	46.3 (7.4)	45.6 (6.9)	47.3 (8.0)
Talla (cm)	167.4 (7.8)	168.1 (7.4)	166.4 (8.5)
Peso (Kg)	68.6 (12.5)	68.9 (13.5)	68.1 (11.1)
TVIH (años)	13.4 (4.2)	12.7 (4.7)	14.4 (3.2)
TLD (meses)	55.6 (29.4)	55.2 (27.0)	56.2 (33.3)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	24.3 (3.2)	24.2 (3.5)	24.5 (2.9)
Horas Ejercicio (horas/sem)	3.0 (4.0)	3.1 (3.8)	2.9 (4.3)
VolTot obtenido (cm3)	111.2 (39.5)	120.0 (40.4)	98.5 (35.4)
VolTotPur (cm3)	37.1 (14.1)	38.1 (13.5)	35.8 (15.1)
VollInfiltr (cm3)	20.3 (6.2)	22.5 (6.2)	17.2 (4.8)
<b>V. Binarias</b>			
Sexo (mujer)	16 (33%)	10 (34%)	6 (30%)
Hipercolest.	15 (31%)	8 (28%)	7 (35%)
HiperTGL	14 (29%)	10 (34%)	4 (20%)
D. Mellitus	8 (16%)	3 (10%)	5 (25%)
HTA	6 (12%)	4 (14%)	2 (10%)
VHC	8 (16%)	2 (7%)	6 (30%)
VHB	3 (6%)	1 (3%)	2 (10%)
CMV	1(2%)	1 (3%)	0 (0%)
TBC	1(2%)	1 (3%)	0 (0%)
Infec. Oportun.	4 (8%)	3 (10%)	1 (5%)
Depresión	7 (14%)	3 (10%)	4 (20%)
Tabaquismo	19 (39%)	9 (31%)	10 (50%)
Gemfibrozilo	2 (4%)	2 (7%)	0 (0%)
Simvastatina	3 (6%)	3 (10%)	0 (0%)
ADO	4 (8%)	0 (0%)	4 (20%)
Antidepresivos	3 (6%)	2 (7%)	1 (5%)
Ansiolíticos	8 (16%)	4 (14%)	4 (20%)
Asimetría previa	12 (24%)	7 (24%)	5 (25%)
Acúmulos grasos	21 (43%)	12 (41%)	9 (45%)
Anestesia general	24 (49%)	13 (45%)	11 (55%)

TABLA 9b. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LAS VARIABLES BASALES TOTALES Y EN CADA GRUPO DE TRATAMIENTO.

Características basales	Total (n=49)	Trat. con TA (n=29)	Trat. TA + PRP (n=20)
<b>V. Categóricas</b>			
Tipo Ejercicio			
-No	25 (51%)	13 (45%)	12 (60%)
-Aeróbico	10 (20%)	7 (24%)	3 (15%)
-Anaeróbico	12 (25%)	9 (31%)	3 (15%)
-Mixto	2 (4%)	0 (0%)	2 (10%)
Grado Atrofia			
-Grado I	7 (14%)	5 (17%)	2 (10%)
-Grado II	29 (59%)	15 (52%)	14 (70%)
-Grado III	13 (27%)	9 (31%)	4 (20%)
Área Obtención TA			
-Cérvico-Dorsal	18 (37%)	10 (35%)	8 (40%)
-Abdominal	22 (45%)	12 (41%)	10 (50%)
-Mamaria/tórax	9 (18%)	7 (24%)	2 (10%)
Missing TC	5 (10,2%)	2 (6,8%)	3 (15%)

### **6.3. EVOLUCIÓN VOLUMÉTRICA DE LOS INJERTOS DE TEJIDO ADIPOSO OBJETIVADA POR TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA.**

Los pacientes realizaron una TC previa al tratamiento (TC0), una TC de control a los 2 meses del tratamiento (TC1) y una TC a los 12 meses (TC2).

Como ya se ha explicado anteriormente, del total de 49 pacientes, realizaron la TC a los 2 y 12 meses, 44 pacientes.

En la TC se midieron en cm<sup>3</sup> los volúmenes de TA en el área facial determinada previamente (ver apartado 5.4.2) en el momento basal, a los 2 meses y a los 12 meses post-tratamiento. Es importante tener en cuenta que estos volúmenes son referidos únicamen-

te al TA del área facial estudiada por TC, y no al volumen total de TA infiltrado en la cara. Son valores de volumen bilateral de las 2 hemicaras del paciente.

Para el análisis estadístico de las comparaciones entre los volúmenes pre y postratamiento del área facial medida por TC, se aplicó el Test t de Student-Fisher para datos apareados (*Paired t test*).

### **VOLUMEN BASAL**

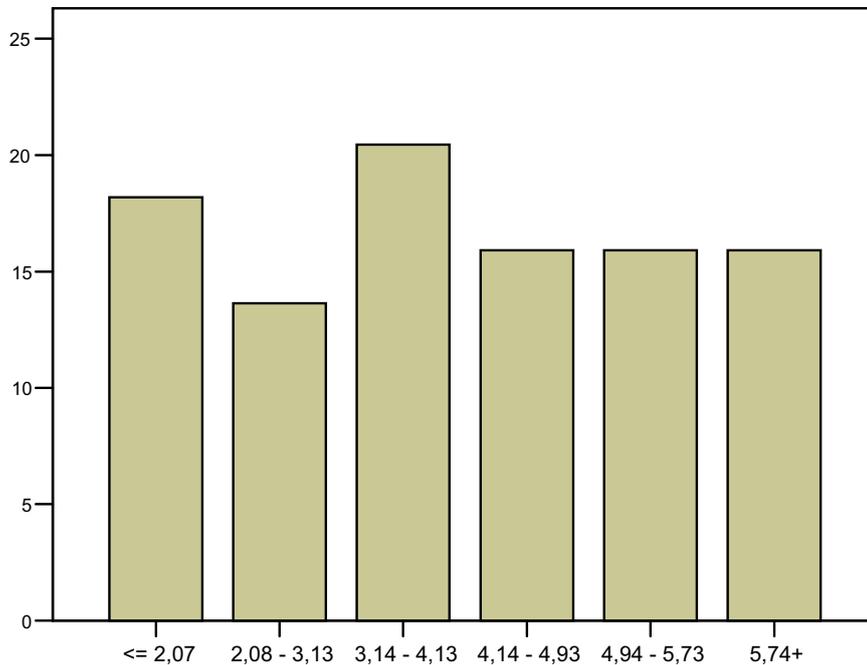
El volumen medio del área estudiada por TC en los 44 participantes de la evaluación por TC, en el momento basal, fue de **4,1 cc**, con una desviación estándar de 1,85 cc (rango: mínimo de 0,96 cc a máximo de 8,3 cc).

En la tabla 10 y la gráfica 4 se puede observar la distribución de la muestra por intervalos de volúmenes, encontrándose el mayor porcentaje de pacientes en el intervalo de volumen basal de 3,14 cc a 4,13 cc.

**TABLA 10. DISTRIBUCIÓN CATEGORIZADA DEL VOLUMEN (cm<sup>3</sup>) FACIAL TOTAL A LOS 0 MESES (T0) MEDIDO POR TC.**

Volumen en cc	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
<= 2,07	8	16,3	18,2	18,2
2,08 - 3,13	6	12,2	13,6	31,8
3,14 - 4,13	9	18,4	20,5	52,3
4,14 - 4,93	7	14,3	15,9	68,2
4,94 - 5,73	7	14,3	15,9	84,1
5,74+	7	14,3	15,9	100,0
Total	44	89,8	100,0	
Perdidos	5	10,2		
Total	49	100,0		

## Porcentaje



GRÁFICA 4. DISTRIBUCIÓN CATEGORIZADA DEL VOLUMEN FACIAL BASAL MEDIDO POR TC.

## VOLUMEN A LOS 2 MESES

El volumen medio de los 44 participantes de la evaluación por TC, a nivel del área estudiada, a los 2 meses, fue de **6,92 cc**, con una desviación estándar de 1,72 cc (rango: mínimo de 2,94 cc a máximo de 10,66 cc).

## VOLUMEN A LOS 12 MESES

El volumen medio de los 44 participantes de la evaluación por TC, a nivel del área estudiada, a los 12 meses, fue de **7,54 cc**, con una desviación estándar de 1,75 cc (mínimo de 3,91 cc a máximo de 11,47 cc). (Ver tabla 11).

**TABLA 11. VOLÚMENES FACIALES MEDIDOS POR TC A LOS 0, 2 Y 12 MESES POSTRATAMIENTO.**

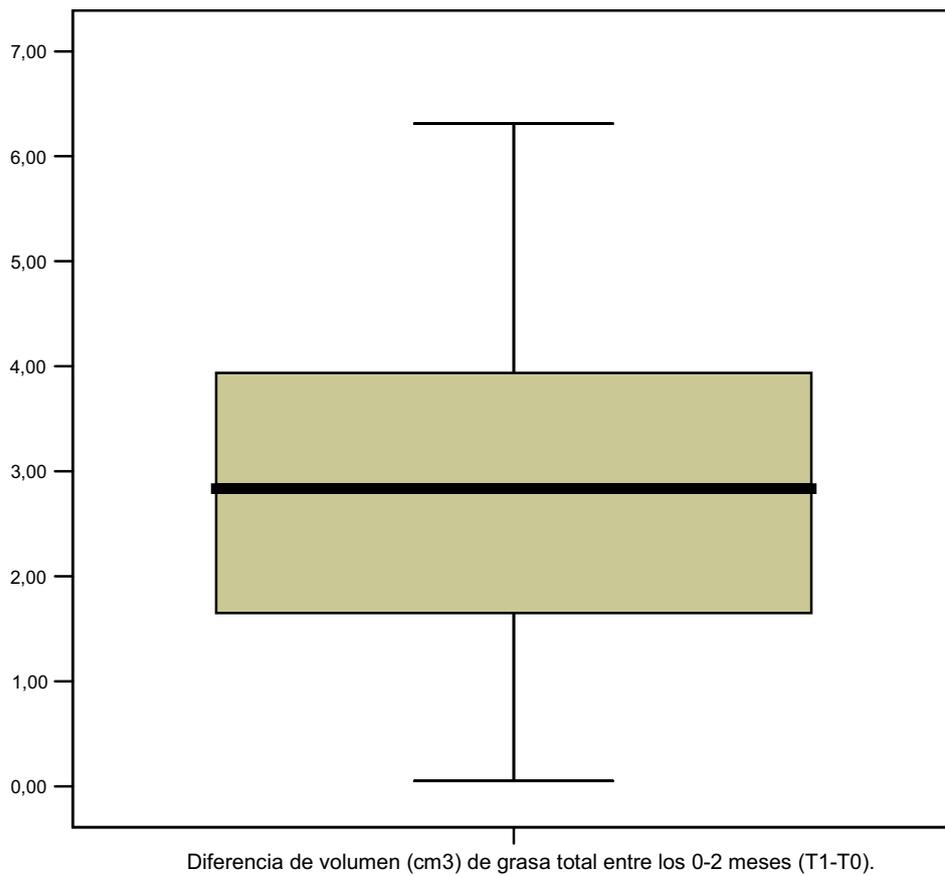
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ. (SD: Standard deviation).	Error típico de la media
Volumen (cm <sup>3</sup> ) total a los 0 meses (T0).	44	0,96	8,30	4,10205	1,85835	0,28016
Volumen (cm <sup>3</sup> ) total a los 2 meses (T1).	44	2,94	10,66	6,92591	1,72383	0,25988
Volumen (cm <sup>3</sup> ) total a los 12 meses (T2).	44	3,91	11,47	7,54591	1,75026	0,26386

### **DIFERENCIAS DE VOLUMEN**

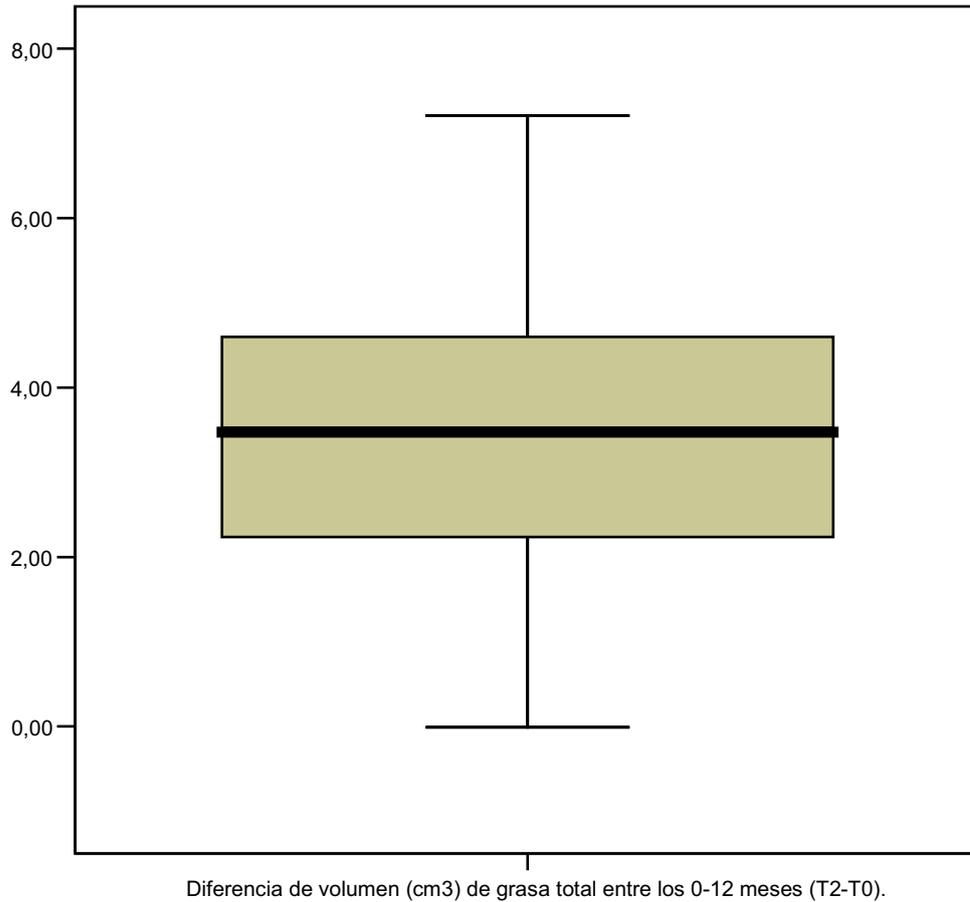
Existe un aumento medio del volumen entre la TC preoperatoria y la TC a los 2 meses de **2,82 cc** (IC 95%: de 2.38 a 3.25), y de **3,44 cc** (IC 95%: de 2.94 a 3.94) entre la TC preoperatoria y la TC a los 12 meses. Adicionalmente se observa un aumento medio del volumen entre la TC a los 2 meses y la TC a los 12 meses de **0,62 cc** (ver tabla 12, gráficas 5-7).

**TABLA 12. DIFERENCIAS DE VOLUMEN FACIAL MEDIDO POR TC ENTRE LOS 0-2 MESES, LOS 0-12 MESES Y LOS 2-12 MESES (T-TEST PAIRS)**

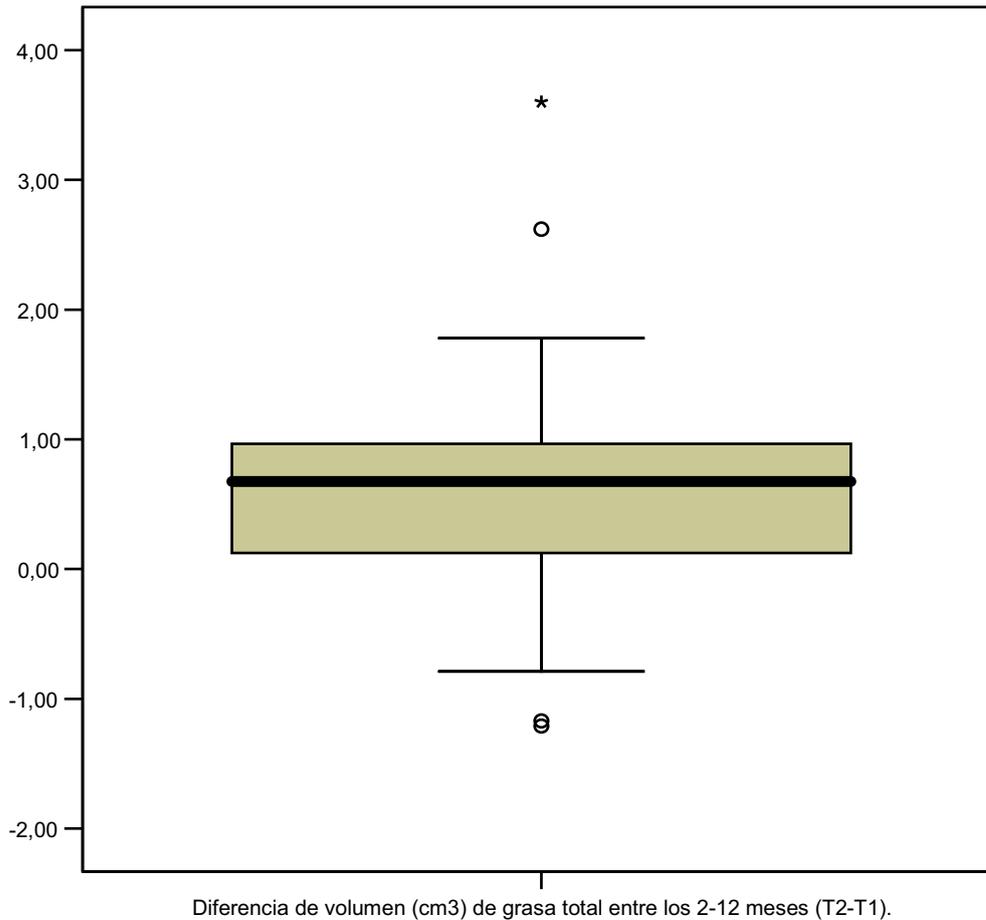
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ. (SD: Standard deviation)	Error típico de la media
Diferencia de volumen (cm <sup>3</sup> ) de grasa total entre los 0-2 meses (T1-T0).	44	0,05	6,31	<b>2,82386</b>	1,43359	0,21612
Diferencia de volumen (cm <sup>3</sup> ) de grasa total entre los 0-12 meses (T2-T0).	44	0,01	7,21	<b>3,44386</b>	1,64726	0,24833
Diferencia de volumen (cm <sup>3</sup> ) de grasa total entre los 2-12 meses (T2-T1).	44	-1,21	3,60	<b>0,62000</b>	0,88027	



GRÁFICA 5. DIAGRAMA DE CAJA (BOX-PLOT) DE LA DIFERENCIA DE VOLUMEN DE GRASA FACIAL MEDIDO POR TC ENTRE LOS 0 Y 2 MESES POSTRATAMIENTO.



GRÁFICA 6. DIAGRAMA DE CAJA (BOX-PLOT) DE LA DIFERENCIA DE VOLUMEN DE GRASA FACIAL MEDIDO POR TC ENTRE LOS 0 Y 12 MESES POSTRATAMIENTO.



GRÁFICA 7. DIAGRAMA DE CAJA (BOX-PLOT) CON VALORES ATÍPICOS DE LA DIFERENCIA DE VOLUMEN DE GRASA FACIAL MEDIDO POR TC ENTRE LOS 2 Y 12 MESES POSTRATAMIENTO.

Las variables diferencia de volumen en estudio presentan una distribución normal (Shapiro-Wilks,  $P > 0.20$ ), lo cual permite aplicar una Test t de Student-Fisher para datos apareados (*Paired t test*). Podemos afirmar que existe un aumento del volumen en la TC estadísticamente significativo (*Paired t Test*,  $P < 0.001$ ) tanto a los 2 como a los 12 meses (ver tablas 13-18).

**Prueba T-test pairs (volTC0 y volTC1)**

**TABLA 13. Estadísticos de muestras relacionadas**

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	Volumen (cm3) total a los 0 meses (T0).	4,1020	44	1,85835	0,28016
	Volumen (cm3) total a los 2 meses (T1).	6,9259	44	1,72383	0,25988

**TABLA 14. Correlaciones de muestras relacionadas**

		N	Correlación	Sig.
Par 1	Volumen (cm3) total a los 0 meses (T0) y Volumen (cm3) total a los 2 meses (T1).	44	0,682	0,000

**TABLA 15. Prueba de muestras relacionadas**

		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	Volum (cm3) total als 0 mesos (T0). - Volum (cm3) total als 2 mesos (T1).	2,82386	1,43359	0,21612	2,38801	3,25972	13,06	43	0,00000

**Prueba T-test pairs (volTC0 y volTC2)**

**TABLA 16. Estadísticos de muestras relacionadas**

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	Volumen (cm3) total a los 0 meses (T0).	4,1020	44	1,85835	0,28016
	Volumen (cm3) total a los 12 meses (T2).	7,5459	44	1,75026	0,26386

**TABLA 17. Correlaciones de muestras relacionadas**

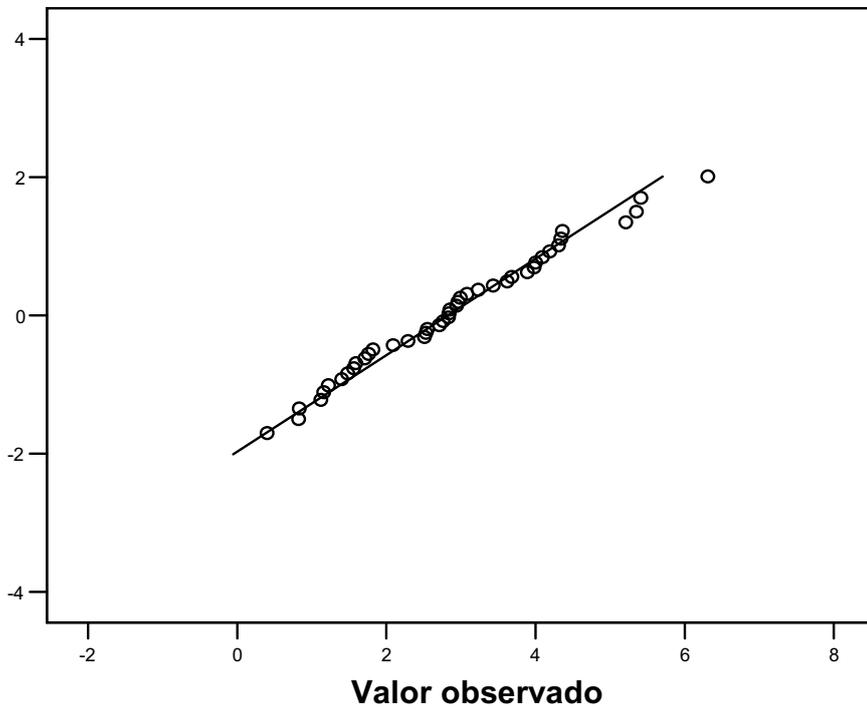
		N	Correlación	Sig.
Par 1	Volumen (cm3) total a los 0 meses (T0) y Volumen (cm3) total a los 12 meses (T2).	44	0,585	0,000

**TABLA 18. Prueba de muestras relacionadas**

		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	Volum (cm3) total als 0 mesos (T0). - Volum (cm3) total als 12 mesos (T2).	3,44386	1,64726	0,24833	2,94305	3,94468	13,868	43	0,00000

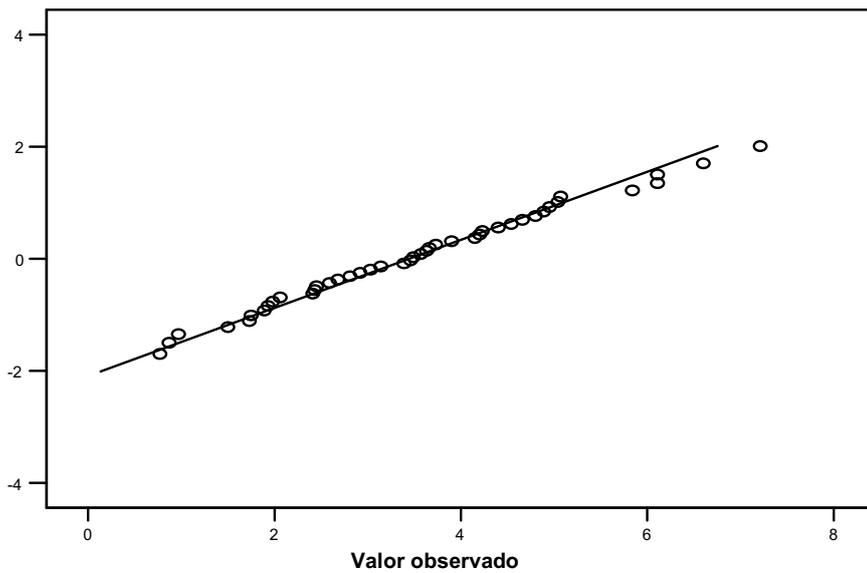
Vemos que existe un incremento significativo en el volumen de TA facial tras el tratamiento, y además podemos observar que este incremento de volumen es mayor con el tiempo, puesto que el volumen es mayor a los 12 meses que a los 2 meses post-intervención (ver gráficas 8, 9 y 10).

**Normal esperado**



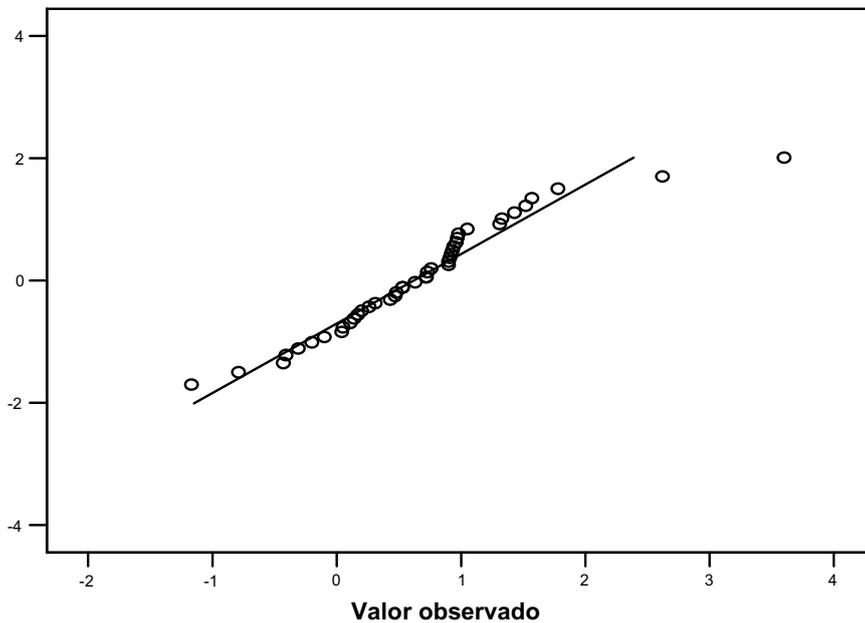
GRÁFICA 8. GRÁFICO Q-Q NORMAL DE DIFERENCIA DE VOLUMEN (CM3) DE GRASA TOTAL ENTRE LOS 0-2 MESES (T1-T0)

**Normal esperado**



GRÁFICA 9. GRÁFICO Q-Q NORMAL DE DIFERENCIA DE VOLUMEN (CM3) DE GRASA TOTAL ENTRE LOS 0-12 MESES (T2-T0)

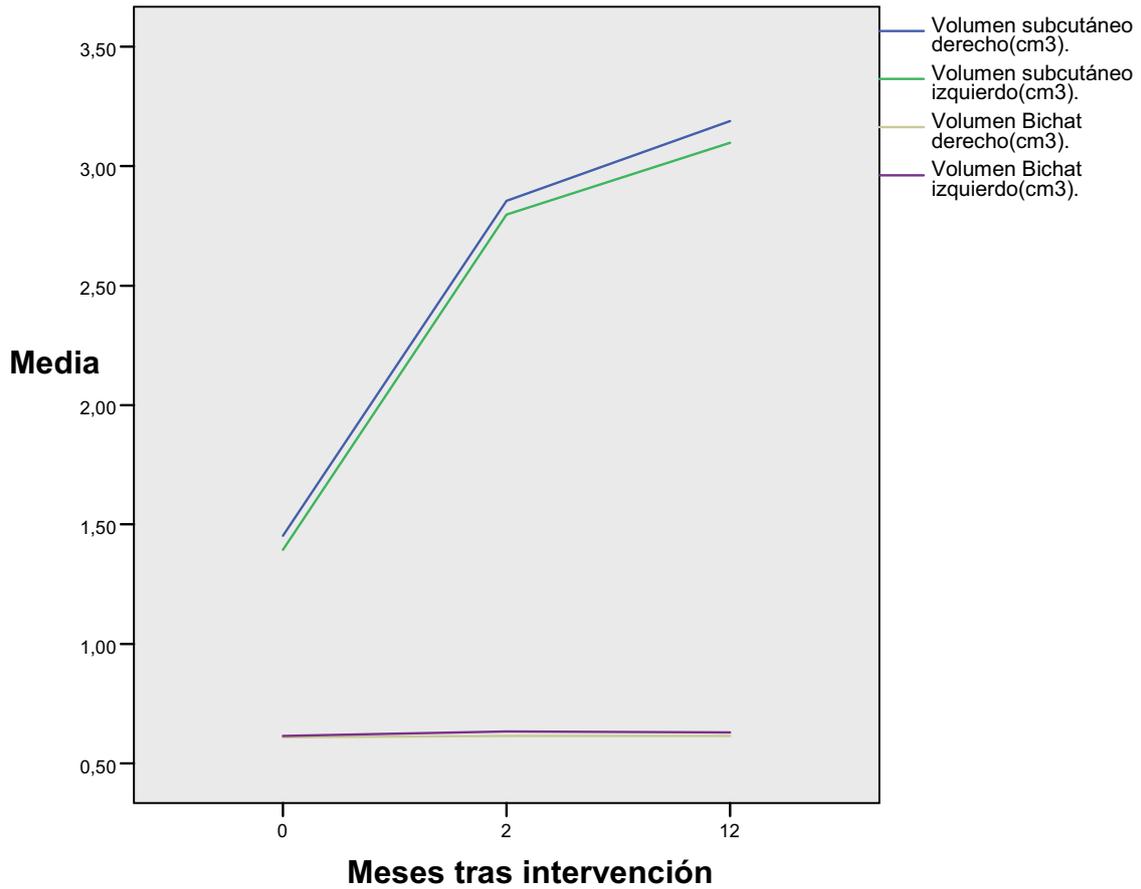
Normal esperado



GRÁFICA 10. GRÁFICO Q-Q NORMAL DE DIFERENCIA DE VOLUMEN (CM3) DE GRASA TOTAL ENTRE LOS 2-12 MESES (T2-T1)

Se aprecia una mejoría del volumen total de grasa subcutánea de 2,8 cm<sup>3</sup> (IC95%: 2,4 a 3,2) para toda la cohorte entre los 0 y 2 meses que se mantiene a los 12 meses. A los 12 meses la mejoría media es de 3,4 cm<sup>3</sup> (IC95%: 3,0 a 3,9) (Test t para datos apareados).

En lo que respecta al tejido adiposo de la bolsa de Bichat, cabe destacar que en los estudios por TC se midió también el área de TA de Bichat y se observó que el aumento de TA tras el tratamiento no es a expensas de la bolsa de Bichat sino del TA subcutáneo (ver gráfica 11).



GRÁFICA 11. DIAGRAMA DE LINEAS QUE MUESTRA QUE EL VOLUMEN DE LA BOLSA ADIPOSA DE BICHAT NO VARÍA TRAS EL TRATAMIENTO.

En las figuras 52-57 podemos observar diferentes casos clínicos con sus fotografías y TC basales, a los 2 y 12 meses postratamiento.

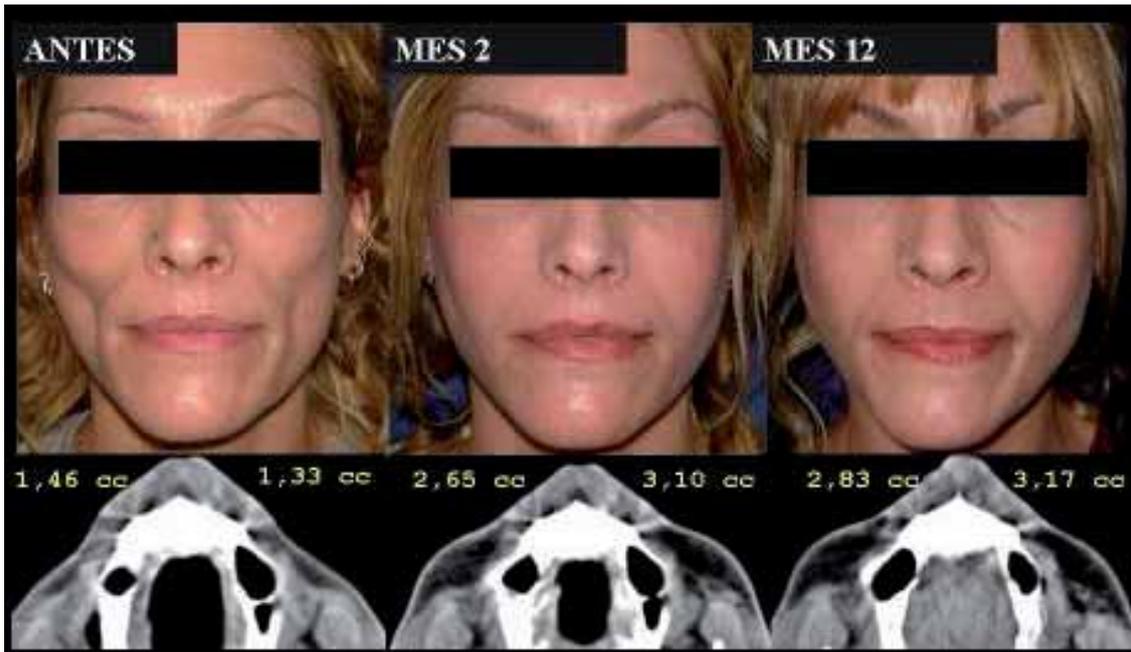


Fig 52. Mujer de 40 años, con un grado 3 de atrofia facial, del grupo A. Evolución clínica y volumétrica medida por TC antes de la intervención, a los 2 meses y a los 12 meses postintervención. Se pueden observar los volúmenes de TA del área evaluada por TC en cada hemicara.

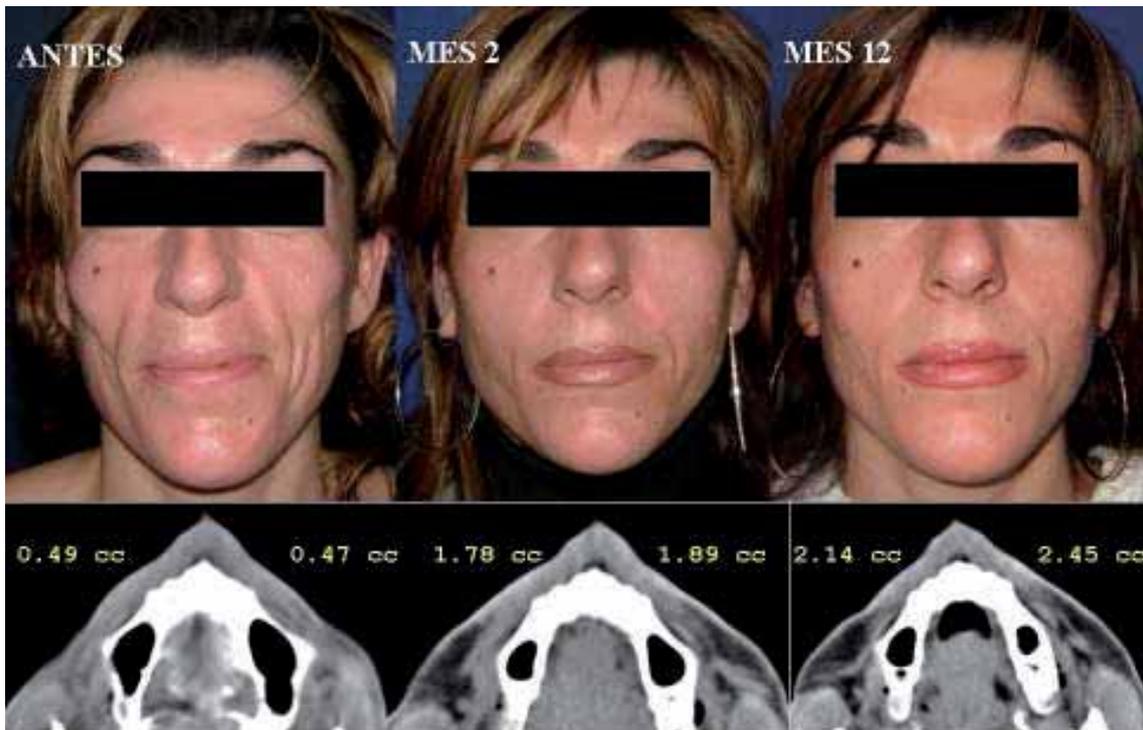


Fig 53. Mujer de 44 años, con un grado 3 de atrofia facial, del grupo B. Evolución clínica y volumétrica medida por TC antes de la intervención, a los 2 meses y a los 12 meses postintervención. Se pueden observar los volúmenes de TA del área evaluada por TC en cada hemicara.

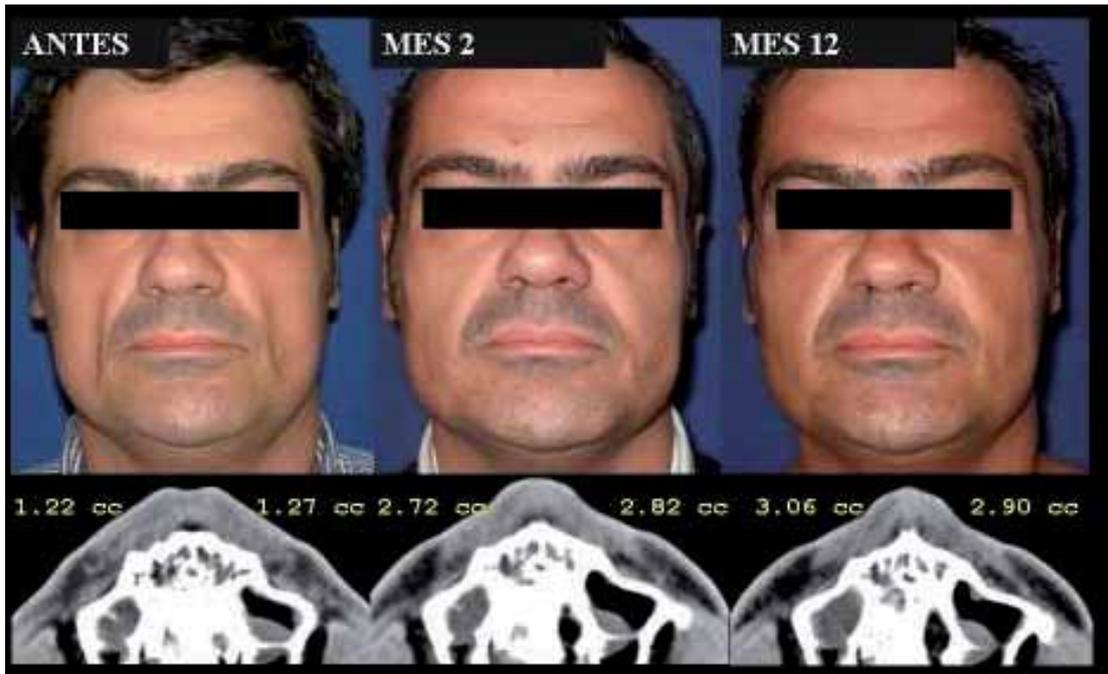


Fig 54. Hombre de 41 años, con un grado 2 de atrofia facial, del grupo A. Evolución clínica y volumétrica medida por TC antes de la intervención, a los 2 meses y a los 12 meses postintervención. Se pueden observar los volúmenes de TA del área evaluada por TC en cada hemisfera.

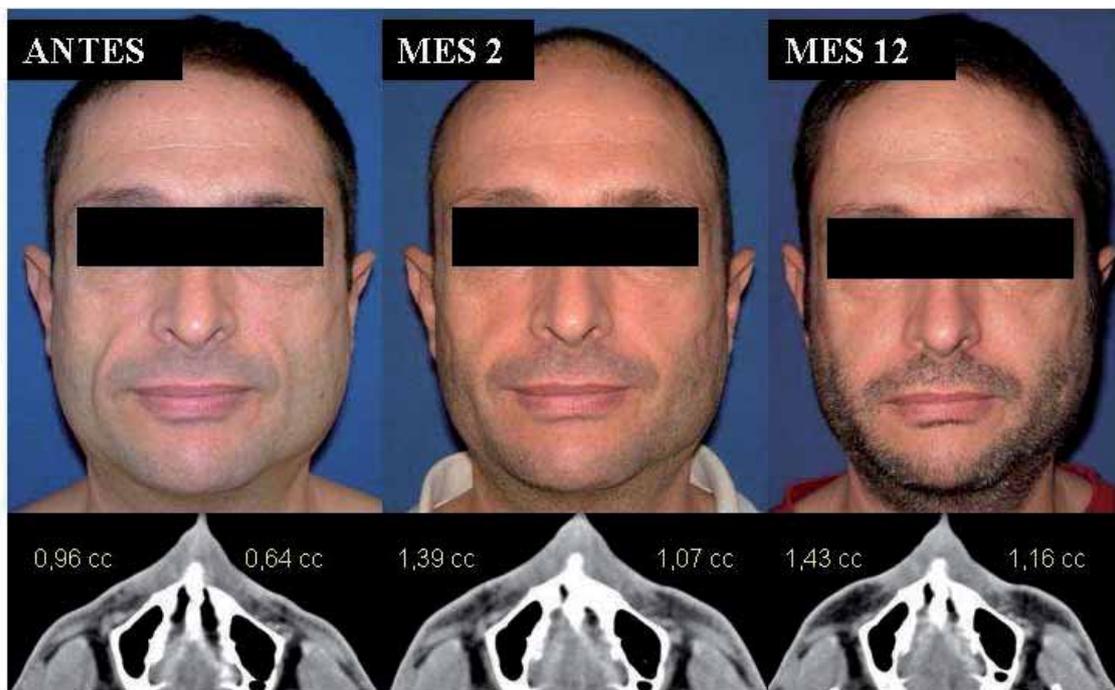


Fig 55. Hombre de 40 años, con un grado 2 de atrofia facial, del grupo B. Evolución clínica y volumétrica medida por TC antes de la intervención, a los 2 meses y a los 12 meses postintervención. Se pueden observar los volúmenes de TA del área evaluada por TC en cada hemisfera.

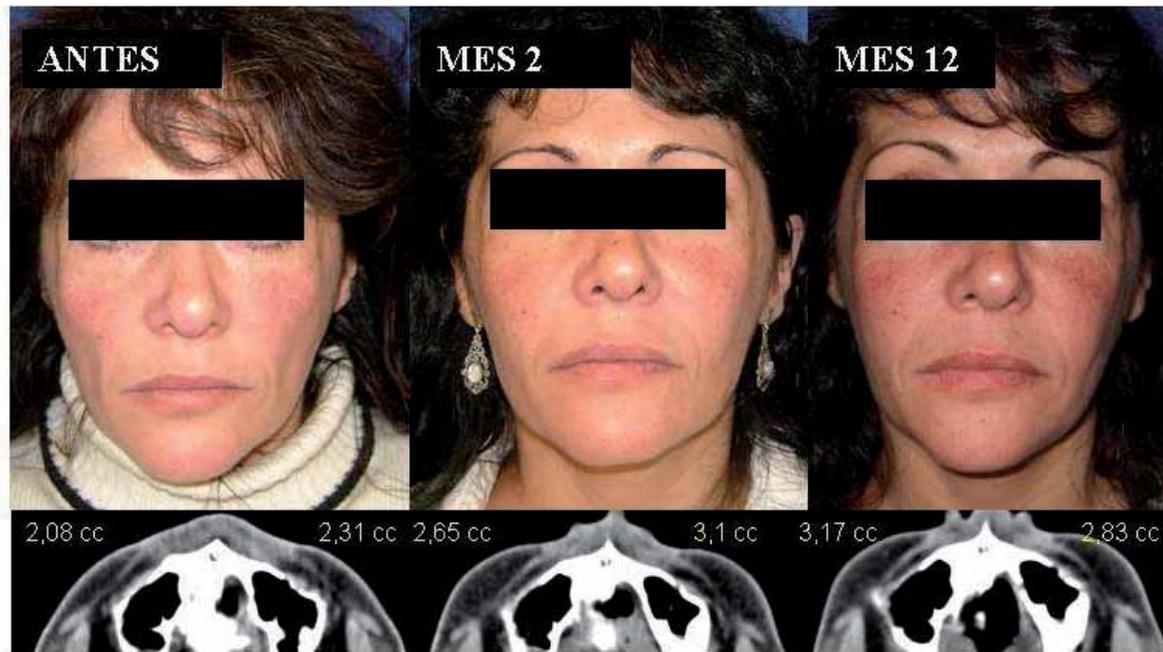


Fig 56. Mujer de 40 años, con un grado 1 de atrofia facial, del grupo A. Evolución clínica y volumétrica medida por TC antes de la intervención, a los 2 meses y a los 12 meses postintervención. Se pueden observar los volúmenes de TA del área evaluada por TC en cada hemicara.



Fig 57. Mujer de 48 años, con un grado 1 de atrofia facial, del grupo B. Evolución clínica y volumétrica medida por TC antes de la intervención, a los 2 meses y a los 12 meses postintervención. Se pueden observar los volúmenes de TA del área evaluada por TC en cada hemicara.

## **6.4. EVOLUCIÓN DEL GRADO DE AFECTACIÓN TRAS EL TRATAMIENTO.**

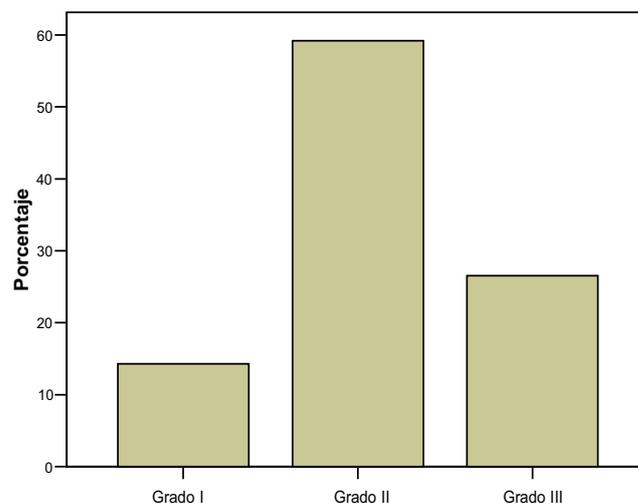
Se muestran los resultados de la evolución del grado de atrofia facial según la clasificación de Fontdevila *et al.* (ver apartado 2.2.2.) en el momento basal y tras el tratamiento (a los 2 y a los 12 meses).

### **Grado de atrofia facial basal**

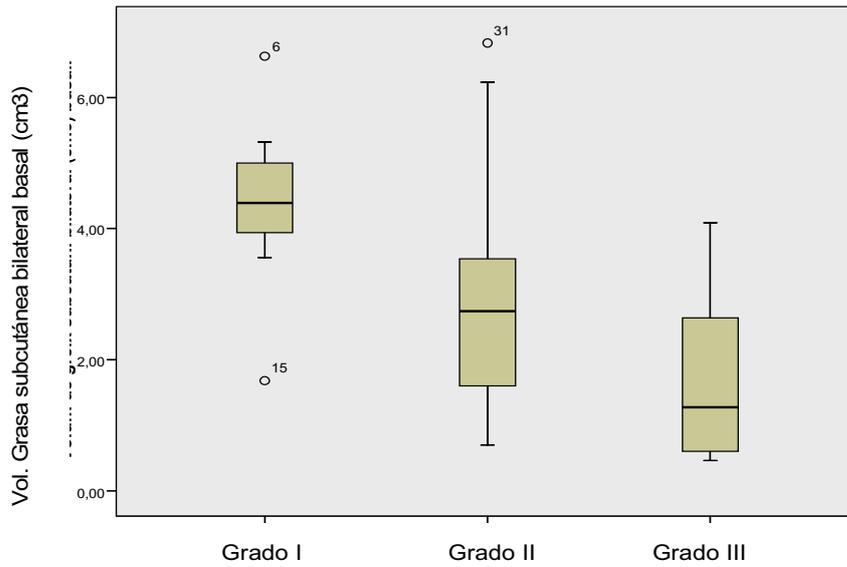
En el momento basal, del total de 49 pacientes, 7 pacientes (14,3%) tenían una atrofia facial grado I, 29 pacientes un grado II (59,2%) y 13 pacientes (26,5%) un grado III (ver tabla 19, gráficas 12 y 13).

TABLA 19. GRADO DE ATROFIA FACIAL PREVIA A CIRUGÍA SEGÚN ESCALA DE FONTDEVILA.

Grado	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Válidos Grado I.	7	14,3	14,3
Grado II.	29	59,2	73,5
Grado III.	13	26,5	100,0
Total	49	100,0	



GRÁFICA 12. DISTRIBUCIÓN DE LOS GRADOS DE ATROFIA BASAL EN LA POBLACIÓN.



GRÁFICA 13. DIAGRAMA DE CAJAS DE LOS VOLÚMENES FACIALES MEDIDOS POR TC PARA CADA GRADO DE ATROFIA FACIAL INCLUYENDO VALORES ATÍPICOS.

En la tabla 20 se muestran los resultados del grado de atrofia basal en los 2 grupos de tratamiento A (injertos de TA) y B (injertos de TA + PRP).

TABLA 20. GRADOS DE ATROFIA FACIAL BASAL EN CADA GRUPO DE TRATAMIENTO.

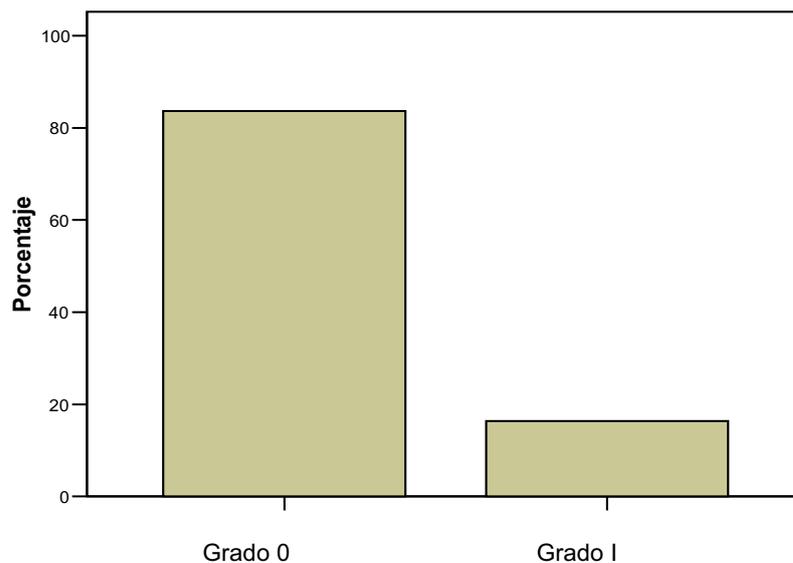
Basal	Incluidos		
	Incluidos (n=49)	Trat A (n=29)	Trat B (n=20)
Grado Atrofia			
-Grado I	7 (14%)	5 (17%)	2 (10%)
-Grado II	29 (59%)	15 (52%)	14 (70%)
-Grado III	13 (27%)	9 (31%)	4 (20%)

### **Grado de atrofia a los 2 meses postcirugía**

A los 2 meses del tratamiento quirúrgico, del total de 49 pacientes, 41 pacientes (83,7%) presentaban un grado 0, y 8 pacientes (16,3%) presentaban un grado I (ver tabla 21 y gráfica 14).

TABLA 21. GRADO DE ATROFIA QUE PRESENTABAN LOS PACIENTES A LOS 2 MESES DE LA INTERVENCIÓN SEGÚN LA ESCALA DE FONTDEVILA.

Grado	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Grado 0.	41	83,7	83,7	83,7
Grado I.	8	16,3	16,3	100,0
Total	49	100,0	100,0	



GRÁFICA 14. DISTRIBUCIÓN DE LOS GRADOS DE ATROFIA FACIAL A LOS 2 MESES POST-TRATAMIENTO.

Grado postoperatorio mayor de 0 (es decir, no corrección completa del defecto hasta un grado 0) a los 2 meses: el grado I postoperatorio se presentó en 2 casos del grupo A (6,9%) y 6 casos del grupo B (30%), correspondiendo a un 16,3 % del total de pacien-

Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.

tes. No hubo casos de grado II ni III postoperatorios. En el 83,7% de los casos se consiguió una corrección completa del grado hasta un grado 0 (ver tabla 22).

TABLA 22. TABLA DE CONTINGENCIA DE GRADO I A LOS 2 MESES PARA CADA GRUPO.

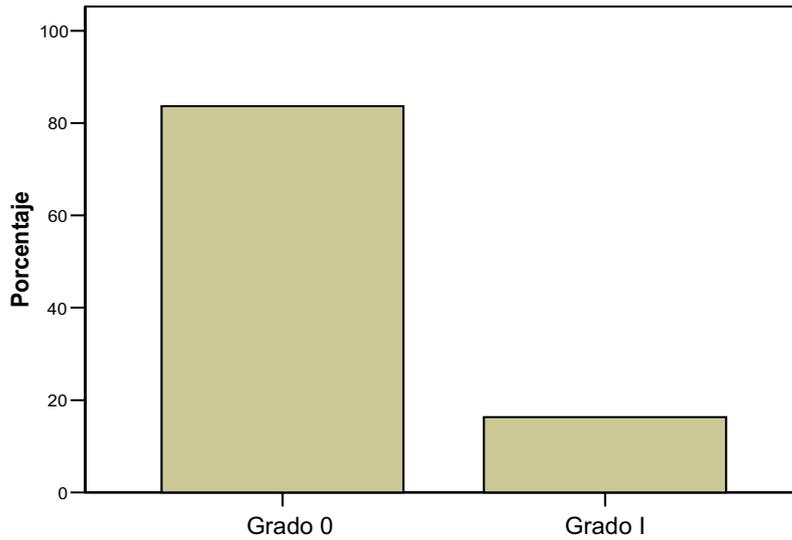
			Tratamiento		Total
			A	B	
Grado I a los <b>2 meses</b>	Grado 0.	Recuento	27	14	41
		% Tratamiento	93,1%	70,0%	83,7%
	Grado I.	Recuento	2	6	8
		% Tratamiento	6,9%	30,0%	16,3%

**Grado de atrofia a los 12 meses postcirugía**

A los 12 meses del tratamiento quirúrgico, del total de 49 pacientes, 41 pacientes (83,7%) presentaban un grado 0, y 8 pacientes (16,3%) presentaban un grado I (ver tabla 23 y gráfica 15).

TABLA 23. GRADO DE ATROFIA QUE PRESENTABAN LOS PACIENTES A LOS 12 MESES DE LA INTERVENCIÓN SEGÚN LA ESCALA DE FONTDEVILA.

Grado		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Grado 0.	41	83,7	83,7	83,7
	Grado I.	8	16,3	16,3	100,0
	Total	49	100,0	100,0	



**GRÁFICA 15. DISTRIBUCIÓN DE LOS GRADOS DE ATROFIA FACIAL A LOS 12 MESES POSTRATAMIENTO.**

Grado postoperatorio mayor de 0 (es decir, no corrección completa del defecto hasta un grado 0) a los 12 meses: el grado I postoperatorio se presentó en 2 casos del grupo A (6,9%) y 6 casos del grupo B (30%), correspondiendo a un 16,3 % del total de pacientes. No hubo casos de grado II ni III postoperatorios. En el 83,7% de los casos se consiguió una corrección completa del grado hasta un grado 0. Entre los 2 y 12 meses no hubo variaciones del grado de atrofia facial (ver tabla 24).

**TABLA 24. TABLA DE CONTINGENCIA DE GRADO I A LOS 12 MESES PARA CADA GRUPO.**

			Tratamiento		Total
			A	B	
Grado I a los 12 meses	Grado 0.	Recuento	27	14	41
		% Tratamiento	93,1%	70,0%	83,7%
	Grado I.	Recuento	2	6	8
		% Tratamiento	6,9%	30,0%	16,3%

## **6.5. RELACIÓN ENTRE GRADO DE ATROFIA Y VOLUMEN DE TEJIDO ADIPOSO MEDIDO POR TC.**

Se muestran los resultados que relacionan el grado de atrofia facial y el volumen de TA objetivado por TC. Puesto que 5 pacientes no realizaron los controles por TC pero sí los controles clínicos del grado de atrofia, el grado de atrofia es referido a 49 pacientes (29 pacientes del grupo A y 20 del B) y el volumen por TC es referido a 44 pacientes (27 pacientes del grupo A y 17 del B). Se detalla también información de estos 5 pacientes *missing*.

### **Estado basal**

Del total de 44 pacientes válidos, 7 pacientes presentaban un grado de atrofia facial I, 25 pacientes presentaban un grado II y 12 pacientes un grado III.

De los 5 pacientes *missing* que no realizaron los controles por TC, 4 pacientes presentaban un grado II y 1 paciente presentaba un grado III.

Podemos afirmar que del total de pacientes con grado II al inicio del estudio, un 86,2% realizaron los controles por TC y un 13,8% no, y que del total de pacientes con grado III al inicio del estudio, un 92,3% realizaron los controles por TC y un 7,7% no.

No hubo ningún caso perdido entre los pacientes con grado I (ver tabla 25).

TABLA 25. RESUMEN DEL PROCESAMIENTO DE LOS CASOS EN MOMENTO BASAL.

Grado de atrofia facial previa a cirugía	Casos					
	Válidos (44)		Perdidos (5)		Total (49)	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Grado I.	7	100,0%	0	0%	7	100,0%
Grado II.	25	86,2%	4	13,8%	29	100,0%
Grado III.	12	92,3%	1	7,7%	13	100,0%

El volumen medio de TA basal, medido por TC en el área estudiada, fue de **5,62 cc** para los pacientes de **grado I**.

El volumen medio de TA basal, medido por TC en el área estudiada, fue de **4,29 cc** para los pacientes de **grado II**.

El volumen medio de TA basal, medido por TC en el área estudiada, fue de **2,8 cc** para los pacientes de **grado III** (ver tabla 26).

**TABLA 26. VOLUMEN BASAL DE TEJIDO ADIPOSEO PARA CADA GRADO DE ATROFIA FACIAL.**

	<b>Grado de atrofia facial previa a cirugía</b>		<b>Estadístico</b>	<b>Error tip.</b>
<b>Volumen (cm3) total basal (T0).</b>	<b>Grado I.</b>	<b>Media</b>	<b>5,6243</b>	0,66517
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior 3,9967	
			Límite superior 7,2519	
		Desv. típ.	1,75989	
		Mediana	5,7300	
		Amplitud intercuartil	2,99	
		Mínimo	2,65	
	Máximo	7,85		
	<b>Grado II.</b>	<b>Media</b>	<b>4,2992</b>	0,32954
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inferior 3,6191		
		Límite superior 4,9793		
Desv. típ.		1,64768		
Mediana		4,3100		
Amplitud intercuartil		2,17		
Mínimo		2,03		
Máximo	8,30			
<b>Grado III.</b>	<b>Media</b>	<b>2,8033</b>	0,45500	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior 1,8019		
		Límite superior 3,8048		
	Desv. típ.	1,57617		
	Mediana	2,3550		
	Amplitud intercuartil	2,72		
	Mínimo	0,96		
Máximo	5,68			

**A los 2 meses postcirugía**

Del total de 44 pacientes válidos, 38 pacientes presentaban un grado de atrofia facial 0, y 6 pacientes presentaban un grado I a los 2 meses postcirugía. Ningún paciente se encontraba en grado II o III a los 2 meses del tratamiento.

De los 5 pacientes *missing* que no realizaron los controles por TC, 3 pacientes presentaban un grado 0 y 2 pacientes presentaban un grado I a los 2 meses postcirugía. Ningún paciente perdido presentaba un grado II o III a los 2 meses del tratamiento (ver tabla 27).

TABLA 27. RESUMEN DEL PROCESAMIENTO DE LOS CASOS A LOS 2 MESES.

Grado de atrofia a los 2 meses de la cirugía	Casos					
	Válidos (44)		Perdidos (5)		Total (49)	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Grado 0.	38	92,7%	3	7,3%	41	100,0%
Grado I.	6	75,0%	2	25,0%	8	100,0%

El volumen medio de TA, medido por TC en el área estudiada, fue de **7,23 cc** para los pacientes de **grado 0** a los 2 meses.

El volumen medio de TA, medido por TC en el área estudiada, fue de **4,99 cc** para los pacientes de **grado I** a los 2 meses (ver tabla 28).

TABLA 28. VOLUMEN DE TEJIDO ADIPOSO PARA CADA GRADO DE ATROFIA FACIAL A LOS 2 MESES POSTTRATAMIENTO.

	Grado de atrofia a los 2 meses de la cirugía		Estadístico	Error típ.
<b>Volumen (cm3) total a los 2 meses (T1).</b>	<b>Grado 0.</b>	<b>Media</b>	<b>7,2303</b>	0,24532
		Intervalo de confianza para la media al 95%		
		Límite inferior	6,7332	
		Límite superior	7,7273	
		Desv. típ.	1,51224	
		Mediana	7,3100	
		Amplitud intercuartil	1,74	
		Mínimo	3,85	
	Máximo	10,66		
	<b>Grado I.</b>	<b>Media</b>	<b>4,9983</b>	0,76051
		Intervalo de confianza para la media al 95%		
		Límite inferior	3,0434	
		Límite superior	6,9533	
		Desv. típ.	1,86287	
Mediana		4,5050		
Amplitud intercuartil		3,41		
Mínimo		2,94		
Máximo	7,77			

### A los 12 meses

Del total de 44 pacientes válidos, 38 pacientes presentaban un grado de atrofia facial 0, y 6 pacientes presentaban un grado I a los 12 meses postcirugía. Ningún paciente se encontraba en grado II o III a los 12 meses del tratamiento.

De los 5 pacientes *missing* que no realizaron los controles por TC, 3 pacientes presentaban un grado 0 y 2 pacientes presentaban un grado I a los 12 meses postcirugía. Ningún paciente perdido presentaba un grado II o III tras 12 meses después del tratamiento (ver tabla 29).

TABLA 29. RESUMEN DEL PROCESAMIENTO DE LOS CASOS A LOS 12 MESES.

Grado de atrofia a los 12 meses de la cirugía	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Grado 0.	38	92,7%	3	7,3%	41	100,0%
Grado I.	6	75,0%	2	25,0%	8	100,0%

El volumen medio de TA, medido por TC en el área estudiada, fue de **7,87 cc** para los pacientes de **grado 0** a los 12 meses.

El volumen medio de TA, medido por TC en el área estudiada, fue de **5,49 cc** para los pacientes de **grado I** a los 12 meses (ver tabla 30).

TABLA 30. VOLUMEN DE TEJIDO ADIPOSEO PARA CADA GRADO DE ATROFIA FACIAL A LOS 12 MESES POSTRATAMIENTO.

	Grado de atrofia a los 12 meses de la cirugía		Estadístico	Error típ.
<b>Volumen (cm<sup>3</sup>) total a los 12 meses (T2).</b>	<b>Grado 0.</b>	<b>Media</b>	<b>7,8703</b>	0,25173
		Intervalo de confianza para la media al 95%		
		Límite inferior	7,3602	
		Límite superior	8,3803	
		Desv. típ.	1,55176	
		Mediana	7,7550	
		Amplitud intercuartil	1,72	
		Mínimo	4,48	
	Máximo	11,47		
	<b>Grado I.</b>	<b>Media</b>	<b>5,4917</b>	0,66619
		Intervalo de confianza para la media al 95%		
		Límite inferior	3,7792	
		Límite superior	7,2042	
		Desv. típ.	1,63181	
Mediana		5,0600		
Amplitud intercuartil		3,43		
Mínimo		3,91		
Máximo	7,57			

Podemos observar por lo tanto, que todos los pacientes mejoraron de grado tras la cirugía y que la mejoría del grado de atrofia tras el tratamiento se mantiene desde los 2 a los 12 meses.

Podemos observar que la mejoría del grado de atrofia facial tras el tratamiento, tanto a los 2 como a los 12 meses, se corresponde con un aumento del volumen de TA objetivado por TC.

## **6.6. RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN DE 2 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO.**

### **6.6.1. DATOS BASALES DE LOS 2 GRUPOS DE TRATAMIENTO.**

Grupos de tratamiento:

-Grupo A: recibió tratamiento con injertos de TA.

-Grupo B: recibió tratamiento con injertos de TA + PRP.

Del total de 49 pacientes, **29 pacientes** (59,2%) recibieron el **tratamiento A** (injertos de TA únicamente) y **20 pacientes** (40,8%) el **tratamiento B** (injertos de TA + PRP).

#### **Género:**

- Grupo A: constaba de 10 mujeres (34%) y 19 hombres (66%).
- Grupo B: constaba de 6 mujeres (30%) y 14 hombres (70%).

#### **Edad:**

- Grupo A: La edad media fue de 45 años (desv.típica 6,93, con un rango de 35 a 58 años).
- Grupo B: La edad media fue de 47 años (desv.típica 8, con un rango de 34 a 70 años).

**Talla y peso:**

- Grupo A: La talla media fue de 168 cm (desviación típica=7,4; rango=150-182 cm). El peso medio fue de 68,8 kg (desviación típica=13,53; rango=44-97 kg).
- Grupo B: La talla media fue de 166,4 cm (desviación típica=8,4; rango=152-180 cm). El peso medio fue de 68,1 kg (desviación típica=11,12; rango=47,5-90 kg).

**Tiempo entre el diagnóstico de la infección por VIH y el tratamiento de la atrofia**

**facial (años):**

- Grupo A: El tiempo medio fue de 12,69 años (desv.típica=4,74; rango=3-23 años).
- Grupo B: El tiempo medio fue de 14,4 años (desv.típica=3,13; rango=9-20 años).

**Tiempo entre el diagnóstico de la lipodistrofia y el tratamiento de la atrofia facial**

**(meses):**

- Grupo A: El tiempo medio fue de 55,24 meses (desv.típica=26,99; rango=12-120 meses).
- Grupo B: El tiempo medio fue de 56,2 meses (desv.típica=33,27; rango=18-120 meses). (Ver tabla 31).

TABLA 31. VARIABLES BASALES PARA CADA GRUPO DE TRATAMIENTO.

GRUPO		Género (1:Hombre; 2:Mujer).	Talla (cm).	Edad (años).	Peso (kg).	Tiempo entre dia- gnóstico de infección por VIH y el tratamiento de la atrofia facial (años)	Tiempo entre el diagnóstico de lipodis- trofia y el tratamiento de la atrofia facial (me- ses).
<b>A</b>	N	29	29	29	29	29	29
	Media	0,34	168,09	45,597	68,879	12,690	55,241
	Desv. típ.	0,484	7,445	6,9399	13,5374	4,7442	26,9943
	Mínimo		150	35,0	44,0	3,0	12,0
	Máximo		182	58,8	97,0	23,0	120,0
<b>B</b>	N	20	20	20	20	20	20
	Media	0,30	166,40	47,366	68,100	14,400	56,200
	Desv. típ.	0,470	8,494	8,0119	11,1197	3,1355	33,2765
	Mínimo		152	34,7	47,5	9,0	18,0
	Máximo		180	70,1	90,0	20,0	120,0

**Antecedentes patológicos:**

- **Hipercolesterolemia:** presente en el 28% del grupo A y en el 35% del grupo B.
- **Hipertrigliceridemia:** presente en el 34% del grupo A y en el 20% del grupo B.
- **Diabetes o hiperglucemia:** presente en el 10% del grupo A y en el 25% del grupo B.
- **HTA:** presente en el 14% del grupo A y en el 10% del grupo B.
- **Infección por virus hepatitis C:** presente en el 7% del grupo A y en el 30% del grupo B.
- **Infección por virus hepatitis B:** presente en el 3% del grupo A y en el 10% del grupo B.
- **Infección por citomegalovirus:** presente en el 3% del grupo A y en el 0% del grupo B.
- **Tuberculosis:** presente en el 3% del grupo A y en el 0% del grupo B.
- **Infecciones oportunistas:** presente en el 10% del grupo A y en el 5% del grupo B.

*Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.*

- **Depresión o ansiedad:** presente en el 10% del grupo A y en el 20% del grupo B.
- **Tabaquismo:** presente en el 31% del grupo A y en el 50% del grupo B (ver tablas 32 y 33).

TABLA 32. VARIABLES BASALES (ANTECEDENTES PATOLÓGICOS) PARA CADA GRUPO DE TRATAMIENTO.

GRUPO		Hipercolesterolemia (0:No; 1:Sí).	Hipetrigliceridemia (0:No; 1:Sí).	DM o hiperglucemia (0:No; 1:Sí).	HTA (0:No; 1:Sí).	Infección VHC (0:No; 1:Sí).	Infección VHB (0:No; 1:Sí).	Anteced. infección por CMV (0:No; 1:Sí).
<b>A</b>	N	29	29	29	29	29	29	29
	Media	0,28	0,34	0,10	0,14	0,07	0,03	0,03
	Desv. típ.	0,455	0,484	0,310	0,351	0,258	0,186	0,186
	Mínimo	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.
	Máximo	Sí.	Sí.	Sí.	Sí.	Sí.	Sí.	Sí.
<b>B</b>	N	20	20	20	20	20	20	20
	Media	0,35	0,20	0,25	0,10	0,30	0,10	0,00
	Desv. típ.	0,489	0,410	0,444	0,308	0,470	0,308	0,000
	Mínimo	No.	No.	No.	No.	No.	No.	No.
	Máximo	Sí.	Sí.	Sí.	Sí.	Sí.	Sí.	No.

TABLA 33. VARIABLES BASALES (ANTECEDENTES PATOLÓGICOS) PARA CADA GRUPO DE TRATAMIENTO.

GRUPO		Anteced. de tuberculosis (0:No; 1:Sí).	Antecedente infección oportunista (0:No; 1:Sí).	Depresión o ansiedad (0:No; 1:Sí).	Tabaquismo (0:No; 1:Sí).
<b>A</b>	N	29	29	29	29
	Media	0,03	0,10	0,10	0,31
	Desv. típ.	0,186	0,310	0,310	0,471
	Mínimo	No.	No.	No.	No.
	Máximo	Sí.	Sí.	Sí.	Sí.
<b>B</b>	N	20	20	20	20
	Media	0,00	0,05	0,20	0,50
	Desv. típ.	0,000	0,224	0,410	0,513
	Mínimo	No.	No.	No.	No.
	Máximo	No.	Sí.	Sí.	Sí.

**Antecedentes farmacológicos:**

- Tratamiento con **gemfibrozilo:** presente en el 7% del grupo A y en el 0% del grupo B.

- Tratamiento con **simvastatina**: presente en el 10% del grupo A y en el 0% del grupo B.
- Tratamiento con **antidiabéticos orales**: presente en el 0% del grupo A y en el 20% del grupo B.
- Tratamiento con **antidepresivos**: presente en el 7% del grupo A y en el 5% del grupo B.
- Tratamiento con **benzodiacepinas**: presente en el 14% del grupo A y en el 20% del grupo B (ver tabla 34).

TABLA 34. VARIABLES BASALES (ANTECEDENTES FARMACOLÓGICOS) PARA CADA GRUPO DE TRATAMIENTO.

GRUPO		En tratamiento con gemfibrozilo (0:No; 1:Sí).	En tratamiento con simvastatina (0:No; 1:Sí).	En tratamiento con anti-diabéticos orales (0:No; 1:Sí).	En tratamiento antidepresivo (0:No; 1:Sí).	En tratamiento con benzodiacepinas (0:No; 1:Sí).
<b>A</b>	N	29	29	29	29	29
	Media	0,07	0,10	0,00	0,07	0,14
	Desv. típ.	0,258	0,310	0,000	0,258	0,351
	Mínimo	No.	No.	No.	No.	No.
	Máximo	Sí.	Sí.	No.	Sí.	Sí.
<b>B</b>	N	20	20	20	20	20
	Media	0,00	0,00	0,20	0,05	0,20
	Desv. típ.	0,000	0,000	0,410	0,224	0,410
	Mínimo	No.	No.	No.	No.	No.
	Máximo	No.	No.	Sí.	Sí.	Sí.

**Ejercicio físico:**

- Grupo A: realizaba una media de 3,14 horas semanales de ejercicio físico (desv.típica= 3,75; rango= 0-14 horas).
- Grupo B: realizaba una media de 2,85 horas semanales de ejercicio físico (desv.típica= 4,34; rango= 0-16 horas semanales). Ver tabla 35.

TABLA 35. TABLA DE CONTINGENCIA TIPO DE EJERCICIO.

			GRUPO		Total
			A	B	
Tipo de ejercicio	No ejercicio	Recuento	13	12	25
		% de Tratamiento	44,8%	60,0%	51,0%
	Aeróbico	Recuento	7	3	10
		% de Tratamiento	24,1%	15,0%	20,4%
	Anaeróbico	Recuento	9	3	12
		% de Tratamiento	31,0%	15,0%	24,5%
	Mixto	Recuento	0	2	2
		% de Tratamiento	0%	10,0%	4,1%
Total		Recuento	29	20	49
		% de Tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

**Grado de atrofia facial previo a la cirugía:**

- Grupo A: 5 pacientes (17%) presentaban un grado I, 15 pacientes (52%) un grado II y 9 pacientes (31%) un grado III. Un 24% de los pacientes presentaba asimetría facial previa al tratamiento.
- Grupo B: 2 pacientes (10%) presentaban un grado I, 14 pacientes (70%) un grado II y 4 pacientes (20%) un grado III. Un 25% de los pacientes presentaba asimetría facial previa al tratamiento (ver tabla 36).

TABLA 36. GRADOS DE ATROFIA BASAL PARA CADA GRUPO.

Grado Atrofia basal	Trat A (n=29)	Trat B (n=20)
Grado I	5 (17%)	2 (10%)
Grado II	15 (52%)	14 (70%)
Grado III	9 (31%)	4 (20%)

**Volumen de TA facial basal medido por TC para cada grupo:**

- Grupo A: el volumen promedio de TA facial basal medido por TC fue de **3,88 cc** (desv. Típica=1,62; rango= 1,14-7,85 cc).
- Grupo B: el volumen promedio de TA facial basal medido por TC fue de **4,44 cc** (desv. Típica=2,19; rango= 0,96-8,3 cc).

**VARIABLES RELACIONADAS CON LA TÉCNICA QUIRÚRGICA:**

**- Área de obtención del TA:**

- Grupo A: cervicodorsal en 10 casos, abdominal en 12 casos y mamaria en 7 casos.
- Grupo B: cervicodorsal en 8 casos, abdominal en 10 casos y mamaria en 2 casos (ver tabla 37).

TABLA 37. TABLA DE CONTINGENCIA ÁREA DONANTE.

			GRUPO		Total
			A	B	
Área donante de TA	Cérvicodorsal.	Recuento	10	8	18
		% de Tratamiento	34,5%	40,0%	36,7%
	Abdominal.	Recuento	12	10	22
		% de Tratamiento	41,4%	50,0%	44,9%
	Mamaria.	Recuento	7	2	9
		% de Tratamiento	24,1%	10,0%	18,4%
<b>Total</b>		Recuento	29	20	49
		% de Tratamiento	100,0%	100,0%	100,0%

- **Volumen total de TA extraído para el procedimiento (cm<sup>3</sup>):**
  - Grupo A: el volumen extraído medio fue de 120 cc (desv. Típica=40,44; rango= 60-240 cc).
  - Grupo B: el volumen extraído medio fue de 98,5 cc (desv. Típica=35,43; rango= 60-180 cc).
  
- **Volumen de TA resultante de la purificación del volumen total (cm<sup>3</sup>):**
  - Grupo A: el volumen purificado medio fue de 38,1 cc (desv.típica= 13,48; rango= 16-61 cc).
  - Grupo B: el volumen purificado medio fue de 35,75 cc (desv.típica= 15,09; rango= 17-70 cc).
  
- **Volumen de TA infiltrado (cm<sup>3</sup>):**
  - Grupo A: el volumen infiltrado medio fue de 22,5 cc (desv.típica= 6,1; rango= 10-36 cc).
  - Grupo B: el volumen infiltrado medio fue de 17,1 cc (desv.típica=4,7; rango= 10-29,2 cc). (Ver tabla 38).

TABLA 38. VOLÚMENES DE GRASA EXTRAIDA, PURIFICADA E INFILTRADA PARA CADA GRUPO DE TRATAMIENTO.

GRUPO		Volumen total de grasa extraída (cm3).	Volumen de grasa purificada (cm3).	Volumen de grasa infiltrada cm3).
A	N	29	29	29
	Media	120,00	38,10	22,517
	Desv. típ.	40,444	13,481	6,1680
	Mínimo	60	16	10,0
	Máximo	240	61	36,0
B	N	20	20	20
	Media	98,50	35,75	17,155
	Desv. típ.	35,433	15,096	4,7957
	Mínimo	60	17	10,0
	Máximo	180	70	29,2

## **FACTORES DE CONFUSIÓN:**

Para estimar los intervalos de confianza para las principales diferencias entre los 2 grupos en dos momentos del tiempo, realizamos un estudio de los potenciales factores de confusión clínicos que pudieran afectar a los resultados.

Una variable clínica es un factor de confusión cuando se asocia a un tratamiento en la población de estudio (primer criterio), cuando es un factor de riesgo o protector para un efecto en los pacientes no expuestos al tratamiento experimental (segundo criterio) y cuando tiene una relevancia clínica (tercer criterio).

Para la evaluación del primer criterio en variables cuantitativas se ha evaluado la homogeneidad o igualdad de medias mediante la prueba T de Student para muestras independientes ajustando para la diferente homogeneidad de varianzas según la prueba de Levene ( $P < 0.05$ ). Para la valoración de la homogeneidad o igualdad de proporciones se ha utilizado chi cuadrado de Pearson ( $\chi^2$ ).

Para la evaluación del segundo criterio se ha utilizado la T de Student, coeficiente de correlación de Pearson o Riesgo Relativo (RR) como medidas de asociación. Se han considerado como factores de riesgo asociaciones significativas ( $p < 0.05$ ) para variables cuantitativas. Para valorar la asociación de variables binarias o categóricas se han considerado Riesgos Relativos  $0.67 < RR < 1.5$ .

La relevancia clínica se evaluó como un cambio mayor del 10% del efecto del tratamiento para variables cuantitativas y como Riesgo Relativo para variables binarias o categóricas.

Las variables basales inadecuadamente randomizadas que cumplieron criterios de factor de confusión se seleccionaron para una evaluación del efecto del tratamiento en un análisis de regresión multivariable con SPSS 15.0.

*Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.*

El criterio seguido para escoger el modelo multivariable que mejor valoraba el efecto ha sido el establecimiento de modelo jerárquico y parsimonioso que maximizase R2 ajustada. Se valoraron interacciones de primer grado y se eliminaron factores de confusión cuando no eran clínicamente relevantes (cambio < 10%). La tabla 33 presenta los factores de confusión potenciales debidos a una randomización ineficiente que había que considerar. Los factores de confusión fueron los mismos para los 2 resultados (ganancia de volumen por TC a los 2 y 12 meses).

Los factores de confusión fueron: Tratamiento con simvastatina, Tiempo desde la infección por VIH, Volumen bilateral infiltrado y Volumen bilateral basal de grasa subcutánea. El modelo finalmente incluido tras la exclusión de factores de confusión que no producían un cambio mayor del 10% del efecto del tratamiento incluía el tratamiento con simvastatina y el volumen de grasa bilateral infiltrado (ver tabla 39).

TABLA 39. Evaluación de los criterios de los factores de confusión.

Variables	Efecto rando-miz.	VoITC1_0	VoITC2_0			¿Es un F. confu-sión? (Sí, No, No Eva-luable)
			% Cam-bio $\beta > 10\%$	Asocia-ción (p<0.05)	% Cam-bio $\beta > 10\%$	
	Desajuste (p<0.20)	Asocia-ción (p<0.05)				
<b>Cuantitativas</b>						
Edad	No	0.27	0.8	0.24	1.8	No
Talla	No	0.30	1.6	0.70	1.1	No
Peso	No	0.49	0.9	0.18	3.2	No
TVIH	0.135	0.16	10.7	0.03	18.9	Sí
TLD	No	0.22	3.6	0.08	4.3	No
IMC	No	0.66	0.3	0.10	2.1	No
Horas Ejercicio	No	0.47	0.0	0.59	0.0	No
VolTot	0.06	0.36	5.7	0.43	3.7	No
VolTotPur	No	0.08	6.0	0.24	6.5	No
VolInfiltr	0.00	0.00	149.3	0.00	189.3	Sí
VolTC0	0.19	0.00	24.9	0.00	34.6	Sí
<b>Binarias</b>						
Sexo (mujer)	No	0.62	0.0	0.24	0.0	No
Hipercolest.	No	0.64	0.6	0.08	7.2	No
HiperTGL	No	0.18	7.4	0.03	12.5	No
D. Mellitus	0.17	0.35	1.5	0.03	7.1	No
HTA	No	0.51	2.3	0.09	9.3	No
VHC	0.03	0.67	0.7	0.23	8.1	No
VHB	No	0.54	1.7	0.53	4.4	No
CMV	No	0.65	1.9	0.75	1.6	No
TBC	No	0.65	1.9	0.75	1.6	No
Infec.oportun.	No	0.16	3.4	0.03	6.1	No
Depresión	No	0.92	1.6	0.82	1.0	No
Tabaco	0.18	0.83	4.7	0.94	4.9	No
Gemfibrozilo	No	0.62	3.0	0.30	8.3	No
Simvastatina	0.14	0.02	20.9	0.04	22.9	Sí
ADO	0.01	NoEv	9.0	NoEv	11.4	NoEv
Antidepresivos	No	0.62	0.2	0.30	1.2	No
Ansiolíticos	No	0.79	0.5	0.87	0.8	No
Asimetría previa	No	0.44	2.2	0.41	3.4	No
Acúmulos previos	No	0.14	0.7	0.07	1.0	No
Anestesia general	No	NoEv	0.8	NoEv	1.0	No
<b>Categorías</b>						
Tipo Ejercicio	0.160	0.24	4.1	0.42	1.1	No
Grado Atrofia	No	0.46	3.7	0.68	7.9	No
Area donante	No	0.03	2.9	0.06	3.0	No
		0.31		0.30		
		0.10		0.17		

## **6.6.2. VOLÚMENES DE TEJIDO ADIPOSO FACIAL MEDIDOS POR TC EN CADA GRUPO DE TRATAMIENTO.**

### **Volumen de TA facial basal medido por TC para cada grupo:**

- Grupo A: el volumen promedio de TA facial basal medido por TC fue de **3,88 cc** (desv. Típica=1,62; rango= 1,14-7,85 cc).
- Grupo B: el volumen promedio de TA facial basal medido por TC fue de **4,44 cc** (desv. Típica=2,19; rango= 0,96-8,3 cc).

### **Volumen de TA facial a los 2 meses medido por TC para cada grupo:**

- Grupo A: el volumen promedio de TA facial a los 2 meses medido por TC fue de **7,16 cc** (desv. Típica=1,28; rango= 3,98-9,52 cc).
- Grupo B: el volumen promedio de TA facial a los 2 meses medido por TC fue de **6,54 cc** (desv. Típica=2,25; rango= 2,94-10,66 cc).

### **Volumen de TA facial a los 12 meses medido por TC para cada grupo:**

- Grupo A: el volumen promedio de TA facial a los 12 meses medido por TC fue de **7,78 cc** (desv. Típica=1,45; rango= 5,27-10,97 cc).
- Grupo B: el volumen promedio de TA facial a los 12 meses medido por TC fue de **7,16 cc** (desv. Típica=2,12; rango= 3,91-11,47 cc). Ver tablas 40a y 40b.

TABLA 40a. VOLÚMENES MEDIDOS POR TC EN GRUPO A.

GRUPO A		MEDIA	DESV. TIP.	MÍN.	MÁX.
	VOL. BASAL	3,88	1,62	1,14	7,85
	VOL. 2 MESES	7,16	1,28	3,98	9,52
	VOL. 12 MESES	7,78	1,45	5,27	10,97

TABLA 40b. VOLÚMENES MEDIDOS POR TC EN GRUPO B.

GRUPO B		MEDIA	DESV.TIP.	MÍN.	MÁX.
	VOL. BASAL	4,44	2,19	0,96	8,3
	VOL. 2 MESES	6,54	2,25	2,94	10,66
	VOL. 12 MESES	7,16	2,12	3,91	11,47

**DIFERENCIAS DE VOLUMEN POR GRUPOS PARA CADA MOMENTO EN EL TIEMPO:**

**GRUPO A:**

- Existe un aumento medio del volumen entre la TC preoperatoria y la TC a los 2 meses de **3,28 cc.**
- Existe un aumento medio del volumen entre la TC preoperatoria y la TC a los 12 meses de **3,9 cc.**
- Existe un aumento medio del volumen entre la TC a los 2 meses y la TC a los 12 meses de **0,62 cc.**

**GRUPO B:**

- Existe un aumento medio del volumen entre la TC preoperatoria y la TC a los 2 meses de **2,1 cc.**

- Existe un aumento medio del volumen entre la TC preoperatoria y la TC a los 12 meses de **3,28 cc.**
- Existe un aumento medio del volumen entre la TC a los 2 meses y la TC a los 12 meses de **0,62 cc.**

### **6.6.3. EFECTO DE LA ADICIÓN DEL PRP A LOS INJERTOS DE TEJIDO ADIPOSEO AUTÓLOGO.**

Partimos de la hipótesis secundaria: “la ganancia de volumen facial bilateral en el grupo tratado con grasa + PRP es equivalente a la del grupo tratado únicamente con grasa”. Los márgenes de equivalencia para la ganancia de volumen valorada por TC no fue posible establecerlos en base a estudios previos porque se trata de un ensayo exploratorio. Los estudios previos basados en una clasificación clínica validada del grado de atrofia ya habían demostrado una clara mejoría con el tratamiento de referencia<sup>79,99</sup>.

A la hora de comparar las diferencias/equivalencias entre los 2 grupos de tratamiento A y B con respecto a la ganancia de volumen de TA, debíamos establecer qué iba a considerarse “diferencia entre ambos tratamientos”. O en este caso, en lugar de establecer qué son diferencias, se estableció qué eran equivalencias entre ambos tratamientos.

**Márgenes de equivalencia:** el margen de equivalencia para la mejoría en la ganancia de volumen a los 2 ó 12 meses se estableció de forma arbitraria en un **10% de la ganancia total de volumen** en esos momentos en el tiempo. Una diferencia de volumen entre ambos grupos correspondería a una variación del volumen mayor del 10%. Una de nuestras hipótesis secundarias en estas evaluaciones cuantitativas (VolTC1\_0 y VolTC2\_0) era que el tratamiento B (PRP + TA) era tan efectivo en la ganancia bilateral de volumen como el tratamiento de referencia A (sólo TA). Esta hipótesis se acepta-

ba si el intervalo de confianza del 95% de la diferencia en la ganancia de volumen entre ambos tratamientos en diferentes momentos (2 y 12 meses) estaba entre  $-10\%$  y  $10\%$  del efecto detectado.

La ganancia media de volumen a los 2 meses fue de 2,81 cc, es decir, la diferencia de volumen entre los 2 meses y el momento basal (VolTC1\_0) fue de 2,81 cc. Por lo tanto, el margen de equivalencia para la ganancia de volumen a los 2 meses se estableció en 0,281 cc, que es el 10% de la ganancia total a los 2 meses.

De forma similar, la ganancia de volumen a los 12 meses fue de 3,44 cc, es decir, la diferencia de volumen entre los 12 meses y el momento basal (VolTC2\_0) fue de 3,44 cc. Por lo tanto, el margen de equivalencia de la ganancia de volumen a los 12 meses se estableció en 0,344 cc porque es el 10% de la ganancia total a los 12 meses.

Nuestra hipótesis secundaria se aceptaba si el intervalo de confianza del 95% de la diferencia en la ganancia de volumen entre ambos tratamientos en distintos momentos en el tiempo estaba entre  $-0.281$  y  $0.281$  para VolTC1\_0 y entre  $-0.344$  y  $0.344$  para VolTC2\_0.

La diferencia media VolTC1_0 = 2,806 cm <sup>3</sup> ; el 10% = +/- 0,281; IC= -0,281cm <sup>3</sup> a + 0,281cm <sup>3</sup> . La diferencia media VolTC2_0 = 3,441 cm <sup>3</sup> ; el 10% = +/- 0,344; IC= -0,344cm <sup>3</sup> a + 0,344cm <sup>3</sup> .
--

Los resultados del efecto del tratamiento experimental (B) respecto al tratamiento de referencia (A) se valoraron ajustados en el modelo multivariable, y mediante el análisis crudo.

Para la evaluación del efecto del tratamiento se han generado modelos multivariados mediante el procedimiento de regresión logística (REGRESSION de SPSS 15.0) que permiten controlar los potenciales factores de confusión del efecto real del tratamiento.

Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.

Análisis ajustado:

Para el modelo de referencia VolTC1\_0 la diferencia entre ambos tratamientos se sitúa en  $\text{DifB-A} = -0,354$  (-0,966 a 0,259).  $P = 0,251$ .

Para el modelo de referencia VolTC2\_0 la diferencia entre ambos tratamientos se sitúa en  $\text{DifB-A} = -0,309$  (-1,096 a 0,477).  $P = 0,431$ .

**Así pues los intervalos no son concluyentes y no significativos ya que incluyen la hipótesis nula (0) en el intervalo.**

[Valores crudos:

Para el modelo de referencia VolTC1\_0 la diferencia entre ambos tratamientos se sitúa en  $\text{DifB-A} = -1,169$  (-1,955 a -0,383).  $P = 0,004$ .

Para el modelo de referencia VolTC2\_0 la diferencia entre ambos tratamientos se sitúa en  $\text{DifB-A} = -1,195$  (-2,127 a -0,263).  $P = 0,013$ .]

Se demuestra que la diferencia de volumen entre el grupo B (experimental) y el A (control) en el análisis ajustado incluye el valor 0 y por lo tanto no es significativa (ver figura 58).

**Es decir, no existen diferencias en cuanto a la ganancia de volumen en el tiempo entre el tratamiento A y el tratamiento B.**

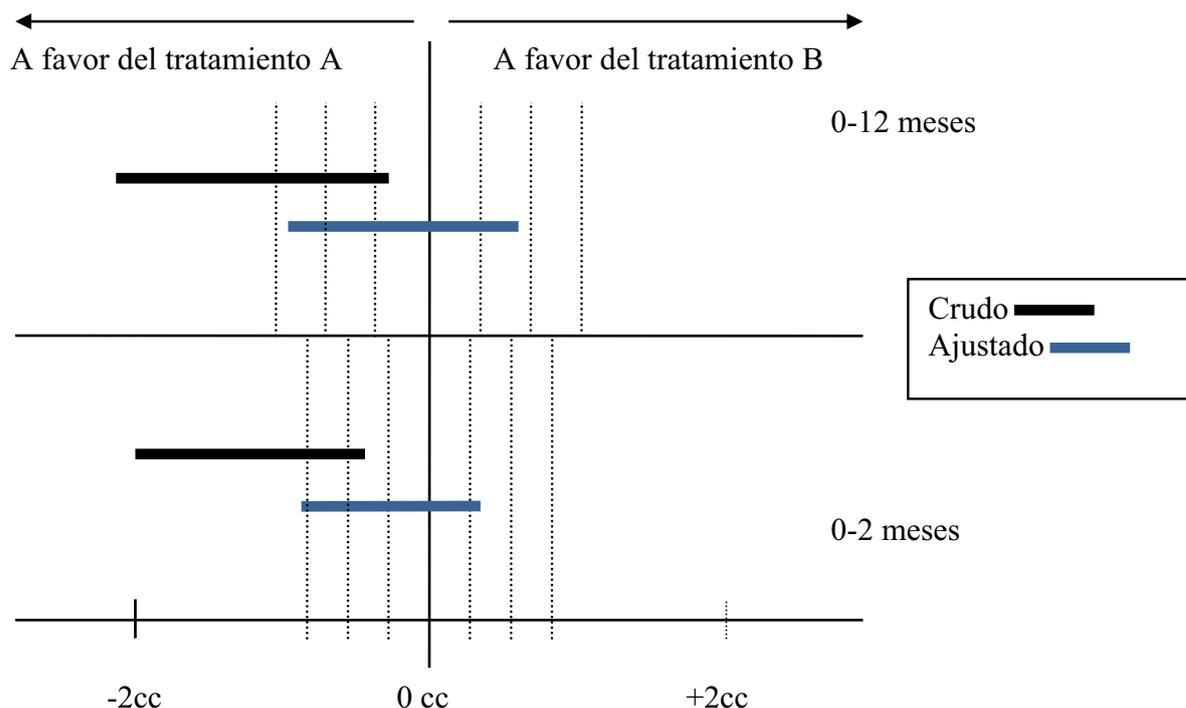


FIGURA 58: Diferencias entre los 2 grupos de tratamiento en ganancia de volumen en diferentes momentos en el tiempo, en relación a la equivalencia. Las barras horizontales indican los 2 límites de los intervalos de confianza del 95%. Barras azules (valor ajustado): el 95% del IC de la diferencia en la ganancia de volumen entre ambos grupos está entre los márgenes de equivalencia -1,2 y +1,2. La equivalencia entre ambos tratamientos queda demostrada. Las barras negras corresponden a los valores crudos. Las líneas discontinuas indican +10-20-30%...de los límites de cambio que consideramos significativos (cambios mayores del 10%).

## 6.7. CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES.

Se muestran los resultados de los tests de calidad de vida realizados por los pacientes:

- Índice de calidad de vida total (icvdtot).
- Escala HAD o escala hospitalaria de ansiedad (hadA) /depresión (hadD).

Se realizaron en el momento basal (icvdtot0, hadA0, hadD0), a los 2 meses (icvdtot1, hadA1, hadD1) y a los 12 meses (icvdtot2, hadA2, hadD2).

Se calculó la puntuación Media y la Desviación estándar para icvdtot, hadA y hadD para los tiempos 0, 1 y 2, para el grupo incluido en el estudio y que completó la encues-

*Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.*

ta (31 pacientes, 66%). No todos los pacientes completaron correctamente los cuestionarios o los entregaron a tiempo, por lo que algunos tuvieron que ser descartados.

Se muestran los estadísticos descriptivos en las tablas 41 y 42:

TABLA 41. PUNTUACION MEDIA BASAL Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR (ENTRE PARÉNTESIS) EN LAS ENCUESTAS DE CALIDAD DE VIDA.

Basal	Total (n=31)	Trat A (n=19)	Trat B (n=12)
Q.Life-icvdtot0	10.6 (6.6)	9.7 (1.4)	12.5 (2.2)
hadD0	4.3 (2.5)	4.4 (0.7)	4.2 (0.55)
hadA0	8.2 (4.0)	9.1 (1.0)	8.0 (1.3)

TABLA 42. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE RESULTADOS DE CALIDAD DE VIDA.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv.típ.
<b>icvdtot0</b>	3,00	24,00	10,6129	6,62157
<b>hadD0</b>	1,00	12,00	4,3333	2,53708
<b>hadA0</b>	1,00	14,00	8,1875	4,00353
<b>icvdtot1</b>	2,00	15,00	6,5484	4,69637
<b>hadD1</b>	1,00	14,00	3,7097	2,90050
<b>hadA1</b>	1,00	15,00	6,8750	4,22550
<b>icvdtot2</b>	1,00	15,00	5,6000	4,65055
<b>hadD2</b>	1,00	12,00	5,2593	3,41482
<b>hadA2</b>	1,00	15,00	6,4839	4,14625

Para el análisis estadístico de los resultados de los tests psicométricos de evaluación de calidad de vida antes y después del tratamiento, se utilizó el T-test pairs (ver tablas 43, 44 y 45).

TABLA 43. ESTADÍSTICOS DE MUESTRAS RELACIONADAS

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	icvdtot0	10,6129	31	6,62157	1,18927
	icvdtot1	6,5484	31	4,69637	,84349
Par 2	icvdtot0	10,5333	30	6,71967	1,22684
	icvdtot2	5,6000	30	4,65055	,84907
Par 3	hadD0	4,4138	29	2,54274	,47217
	hadD1	3,8276	29	2,95283	,54833
Par 4	hadD0	4,4074	27	2,60560	,50145
	hadD2	5,2593	27	3,41482	,65718
Par 5	hadA0	8,1875	32	4,00353	,70773
	hadA1	6,8750	32	4,22550	,74697
Par 6	hadA0	8,0968	31	4,03613	,72491
	hadA2	6,4839	31	4,14625	,74469

TABLA 44. CORRELACIONES DE MUESTRAS RELACIONADAS.

		N	Correlación	Sig.
Par 1	icvdtot0 y icvdtot1	31	,705	,000
Par 2	icvdtot0 y icvdtot2	30	,750	,000
Par 3	hadD0 y hadD1	29	,505	,005
Par 4	hadD0 y hadD2	27	,459	,016
Par 5	hadA0 y hadA1	32	,368	,038
Par 6	hadA0 y hadA2	31	,350	,054

TABLA 45. PRUEBA DE MUESTRAS RELACIONADAS. En rojo: el par 1 compara el índice de calidad de vida entre el tiempo 1 y el tiempo 0, y se observa una mejoría media en la puntuación del test de 4,06 puntos (IC 95%, p=0,0001). El par 2 compara el índice de calidad de vida entre el tiempo 2 y el tiempo 0, y se observa una mejoría media en la puntuación del test de 4,93 puntos (IC 95%, p=0,0001).

		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Superior	Inferior			
Par 1	icvdtot0 - icvdtot1	4,06452	4,69708	,84362	2,34162	5,78741	4,818	30	,000
Par 2	icvdtot0 - icvdtot2	4,93333	4,46390	,81499	3,26648	6,80018	6,053	29	,000
Par 3	hadD0 - hadD1	,58621	2,75833	,51221	-,48301	1,63542	1,144	28	,262
Par 4	hadD0 - hadD2	-,85185	3,20701	,81719	-2,12050	,41680	-1,380	26	,179
Par 5	hadA0 - hadA1	1,31250	4,63115	,81868	-,35721	2,98221	1,803	31	,119
Par 6	hadA0 - hadA2	1,61290	4,66674	,83817	-,09887	3,32468	1,924	30	,064

### Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.

El índice de calidad de vida (icvdtot) demuestra una mejoría media de 4.1 puntos (IC95%: 2.3 a 5.8) para toda la cohorte entre los 0 y 2 meses. A los 12 meses la mejoría media es de 4.9 puntos (IC95%: 3.3 a 6.6). No se aprecian diferencias significativas para hadA y hadD entre los 0 a 2 ó 12 meses (Test t para datos apareados).

No aparecieron diferencias significativas entre los cambios en los índices de calidad de vida, hadA y hadD para los diferentes tiempos entre el grupo control A (n=19) y el grupo experimental B (n=12) (Test t para muestras independientes, P>0.05 bilateral).

Existe un decremento de la puntuación en el índice de calidad de vida según la diferencia de resultados total de los pacientes, independientemente del grupo de asignación. Este resultado es significativo a los 2 meses con respecto al momento basal y a los 12 meses con respecto al momento basal. Este decremento significa una mejoría en la calidad de vida, por lo tanto, **existe una mejoría en el índice de calidad de vida de estos pacientes a los 2 y a los 12 meses post-tratamiento con respecto al momento basal.**

## **6.8. COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO.**

En ningún caso observamos edema, equimosis, nódulos, migración de los injertos de TA, incisiones visibles, infecciones, ni lesiones de estructuras nobles, tanto a los 2 como a los 12 meses de control postoperatorio. En ningún caso aparecieron complicaciones de las zonas donantes de TA. Para la evaluación de las complicaciones locales se describen las proporciones de aparición de complicaciones sin poder dar significación estadística en la mayoría de los casos por el escaso número de ellas (ver tabla 46).

TABLA 46. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS.

Complicaciones	2 meses	12 meses		
	Trat A (n=29)	Trat B (n=20)	Trat A (n=29)	Trat B (n=20)
Edema	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Equimosis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipocorrección	2 (6.9%)	6 (30.0%)	2 (6.9%)	6 (30.0%)
Hipercorrección	2 (6.9%)	0 (0)	3 (10.3%)	0 (0)
Nódulos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Migración	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Irregularidad	0 (0)	2 (10.0%)	1 (3.4%)	2 (10.0%)
Incisión visible	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infección	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lesión estructs.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Asimetría	6 (20.7%)	7 (35.0%)	6 (20.7%)	5 (25.0%)

### Complicaciones observadas a los 2 meses postoperatorios

Hipocorrección: esta complicación se presentó en 2 casos del grupo A (6,9%) y 6 casos del grupo B (30%), correspondiendo a un 16,3 % del total de pacientes (ver tabla 47).

TABLA 47. Tabla de contingencia de Hipocorrección a los 2 meses.

			Tratamiento		Total
			A	B	
Hipocorrección 2 meses	No.	Recuento	27	14	41
		% Tratamiento	93,1%	70,0%	83,7%
	Sí.	Recuento	2	6	8
		% Tratamiento	6,9%	30,0%	16,3%

Hipercorrección: esta complicación se presentó en 2 casos del grupo A (6,9%) y ningún caso del grupo B (0%), correspondiendo a un 4,1 % del total de pacientes (ver tabla 48).

TABLA 48. Tabla de contingencia de Hipercorrección a los 2 meses.

			Tratamiento		Total
			A	B	
Hipercorrección 2 meses	No.	Recuento	27	20	47
		% Tratamiento	93,1%	100,0%	95,9%
	Sí.	Recuento	2	0	2
		% Tratamiento	6,9%	0,0%	4,1%

Irregularidades cutáneas: esta complicación no se presentó en ningún caso del grupo A (0%) y en 2 casos del grupo B (10%), correspondiendo a un 4,1 % del total de pacientes (ver tabla 49).

TABLA 49. Tabla de contingencia de Irregularidades a los 2 meses.

			Tratamiento		Total
			A	B	
Irregularidad 2 meses	No.	Recuento	29	18	47
		% Tratamiento	100,0%	90,0%	95,9%
	Sí.	Recuento	0	2	2
		% Tratamiento	0,0%	10,0%	4,1%

Asimetría: esta complicación se presentó en 6 casos del grupo A (20,7%) y 7 casos del grupo B (35%), correspondiendo a un 26,5 % del total de pacientes (ver tabla 50).

TABLA 50. Tabla de contingencia de Asimetría a los 2 meses.

			Tratamiento		Total
			A	B	
Asimetría 2 meses	No.	Recuento	23	13	36
		% Tratamiento	79,3%	65,0%	73,5%
	Sí.	Recuento	6	7	13
		% Tratamiento	20,7%	35,0%	26,5%

## **Complicaciones observadas a los 12 meses postoperatorios**

Hipocorrección: esta complicación se presentó en 2 casos del grupo A (6,9%) y 6 casos del grupo B (30%), correspondiendo a un 16,3 % del total de pacientes (ver tabla 51).

TABLA 51. Tabla de contingencia de Hipocorrección a los 12 meses.

			Tratamiento		Total
			A	B	
Hipocorrección 12 meses	No.	Recuento	27	14	41
		% Tratamiento	93,1%	70,0%	83,7%
	Sí.	Recuento	2	6	8
		% Tratamiento	6,9%	30,0%	16,3%

Hipercorrección: esta complicación se presentó en 3 casos del grupo A (10,3%) y ningún caso del grupo B (0%), correspondiendo a un 6,1 % del total de pacientes (ver tabla 52).

TABLA 52. Tabla de contingencia de Hipercorrección a los 12 meses.

			Tratamiento		Total
			A	B	
Hipercorrección 12 meses	No.	Recuento	26	20	46
		% Tratamiento	89,7%	100,0%	93,9%
	Sí.	Recuento	3	0	3
		% Tratamiento	10,3%	0%	6,1%

Irregularidades cutáneas: esta complicación se presentó en 1 caso del grupo A (3,4%) y en 2 casos del grupo B (10%), correspondiendo a un 6,1 % del total de pacientes (ver tabla 53).

TABLA 53. Tabla de contingencia de Irregularidades a los 12 meses.

		Tratamiento		Total	
		A	B		
Irregularidad 12 meses	No.	Recuento	28	18	46
		% Tratamiento	96,6%	90,0%	93,9%
	Sí.	Recuento	1	2	3
		% Tratamiento	3,4%	10,0%	6,1%

Asimetría: esta complicación se presentó en 6 casos del grupo A (20,7%) y 5 casos del grupo B (25%), correspondiendo a un 22,4 % del total de pacientes (ver tabla 54).

TABLA 54. Tabla de contingencia de Asimetría a los 12 meses.

		Tratamiento		Total	
		A	B		
Asimetría 12 meses	No.	Recuento	23	15	38
		% Tratamiento	79,3%	75,0%	77,6%
	Sí.	Recuento	6	5	11
		% Tratamiento	20,7%	25,0%	22,4%



## **7. DISCUSIÓN**



## **7.1. ACERCA DE LA METODOLOGÍA EMPLEADA.**

### **7.1.1. TAMAÑO MUESTRAL**

Inicialmente el ensayo clínico se diseñó con la intención de tratar 60 pacientes, pero debido a que se establecieron unos plazos de trabajo por tratarse de una beca FIS, no pudimos incluir 60 pacientes al final de los 6 meses destinados a la selección de los casos. De los pacientes excluidos para participar, la causa más frecuente de exclusión fue la falta de grasa en áreas donantes. Esto es una de las desventajas de esta técnica, que sólo es aplicable a una parte de los pacientes con atrofia facial, porque los que no poseen áreas donantes de grasa no pueden beneficiarse de este tratamiento. Otras de las principales causas de exclusión de los pacientes para este estudio fue el tratamiento previo con materiales sintéticos en el área facial. Esto distorsionaría la evaluación del grado de atrofia basal, los resultados obtenidos con la lipoinyección, y aumentaría el riesgo de complicaciones relacionadas con la contaminación de los materiales implantados previamente.

Los 49 pacientes estudiados representan un número similar o superior a la muestra de pacientes de los pocos estudios existentes hasta el momento sobre tratamiento de atrofia facial. En todos los estudios con infiltración de TA autólogo publicados encontramos que el número de pacientes tratados es más bajo que en el nuestro salvo en el trabajo de Fontdevila que cuenta con 50 pacientes<sup>132</sup> (ver tabla 55).

TABLA 55. ESTUDIOS CON TEJIDO ADIPOSEO AUTÓLOGO.

AUTORES	NÚMERO DE PACIENTES
Levan y col. <sup>133</sup>	15
Cayé y col. <sup>134</sup>	29
Serra y Fontdevila <sup>79</sup>	38
Guaraldi y col. <sup>135</sup>	41
Guaraldi y col. <sup>136</sup>	24
Burnouf y col. <sup>137</sup>	33
Fontdevila <sup>132</sup>	50

### 7.1.2. TÉCNICA QUIRÚRGICA

#### **Marcaje.**

Es muy importante realizar el marcaje que delimita el área del defecto antes de la intervención, puesto que una vez iniciemos la infiltración anestésica, el edema provocará distorsiones de la zona.

El marcaje debe realizarse con el paciente en bipedestación, puesto que en decúbito supino, puede infraestimarse el defecto, y alterarse los límites del área atrófica.

El paciente debe estar con sus gestos faciales en reposo, es decir, sin sonreír. Algún autor como Jones<sup>138</sup> prefiere delimitar el área con el paciente sonriendo, porque al sonreír aumenta el volumen en esta zona, y de este modo se evitan hipercorrecciones. Aunque esto es cierto, resulta incómodo, hay más riesgo de un marcaje asimétrico, y los pliegues cutáneos que se forman pueden distorsionar las marcas de rotulador. Igualmente, antes

del marcaje en reposo, es muy útil hacer que el paciente sonría para valorar el cambio y tenerlo en cuenta a la hora de elegir el volumen a infiltrar (ver figura 59).



Fig 59. Paciente con atrofia facial, sin sonreír a la izquierda y sonriendo a la derecha

### **Localización de la infiltración.**

La infiltración del TA se realiza en un plano subcutáneo por varios motivos:

- El plano subcutáneo es el plano donde se encuentra en condiciones normales el TA y es el plano donde se presenta el defecto propio de la lipoatrofia facial por antirretrovirales.
- El plano subcutáneo permite una reconstrucción anatómica del defecto, rellenando con TA la zona con atrofia de TA, de ahí que los resultados sean más naturales. En el

caso de relleno con materiales sintéticos como el ácido hialurónico, ácido poliláctico, polimetilmetacrilato o hidroxiapatita cálcica, la infiltración se realiza a nivel de la dermis profunda. Por ello, los resultados no son tan naturales ni parecidos a la normalidad como los que proporcionan aquellos que se localizan en posición subcutánea, que es donde se encuentra ubicado el defecto de volumen, tal y como comentan Gooderham y Solish<sup>139</sup> en su trabajo sobre el uso del ácido hialurónico en AF. De hecho, en las mediciones ecográficas realizadas en el estudio de infiltración de ácido poliláctico de Armand y col.<sup>140</sup> incluso se observa un leve descenso no significativo del grosor de TA en la zona infiltrada junto a un incremento del grosor dérmico. Este aumento de grosor dérmico condiciona que la zona tratada se comporte como una lámina indurada de piel, que si bien consigue disimular los rasgos más estigmatizantes de la LA, no aporta la suficiente naturalidad al resultado.

- Una infiltración en planos más profundos aumenta el riesgo de lesión de estructuras nobles y el traumatismo tisular.

- Una infiltración en plano intramuscular como han descrito otros autores, puede verse afectada por los movimientos de la musculatura facial, que podrían desplazar el injerto de TA y favorecer la aparición de nódulos<sup>141</sup>. Sin embargo, Coleman<sup>71,72</sup> y otros autores<sup>142-144</sup> indican que la infiltración en múltiples planos mejora la vascularización de los injertos. Pero existen evidencias basadas en valoraciones objetivas como cortes histológicos<sup>145</sup> que han destacado la inviabilidad de los injertos de TA implantados en el músculo. El propio Coleman ha entrado en contradicción con sus teorías al afirmar que la infiltración muscular no es válida en la zona del labio porque los resultados no son satisfactorios dada su mayor reabsorción<sup>146</sup>.

A pesar de que la atrofia facial afecta a toda el área facial, la infiltración se realiza en el área de hundimientos centofaciales y de sienes porque son las áreas de verdadera repercusión estética.

### **Infiltración tumescente de la zona donante.**

Levan *et al.*<sup>133</sup> y Caye *et al.*<sup>134</sup> utilizaron el mismo protocolo y material (centrifugación a 3.000 rpm durante 3 minutos, cánulas de obtención de calibres y características similares) pero Caye *et al.* no infiltraron solución tumescente en la zona donante pues creían que podía lesionar el TA a implantar, mientras que Levan *y col.*, Guaraldi *y col.*<sup>136</sup> y Serra y Fontdevila<sup>79</sup> sí la utilizan.

Respecto a la preconizada técnica de Coleman<sup>72</sup> en la que la tumescencia se realiza con solución de Ringer lactado, nosotros utilizamos infiltración con suero fisiológico, tal y como describió Klein<sup>66-68</sup>, dado que no existen referencias al respecto de la diferencia de viabilidad del TA obtenido con una u otra solución de infiltración. En cambio la técnica de Klein es de uso generalizado y su seguridad ha sido demostrada en numerosos estudios.

### **Área donante del injerto de TA.**

Como ya se detalló en el apartado 5.7.3., existen ciertas preferencias a la hora de seleccionar el área donante de TA en función de la presencia o no de acúmulos de TA patológicos, de la posición del paciente en quirófano, del volumen de TA necesario, del género del paciente y de los signos que son más estigmatizantes en el Síndrome de Lipo-distrofia, como puede ser la giba cérvico-dorsal (ver tabla 1).

Por lo que respecta a la proporción de disponibilidad de TA en estas localizaciones, en un estudio realizado en nuestro ámbito en aquellos pacientes que habían consultado al Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Clínic para tratamiento de la LA se observó que, de 137 pacientes visitados desde el año 2001 hasta febrero del 2004, 81 pacientes (59,1 %) presentaban algún acúmulo anómalo de grasa en alguna zona del cuerpo<sup>39</sup>. La distribución por zonas fue de 59 casos (43 %) en región cervicodorsal (también conocida como “giba”), 63 (46 %) en región torácica posterior o espalda, 42 casos (30,6%) en la región cervicomentoniana o papada, 32 varones (23,3 % del total de pacientes) presentaron ginecomastia, 27 mujeres (19,7 % del total de pacientes) hipertrofia mamaria, 76 casos (55,5 %) aumento del perímetro abdominal y 1 caso (0,7 %) en pubis, aunque esta última zona podría estar infravalorada por tratarse de una localización habitualmente oculta a la exploración a menos que el paciente lo indique.

Por lo tanto, en más de un 50% de los pacientes es posible encontrar una zona donante de la que obtener el TA<sup>147</sup>.

No hemos observado ninguna diferencia en cuanto a la mejoría clínica ni en cuanto a la reabsorción de la grasa en función de la zona donante de TA, por lo que no podemos afirmar que existan zonas de obtención de TA mejores o peores, sino que la elección varía en función de cada caso clínico. Aunque existe un estudio de Almeida *et al.*<sup>52</sup> en el que comparan el rendimiento en células de la fracción estromal vascular del tejido adiposo concluyendo que es mejor el rendimiento cuando el TA se obtiene del tronco que de las extremidades inferiores, en nuestro trabajo las extremidades inferiores nunca fueron áreas donantes porque en los pacientes lipodistróficos existe una atrofia grasa periférica.

### **Procesamiento del TA.**

Existen algunos autores que realizan algunas maniobras de enriquecimiento del TA durante el procesamiento del mismo (como la insulinización, o la criopreservación). No existe suficiente evidencia científica de que estas maniobras sean realmente útiles para mejorar la supervivencia y la integración de los adipocitos implantados. De ahí que su aceptación haya sido baja dentro de la comunidad científica.

En nuestro trabajo, el procesamiento del TA se limita a la centrifugación a 3000 r.p.m. durante 3 minutos, igual que en los trabajos de Coleman. Se trata de un sistema que mantiene la esterilidad de los injertos. Además, no implica pérdidas de volumen de material como sucede con los sistemas de filtrado o absorbentes, en los que el TA se adhiere a los sistemas y se pierde parte del TA obtenido. Asimismo, existe menor riesgo de contagio de VIH por accidente biológico porque es un sistema cerrado, y es un método de procesamiento rápido y sencillo.

### **Volumen de TA infiltrado**

El volumen de TA necesario para cada lado de la cara es una estimación subjetiva basada en la experiencia clínica del cirujano. No está protocolizado ni estandarizado porque no existen métodos exactos que lo puedan definir. Es aquí donde juega un papel importante la visión tridimensional y artística del cirujano plástico, familiarizado con el arte de dar forma y con la anatomía de la región. Obviamente, existe una curva de aprendizaje.

Debemos infiltrar el volumen necesario para conseguir una **normocorrección**. Nosotros nunca realizamos una hipercorrección del defecto aunque posteriormente pueda existir

una potencial reabsorción parcial del TA implantado. Siempre es preferible una hipocorrección que una hipercorrección, puesto que es mucho más sencillo realizar una nueva infiltración que eliminar el exceso de TA.

En el grupo A el volumen bilateral infiltrado medio fue de 22,5 cc (desv.típica= 6,1; rango= 10-36 cc). En el grupo B el volumen infiltrado medio fue de 17,1 cc (desv.típica=4,7; rango= 10-29,2 cc).

En el trabajo de Fontdevila publicado en 2007<sup>132</sup> el volumen bilateral medio infiltrado fue de 32,72 cc. El mismo equipo de trabajo ha visto una reducción de los volúmenes medios infiltrados en este estudio, posiblemente por la adquisición de mayor experiencia y mejores resultados en cuanto a la integración del TA implantado.

Empleando TA, Caye *et al.*<sup>134</sup> utilizaron 9.4 cc de media por cada lado, 18.8 cc bilateral, Burnouf *et al.*<sup>137</sup> emplearon una media de 21.6 cc entre los dos lados de la cara. Son volúmenes similares a los de nuestro trabajo. Existen pocos trabajos que documenten los volúmenes de TA empleados.

El volumen infiltrado en el grupo A (sólo grasa) es superior al del grupo B (grasa y PRP). Esto puede deberse a que el volumen extra que aporta el PRP en la jeringa no es un volumen real de relleno del defecto pero sí es un volumen que se infiltra en el momento de la intervención. Este volumen extra desaparecerá puesto que el PRP se emplea como potenciador del TA con la intención de que mejore la integración del TA, pero posteriormente se reabsorbe. Como el cálculo del volumen infiltrado es subjetivo y depende de la experiencia del cirujano, el PRP puede distorsionar este cálculo provocando un efecto de falsa corrección del defecto intraoperatoriamente, que conduce al cirujano a emplear un volumen de TA menor del necesario. Este punto se discutirá más adelante.

Tal y como era esperable, los volúmenes de TA utilizados para la corrección de la atrofia facial se correlacionaron significativamente con el grado de afectación, precisando volúmenes superiores de TA los pacientes con mayor atrofia.

## **7.2. ACERCA DE LA EVOLUCIÓN VOLUMÉTRICA DE LOS INJERTOS POR TC.**

### **Elección del método objetivo de evaluación volumétrica de los injertos de TA.**

Inicialmente se valoró con el radiólogo cuál sería el mejor método de evaluación de los volúmenes de TA injertados en el área facial. Se descartó utilizar la ecografía por ser un método operador-dependiente y menos fiable. La Resonancia Magnética es de elección para evaluar partes blandas pero provoca una distorsión volumétrica que en pequeños volúmenes como es el área facial puede sesgar las mediciones de volúmenes reales, es costosa y no se puede emplear en pacientes con marcapasos, cuerpos extraños, o claustrofóbicos.

Por ello se eligió la TC, que es un método preciso, fiable, reproducible y sencillo, que permitía evaluar adecuadamente estos volúmenes y hacer cálculos de áreas determinadas. Su único inconveniente es la radiación, aunque la exploración se limitaba a un área reducida, por debajo del globo ocular.

### **Tiempo de control de la evolución de los pacientes tratados.**

Puesto que la experiencia muestra que los buenos resultados, los estudios histopatológicos favorables y la ausencia de complicaciones a corto y medio plazo pueden no ser indicativos de la seguridad de un procedimiento a largo plazo, el tiempo de control deseable para cualquier estudio sobre el implante de tejidos o materiales debería prolongarse a varios años<sup>148</sup>. Sin embargo, tras nuestra larga experiencia en

lipoinyección<sup>78,79,99,100,149</sup> consideramos que los 12 meses de control de nuestros pacientes era un tiempo suficiente. En nuestros estudios previos los resultados obtenidos con injertos de TA para lipoatrofia facial no mostraron en su conjunto ninguna tendencia en el tiempo a la variación en el grado de corrección de la AF o al incremento en la incidencia de las complicaciones<sup>79,132</sup>.

En la mayoría de estudios sobre injertos de TA los tiempos de control son inferiores a un año (ver tabla 56).

TABLA 56. TIEMPOS DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES TRATADOS DE LA ATROFIA FACIAL CON INJERTOS DE TEJIDO ADIPOSO EN DISTINTOS TRABAJOS.

AUTORES	TIEMPO DE SEGUIMIENTO (MESES)
Levan <i>et al.</i> <sup>133</sup>	6
Cayé <i>et al.</i> <sup>134</sup>	6
Serra y Fontdevila <sup>79</sup>	6
Guaraldi <i>et al.</i> <sup>135</sup>	17,5
Guaraldi <i>et al.</i> <sup>136</sup>	6
Burnouf <i>et al.</i> <sup>137</sup>	12
Fontdevila <sup>132</sup>	12

### **Diferencias de volumen:**

En este ensayo clínico hemos podido evidenciar que los injertos de TA autólogo implantados en el área receptora perduran a los 12 meses, lo que corrobora nuestra hipótesis principal de trabajo. Esto se demuestra de forma objetiva mediante las mediciones por TC de volumen facial en el momento basal, a los 2 y a los 12 meses. Se objetivó una ganancia de volumen facial tanto a los 2 meses (2,82 cc) como a los 12 meses (3,44 cc). Uno de los resultados observados más interesantes fue la ganancia de volumen que existió entre los 2 y los 12 meses postratamiento (0,62 cc). Es decir, no sólo se mantiene el TA implantado sino que además aumenta. Esta ganancia de volumen se objetivó en ambos grupos de tratamiento.

Los resultados del estudio por TC nos permiten esclarecer ciertos mitos en torno a los injertos de TA:

- **1º Mito: “La grasa se reabsorbe”**

En nuestro estudio se produjo en el 100% de los casos una permanencia del TA injertado. Es más, existe una ganancia de TA entre los 2 y los 12 meses de control. Esta mejora de volumen facial es significativa y además duradera.

No hay ningún estudio previo en el que se hayan realizado estas mediciones de forma objetiva como es el caso de este trabajo. Aunque nuestro grupo de trabajo ya tenía buena experiencia con los injertos de TA tanto en la corrección de la atrofia facial como en su permanencia, hasta este estudio no se había evidenciado mediante mediciones tan objetivas como es la TC.

Este trabajo viene, por fin, a demostrar que las afirmaciones de algunos autores detractores de los injertos de TA no tienen una base científica. Algunos autores argumentan que el TA infiltrado se reabsorbe porque la lipoatrofia en estos pacientes es un fenómeno activo y creen que el TA implantado correrá el mismo destino, aunque no hay una base teórica que justifique estos razonamientos<sup>139,150-154</sup>. Los que critican el empleo de TA argumentando que se reabsorbe, entran muchas veces en propia contradicción respecto al comportamiento de los injertos de TA, como es el caso de Moyle<sup>151</sup>, que no refiere experiencia personal con los injertos de TA pero dice que se reabsorben en 6 meses y a la vez comenta que presentan como complicación un aspecto abollonado. Si se reabsorbe totalmente, entonces no es posible que haya nodulaciones.

El TA no sólo no se reabsorbe sino que mejora en volumen entre los controles a los 2 y 12 meses. Esto se podría explicar por la Teoría de Peer<sup>62</sup> que sostiene que los injertos de

TA experimentan una pérdida inicial de volumen en el proceso de integración en el tejido receptor con una posterior recuperación del mismo.

La teoría de Peer fue la pionera de trabajos más detallados como los estudios de Tholpady del 2005<sup>55</sup> y del 2006<sup>155</sup> que demuestran la plasticidad celular de los adipocitos humanos. Parece probable que los adipocitos maduros obtenidos por liposucción desempeñen un rol en el prendimiento de los injertos de TA. En lugar de ser fagocitados por los histiocitos del hospedador, algunos adipocitos maduros del injerto pueden diferenciarse a células similares a fibroblastos (libres de grasa) bajo condiciones de isquemia asociadas a la transferencia del injerto de TA. Este proceso se denomina dediferenciación o deplección lipídica. Cuando los adipocitos maduros, llenos de lípidos, se transforman en células libres de lípidos, similares a fibroblastos, ante determinadas condiciones del entorno, ya son células capaces de proliferar. Y posteriormente, reacumular gotas de lípidos en su citoplasma y rediferenciarse a adipocitos maduros. Ello permite a los preadipocitos o células de morfología fibroblástica soportar mejor que los adipocitos maduros las condiciones de isquemia del injerto de TA. De ahí, que en una fase inicial el volumen objetivado por TC sea menor que a los 12 meses. Es decir, cuando los adipocitos que se habían depleccionado a los 2 meses vuelven a rediferenciarse y repleccionarse a los 12 meses, aumenta el volumen de TA. Sabemos que el TA es el tejido que posee mayor porcentaje de *stem cells* adultas, pero aún se necesitan más estudios para determinar el papel que desempeñan las *stem cells* derivadas de adipocitos y los preadipocitos en la regeneración tisular tras ser trasplantados a un lecho receptor.

Esto confirma nuestra idea de que no debe realizarse una hipercorrección del defecto para prevenir la potencial reabsorción de una parte del volumen de TA (ver fig. 60).

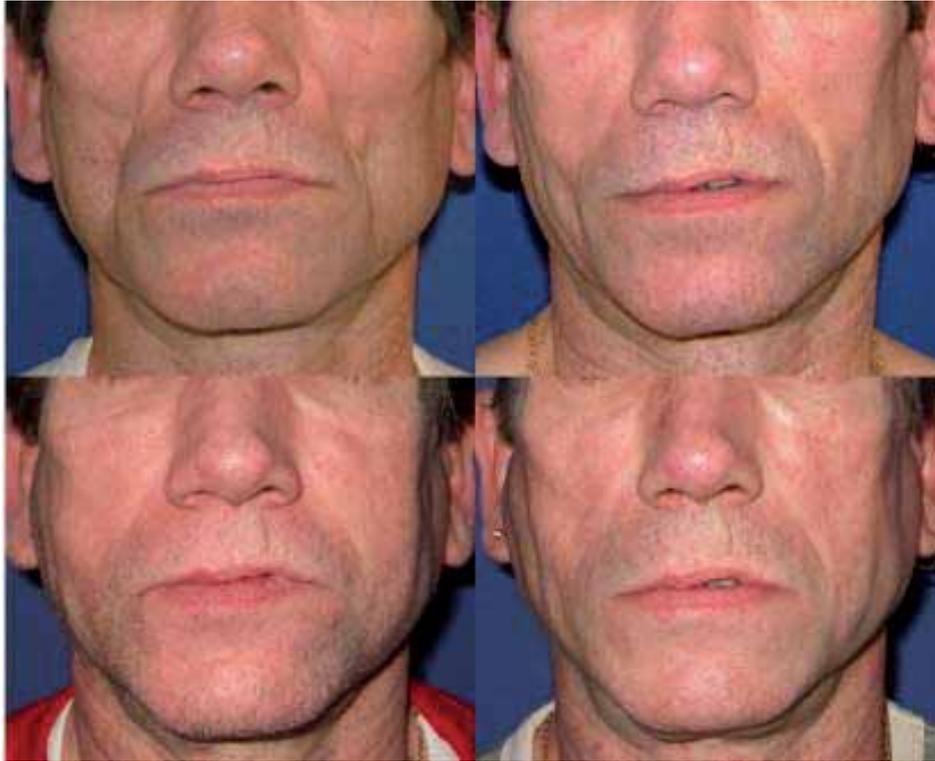


Fig. 60. Paciente de 45 años con un grado 3 de atrofia facial (arriba izquierda). Se trató con 13 cc de TA en el lado derecho y 12 cc en el izquierdo. A los 2 meses presentaba una corrección adecuada (arriba derecha). 20 meses después del tratamiento, hubo una mejoría de la zona tratada sin inyecciones adicionales (abajo izquierda). 2 años después, perdió 10 kg de peso tras una cirugía por sangrado esofágico (abajo derecha) y se redujo el volumen de TA facial, siendo la corrección adecuada si la comparamos con el estado basal. Estas imágenes muestran como el TA injertado se comporta igual que el TA del área donante, aumentando o disminuyendo de volumen cuando el paciente gana o pierde peso respectivamente.

Y esto justifica la existencia de algunos casos de hipercorrección o el denominado “Síndrome del hámster”<sup>135,149</sup>. En este síndrome, pacientes tratados por lipoatrofia con injertos de TA que presentan un aspecto normocorregido inicialmente tras el tratamiento, evolucionan hacia una hipertrofia de la grasa que les da este característico aspecto de hámster (ver fig. 61). Se trata de un problema de difícil solución puesto que en nuestra experiencia, la liposucción y la resección del exceso de TA de forma abierta por abordaje de ritidectomía no da unos buenos resultados. En un trabajo de Fontdevila y Serra-Renom sobre los factores relacionados con esta complicación, se observó una relación entre el Síndrome del hámster y el mayor peso del paciente y el mayor volumen de TA

infiltrado<sup>156</sup>. Para prevenir esta complicación es importante limitar el volumen de TA infiltrado y hacerlo en pacientes con su peso estable.

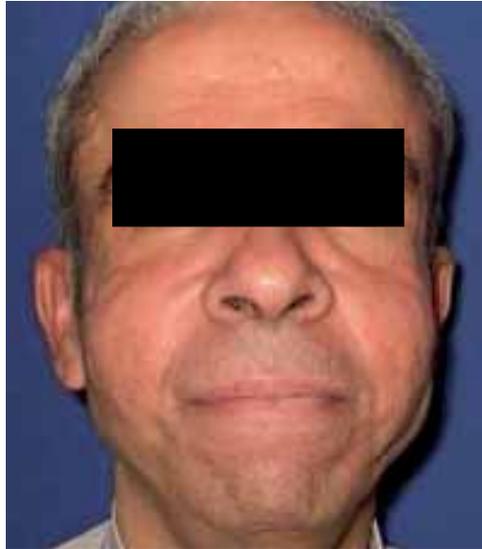


Fig. 61. Paciente de 47 años con Síndrome del hámster tras el tratamiento.

En ponencias y comunicaciones de congresos, foros de debate entre cirujanos plásticos, o simplemente intercambiando opiniones sobre la experiencia personal, existen muchos profesionales que refieren reabsorción del TA en sus pacientes y acostumbran a establecer porcentajes de reabsorción variables (generalmente oscilando entre un 20 y un 50 %). Estos porcentajes de reabsorción son estimados de una forma absolutamente subjetiva puesto que hasta este trabajo no se habían realizado mediciones objetivas en humanos.

Probablemente sí que es cierto que en sus manos existe una reabsorción del TA pero lo que no es riguroso es determinar porcentajes de reabsorción. La causa de esta posible reabsorción en manos de algunos autores pudiera ser una técnica no depurada, en la que se depositan acúmulos grandes de TA que no pueden ser revascularizados adecuadamente y se necrosan. De ahí que insistamos tanto en la importancia de una infiltración

en pequeñas gotas de TA y en abanico. Esto conlleva más tiempo y mayor paciencia a la hora de realizar el procedimiento, requisitos fundamentales que no siempre se cumplen.

- **2º Mito: “ Los injertos de TA volumizan a expensas de una fibrosis residual”**

Otra de las cuestiones que han quedado esclarecidas en este estudio es la cuestión de si los injertos de TA volumizan por el propio TA o por efecto de una fibrosis residual tras la reabsorción del TA como planteó el Comité de Nuevos Procedimientos de la American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons<sup>157</sup> y otros autores<sup>158</sup>.

En este trabajo, las imágenes de la TC muestran claramente que la ganancia de volumen es a expensas de TA y no de fibrosis, cuyas densidades por TC son significativamente distintas.

- **3º Mito: “ La lipoatrofia facial por antirretrovirales es por atrofia de la bolsa de Bichat”**

En lo que respecta al tejido adiposo de la bolsa de Bichat, cabe destacar que en los estudios por TC se midió también el área de TA de Bichat y se observó que la atrofia de TA facial no es a expensas de la bolsa de Bichat sino del TA subcutáneo (ver gráfica 11).

Este trabajo viene a confirmar los resultados de otro estudio del mismo grupo de trabajo del 2003 con menor número de pacientes<sup>159</sup>.

### **7.3. ACERCA DE LA EVOLUCIÓN DEL GRADO DE ATROFIA FACIAL Y SU RELACIÓN CON EL VOLUMEN POR TC.**

En el momento basal, del total de 49 pacientes, 7 pacientes (14,3%) tenían una atrofia facial grado I, 29 pacientes un grado II (59,2%), y 13 pacientes (26,5%) un grado III.

Tanto a los 2 como a los 12 meses del tratamiento quirúrgico, del total de 49 pacientes, 41 pacientes (83,7%) presentaban un grado 0, y 8 pacientes (16,3%) presentaban un grado I. Valorando estos resultados, podemos observar que en todos los casos hubo mejoría significativa del grado de atrofia. Ningún paciente se mantuvo en el grado de partida ni empeoró. El resultado fue muy satisfactorio porque el 83,7% de los pacientes consiguió un grado 0 (normal). La mejoría del grado se mantuvo en el tiempo puesto que no se observan modificaciones del grado entre los 2 y 12 meses post-tratamiento.

Esto confirma que el tratamiento produce una mejoría clínica del grado de atrofia facial que perdura en el tiempo.

#### Relación entre la mejoría del grado de atrofia y la ganancia de volumen de TA por TC:

Puesto que 5 pacientes no realizaron los controles por TC pero sí los controles clínicos del grado de atrofia, el grado de atrofia se ha referido a 49 pacientes y la relación grado-volumen por TC se refiere a 44 pacientes.

Del total de 44 pacientes válidos, 7 pacientes presentaban un grado basal de atrofia facial I, 25 pacientes presentaban un grado II y 12 pacientes un grado III.

De los 5 pacientes que no realizaron los controles por TC, 4 pacientes presentaban un grado II y un paciente presentaba un grado III. Podemos afirmar que del total de pacientes con grado II al inicio del estudio, un 86,2% realizaron los controles por TC y un 13,8% no, y que del total de pacientes con grado III al inicio del estudio, un 92,3% rea-

*Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.*

lizaron los controles por TC y un 7,7% no. Aunque el seguimiento del estudio fue bueno en general, vemos que hubo un mayor seguimiento del estudio en los pacientes con grado III que los de grado II, quizás por estar más concienciados de su problema y más implicados en su tratamiento y seguimiento debido a la mayor severidad de la atrofia. No hubo ningún caso perdido entre los pacientes con grado I pero hay que tener en cuenta que este grupo era reducido (sólo 7 pacientes).

El volumen medio de TA basal, medido por TC en el área estudiada, fue de 5,62 cc para los pacientes de grado I, de 4,29 cc para los pacientes de grado II y de 2,8 cc para los pacientes de grado III. Vemos por lo tanto, que existe una equivalencia entre el menor grado de atrofia y el mayor volumen basal de TA, como era esperable.

Tanto a los 2 como a los 12 meses postoperatorios, del total de 44 pacientes válidos, 38 pacientes presentaban un grado de atrofia facial 0, y 6 pacientes presentaban un grado I. Ningún paciente se encontraba en grado II o III tras el tratamiento.

De los 5 pacientes que no realizaron los controles por TC pero sí los controles clínicos, 3 pacientes presentaban un grado 0 y 2 pacientes presentaban un grado I tanto a los 2 como a los 12 meses postcirugía. Ningún paciente perdido presentaba un grado II o III tras el tratamiento.

El volumen medio de TA a los 2 meses, medido por TC en el área estudiada, fue de 7,23 cc para los pacientes de grado 0 y de 4,99 cc para los pacientes de grado I.

El volumen medio de TA a los 12 meses, medido por TC en el área estudiada, fue de 7,87 cc para los pacientes de grado 0 y de 5,49 cc para los pacientes de grado I.

Por tanto, observamos que el grado clínico se mantiene tanto a los 2 como a los 12 meses porque ningún paciente cambió de grado en este periodo de tiempo, pero sin embar-

go, sí existe un mayor volumen por TC a los 12 meses. Como ya se ha comentado anteriormente, esta ganancia puede explicarse por la Teoría de Peer, y aunque se demuestra por TC, no es lo suficientemente intensa como para modificar los grados clínicos de atrofia. Algo que por otra parte es favorable porque permite unos resultados más predecibles. Es decir, a los 2 meses de tratamiento podemos predecir que la mejoría de grado se mantendrá estable en el tiempo aunque puedan existir ciertas variaciones de volumen en los siguientes meses.

Podemos observar por lo tanto, que todos los pacientes mejoraron de grado tras la cirugía y que la mejoría del grado de atrofia tras el tratamiento se mantiene desde los 2 a los 12 meses.

Podemos observar que la mejoría del grado de atrofia facial tras el tratamiento, tanto a los 2 como a los 12 meses, se corresponde con un aumento del volumen de TA objetivado por TC.

Estos resultados son aplicables tanto a los pacientes del grupo A como del grupo B puesto que no se observaron diferencias entre ambos grupos.

#### **7.4. ACERCA DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS EN LA ATROFIA FACIAL.**

El uso del PRP en numerosos campos de la cirugía fue lo que nos impulsó a comparar las 2 estrategias de tratamiento en estos pacientes. Sin embargo, en nuestro estudio **no observamos diferencias entre ambos tratamientos en cuanto a la ganancia de volumen.**

Revisando la literatura vemos que en el campo de la Cirugía Plástica la mayor parte de los trabajos se centran en el uso del PRP como tratamiento de heridas y úlceras de evolución tórpida. Existen pocas publicaciones sobre el uso del PRP junto con los injertos de TA en humanos. Algunas de estas publicaciones son de Valeri Cervelli y colaboradores sobre pacientes afectados de Síndrome de Parry-Romberg<sup>160</sup> y en cirugía estética facial<sup>161</sup>. Refieren resultados favorables pero sólo muestran series cortas de casos clínicos y no establecen comparación con un grupo control. Además, las fotografías mostradas no presentan en mi opinión unos resultados adecuados. Así que podemos afirmar que nuestro trabajo es el único que realiza un ensayo clínico aleatorizado y con mediciones objetivas entre un grupo experimental y uno control.

Nuestros resultados coinciden con un trabajo experimental en ratón de Yong-Chen y colaboradores<sup>162</sup>. Yong-Chen comparó 2 grupos de ratones para evaluar el efecto del PRP en la supervivencia de los injertos de TA. Se les inyectó PRP y TA a un grupo y sólo TA a otro grupo. La inyección se realizó en la cabeza del ratón porque es una región sin apenas TA subcutáneo. El PRP fue obtenido mediante el dispositivo Medtronic® Magellan™ system. Después de 16 semanas realizaron biopsias de los injertos de TA para evaluar determinados parámetros (peso, volumen, necrosis, fibrosis, integridad celular, vascularización, presencia de vacuolas, inflamación) y observaron que no exis-

tían diferencias entre ambos grupos. Es un trabajo en ratón pero los resultados coinciden con los de nuestro estudio: el PRP no mejora la supervivencia de los injertos de TA.

La explicación de que nuestros resultados no sean favorables al uso combinado de TA y PRP merece ciertas consideraciones:

- En primer lugar, las expectativas creadas previamente a la consecución del estudio fueron debidas al auge del uso del PRP en muchos campos de la cirugía traumatológica, maxilofacial, odontológica o en el tratamiento de las heridas, pero estos éxitos en otros campos no tenían por qué implicar un éxito en la aplicación concreta en nuestro estudio.
- Como dice Barry Eppley en su revisión sobre la biología y las aplicaciones en Cirugía Plástica del PRP<sup>102</sup>, existen muchos trabajos sobre aplicaciones clínicas pero la mayoría son anecdóticos y muy pocos incluyen grupos control. Además, no existe consenso en cuanto a la preparación del PRP, lo que impide crear unas bases de aplicación estandarizada que puedan integrar toda la literatura al respecto.
- Como demostró Haynesworth, *in vitro*, existe una relación dosis-dependiente entre la concentración plaquetaria y la proliferación de *stem cells* mesenquimales adultas y de fibroblastos, y la formación de colágeno tipo I<sup>163</sup>. Liu *et al.* demostraron además que este efecto es pH-dependiente<sup>164</sup>. Kakudo *et al.* realizaron un estudio en el que evaluaron el efecto de distintas concentraciones de PRP activado sobre las *stem cells* derivadas del TA y los fibroblastos humanos, y observaron que la adición de determinadas concentraciones de PRP activado (5%) a estas células aumentaba la proliferación celular de las mismas, pero que, concentraciones mayores de los factores de crecimiento podían reducir la proliferación celular con respecto a los controles<sup>122</sup>. Podría ser que las concentraciones de

PRP utilizadas en este estudio no fueran las adecuadas para inducir la proliferación de las células precursoras de adipocitos y por este motivo no observáramos una mayor ganancia de volumen. Se requieren mayores estudios sobre estas concentraciones ideales.

- Quizás los niveles de factores de crecimiento sí estén realmente implicados en el proceso de regeneración adiposa y en la neovascularización, pero no sean suficientes o no perduren el tiempo suficiente para mejorar la supervivencia del TA. Sabemos que el PRP ejerce su efecto durante 5-10 días según trabajos como el de Pietrzak<sup>165</sup> o durante 2 semanas según los trabajos en regeneración ósea de Wiltfang<sup>166</sup>. Este periodo de tiempo puede ser demasiado corto para intensificar la supervivencia de los injertos de TA. Yuksel consiguió mejorar la supervivencia de los injertos de TA con la adición de insulina e IGF-1 mediante un sistema de microesferas de PLGA/PEG que permitía una liberación prolongada durante un mínimo de 28 días<sup>167</sup>.

- Podría ser que la secuencia en el tiempo de los requerimientos de los factores de crecimiento del TA no fuera la proporcionada por el PRP añadido. La secuencia de acción de los factores de crecimiento en la supervivencia del TA ha sido poco estudiada y es poco conocida. Aunque el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) está implicado en la supervivencia de los injertos de TA, se expresa sólo el 7º día postinyección<sup>168</sup>. Quizás en ese momento la concentración de factores de crecimiento liberados por el PRP se ha reducido y no es suficiente para mejorar la supervivencia del injerto de TA. Además, la angiogénesis en el tejido adiposo posee unas características especiales que pueden no ser aportadas por el PRP añadido. La angiogénesis incluye aspectos fundamentales como la ruptura de la membrana basal, la vasculogénesis, la remodelación angiogénica,

la estabilización del neovaso y la permeabilidad vascular<sup>169</sup>. Concretamente, la creación de una neo-red vascular requiere de una secuencia de eventos que incluye la liberación de proteasas desde las células endoteliales activadas, con la consecuente degradación de la membrana basal vascular, migración de las células endoteliales al espacio intersticial, proliferación celular endotelial y diferenciación a vasos maduros. La inyección de PRP podría no ser suficiente para iniciar esta cascada de eventos, y por lo tanto, no mejorar la integración del injerto de TA.

- Otra posibilidad es que los factores de crecimiento del PRP no estén implicados en el ciclo de regeneración adiposa. Los factores de crecimiento que sí han sido estudiados y confirmados como factores implicados en la supervivencia del TA incluyen el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), la insulina y el factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1). En un trabajo de Eppley, se observó que el PRP no posee concentraciones aumentadas de IGF-1<sup>101</sup>. Por lo tanto, podemos pensar que los factores de crecimiento presentes en el PRP no tienen un papel crítico en la supervivencia del injerto de TA.

- Actualmente existen numerosos laboratorios (como Biomet<sup>®</sup>, Bioser<sup>®</sup>, PCCS<sup>™</sup> system, Anitua Platelet-Rich-in-Growth Factor Kit) con dispositivos que obtienen un PRP con mayores concentraciones de factores de crecimiento plaquetar que los que se obtienen por la técnica clásica de centrifugación y pipeteado manual (la empleada en este estudio). Podría ser que con estos dispositivos se obtuvieran mejores resultados. Existen también numerosos intereses comerciales detrás. Incluso existen diferencias en la obtención de los factores de crecimiento plaquetares según el dispositivo utilizado, como muestra el trabajo de Everts *et al.*<sup>170</sup>. El estudio de Everts compara 3 dispositivos in

vitro: el *Gravitational Platelet Sequestration Systeme* (GPS- Biomet Co, Warsaw, IN, USA), el *Electa Cell-Separatore* (CS- Sorin Group, Mirandola, Italy) y el *Autologous Growth Factor Filtere* (AGF- Interpore Crossw, Irvine CA, USA). La comparativa mostró discrepancias entre los 3 dispositivos tanto en la calidad del método de preparación del PRP como en la cantidad de factores de crecimiento plaquetares liberados tras la activación con trombina. De ello deducimos que se necesitan más estudios para determinar la eficacia real del PRP.

- Otra posibilidad es que los resultados del tratamiento de la lipoatrofia facial con injertos de TA son ya de por sí tan favorables, que no pueden mejorar mucho más con la adición del PRP. Probablemente, el papel que desempeñan las *stem cells* derivadas de adipocitos presentes en el TA sea fundamental para el éxito de la técnica, y no requieran la adición de los factores de crecimiento plaquetares para estimularse.

- Podría ser que el PRP debiera situarse en la superficie del injerto de TA para favorecer la angiogénesis de los tejidos adyacentes, en lugar de mezclarlo con los injertos de TA. Karacal *et al.* demostraron que la supervivencia de los injertos de TA inguinales en ratón mejoraba si se añadía pegamento biológico de fibrina a la superficie del injerto una vez creado el bolsillo quirúrgico inguinal<sup>171</sup>. Sin embargo, en la práctica quirúrgica es muy difícil poder añadir el PRP a la superficie del injerto de TA porque se aplica mediante inyección en el área receptora, por lo que lo más práctico es mezclar el PRP con el TA que se va a implantar.

- Hay que tener en cuenta que en ningún caso el objetivo de la adición del PRP era el de volumizar a expensas del gel formado con PRP, sino el de actuar como

potenciador de la integración del TA. La ganancia de volumen siempre iba a ser a expensas del TA, pero la hipótesis inicial pretendía comparar el prendimiento de ese TA en cada grupo de tratamiento A o B.

**Los márgenes de equivalencia se establecieron de forma arbitraria:**

Nuestra hipótesis en esta evaluación cuantitativa por TC (VolTC1\_0 o diferencia de volumen a los 2 meses, y VolTC2\_0 o diferencia de volumen a los 12 meses) era que el tratamiento B era tan efectivo o equivalente en la ganancia bilateral de volumen como el tratamiento de referencia A. Respecto a si plantear un estudio de superioridad o un estudio de equivalencia, aunque a priori resulte más atractivo plantearlo de superioridad, como no existían estudios previos, nos pareció más adecuado plantearlo de equivalencia.

Los márgenes de equivalencia para la ganancia de volumen valorada por TC entre ambos tratamientos no fue posible establecerlos en base a estudios previos porque se trata de un ensayo exploratorio. Los estudios previos basados en una clasificación clínica validada del grado de atrofia ya habían demostrado una clara mejoría con el tratamiento con injertos de TA (tratamiento A). El margen de equivalencia para la mejoría en la ganancia de volumen tras 2 ó 12 meses post-tratamiento se estableció arbitrariamente en un 10% de la ganancia total de volumen en estos dos momentos del tiempo. Por lo tanto, esta hipótesis se aceptaba si el intervalo de confianza del 95% de la diferencia en la ganancia de volumen entre los 2 tratamientos en diferentes momentos del tiempo estaba entre un -10% y un 10% del efecto deseado.

Se demuestra que la diferencia de volumen entre el grupo B y el A en el análisis ajustado incluye el valor 0 y por lo tanto no es significativa. Sin embargo, en el análisis crudo aparecía una diferencia a favor del tratamiento convencional (tratamiento A). Esta dife-

rencia puede estar relacionada con el hecho de que los pacientes en el grupo control A han recibido mayor volumen de grasa (volumen de infiltración medio de 22,5 cc) que los del grupo experimental B (17,1 cc). Además, el mayor porcentaje de pacientes con simvastatina en el grupo control debido a una aleatorización insuficiente, también ha podido influir en esta diferencia cuando el análisis no es ajustado. No hemos encontrado en la literatura una explicación para el hecho de que el tratamiento con simvastatina actúe como factor de confusión ni una razón biológica que explique el efecto de la simvastatina sobre los depósitos de TA.

La explicación al hecho de que el volumen medio de TA infiltrado en el grupo A fue superior al del grupo B, puede deberse a que el PRP aportaba un volumen extra en la jeringa de infiltración del TA que podía distorsionar el resultado final, dando una falsa percepción de corrección del defecto a expensas de un volumen de PRP que posteriormente iba a reabsorberse, puesto que hemos de recordar que el PRP en sí no era un volumizador.

**Por lo tanto, vemos que basándonos en los resultados de este trabajo, no es necesario añadir PRP al TA que va a ser infiltrado, porque no mejora la ganancia de volumen de TA facial.**

## **7.5. ACERCA DE LAS COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO.**

Con respecto a las complicaciones nos interesaba ver diferencias entre ambos tratamientos, no demostrar equivalencias.

De todas las complicaciones evaluadas, sólo se presentaron las siguientes: hipocorrección, hipercorrección, asimetría, e irregularidades cutáneas (tabla 57).

TABLA 57. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS.

Complicaciones	2 meses		12 meses	
	Trat A (n=29)	Trat B (n=20)	Trat A (n=29)	Trat B (n=20)
Edema	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Equimosis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipocorrección	2 (6.9%)	6 (30.0%)	2 (6.9%)	6 (30.0%)
Hipercorrección	2 (6.9%)	0 (0)	3 (10.3%)	0 (0)
Nódulos	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Migración	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Irregularidad	0 (0)	2 (10.0%)	1 (3.4%)	2 (10.0%)
Incisión visible	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infección	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lesión estructs.	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Asimetría	6 (20.7%)	7 (35.0%)	6 (20.7%)	5 (25.0%)

Afortunadamente, las complicaciones presentadas son de morbilidad baja, a diferencia de otras más graves como la lesión de estructuras nobles o la infección que no aparecieron.

### **Hipocorrección:**

La hipocorrección es más frecuente en el grupo B tanto a los 2 como a los 12 meses. Esto va directamente ligado al hecho de que en el grupo B el volumen medio de infiltración de TA fue menor que en el grupo A. La explicación de este hecho puede ser que en el grupo B se infiltraba TA + PRP. El volumen adicional de PRP en la jeringa de infiltración podía actuar como un factor distorsionador del volumen a los ojos del cirujano.

Al inyectar ese volumen extra del PRP se conseguía una corrección de la atrofia en quirófano basada no sólo en el volumen de TA, que es el que realmente persiste. Es difícil para el cirujano intentar compensar el volumen de PRP en el mismo acto operatorio porque puede dar una impresión de hipercorrección que ha llevado a implantar menores volúmenes de TA en el grupo B.

Otra conclusión que se deduce de estos resultados es que el PRP no sólo no mejora la ganancia de volumen de TA por mejoría de su integración sino que además distorsiona el volumen que el cirujano ha de infiltrar y aumenta el riesgo de hipocorrección.

### **Hipercorrección:**

La hipercorrección es una complicación que sólo aparece en el grupo A. Esto parece directamente relacionado con los resultados observados para la hipocorrección. Es decir, puesto que el PRP actúa como un factor distorsionador a la baja del volumen de infiltración, era esperable que en el grupo B hubiera menos casos de hipercorrección. Y esto es exactamente lo que hemos observado.

Otro dato relevante es que hay un caso de hipercorrección a los 12 meses que no estaba hiper corregido a los 2 meses. Como ya se ha visto en este trabajo, existe una ganancia de volumen medio en el tiempo objetivada en las mediciones por TC y puede explicarse por la teoría de Peer. Sin embargo, en este caso no es una ganancia de volumen sin más, sino que se pasa de una normocorrección de la atrofia a una hipercorrección, es decir, de un resultado óptimo a un resultado inadecuado (ver fig. 62).

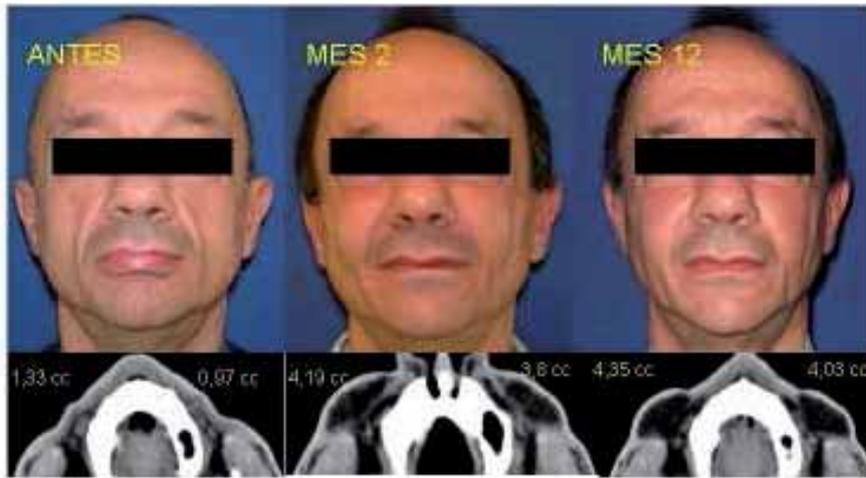


Fig. 62. Paciente de 48 años con un grado 2 de atrofia facial, que presenta una hipertrofia adiposa facial tras el tratamiento.

El extremo de la hipercorrección corresponde al ya comentado Síndrome del hámster, descrito por Guaraldi<sup>135</sup>. En este trabajo, de las tres hipercorrecciones observadas, un caso corresponde a este síndrome y se trataba de un varón. El Síndrome del hámster y las hipercorrecciones son muy difíciles de tratar. En el caso del Síndrome de hámster de este estudio, el paciente no fue sometido a ningún tratamiento extra porque nunca se mostró insatisfecho con su aspecto (ver fig. 63).



Fig. 63. Paciente de 47 años con un grado 3 de atrofia facial y con Síndrome del hámster. De izquierda a derecha: momento basal, a los 2 meses, 12 meses y 2 años postoperatorios. Puede observarse la hipertrofia progresiva del tejido adiposo a lo largo de los meses.

### Injertos de tejido adiposo autólogo en pacientes con lipoatrofia facial por VIH.

Nuestro grupo de trabajo, siguiendo la misma línea de investigación pero en otra serie de pacientes diferente a la de este estudio, ha realizado sin éxito diferentes tratamientos del Síndrome del hámster.

En una paciente, primero se realizó liposucción facial sin éxito. Posteriormente se le practicó un tratamiento con inyecciones locales de Lipostabyl<sup>®</sup>, una formulación a base de fosfatidilcolina, etanol y deoxicolate. La fosfatidilcolina se utiliza de forma endovenosa para la prevención de la embolia grasa en pacientes politraumáticos. El Lipostabyl<sup>®</sup> se ha utilizado de forma *out label* en mesoterapia cosmética como “quemagrasa” de los depósitos de grasa. En esta paciente se utilizó como uso compasivo autorizado por el Ministerio de Sanidad, pero no hubo mejoría.

En otra paciente se realizó sin éxito primero una liposucción y después el tratamiento con Lipostabyl<sup>®</sup>. Posteriormente, mediante un abordaje de ritidectomía se realizó un desgrasado subcutáneo con buenos resultados iniciales pero con nueva aparición de hipertrofia del TA en los siguientes meses post-ritidectomía. Finalmente se sometió a la paciente a un tratamiento con Lipoláser (Neodimio-YAG) y tampoco se observó mejoría.

### **Irregularidades cutáneas:**

Las irregularidades cutáneas a los 2 meses se presentaron en dos casos del grupo B y ninguno del grupo A. Estos dos casos eran mujeres delgadas. Parece lógico pensar que la piel en las mujeres es habitualmente más fina que en los hombres y son más propensas a que se evidencien las irregularidades. Además, en las mujeres delgadas, todavía es más visible una irregularidad cutánea. Quizás el hecho de pertenecer al grupo B también haya podido influir, por el posible efecto distorsionador del volumen que provoca el PRP, ya comentado anteriormente.

A los 12 meses, nos encontramos los dos casos anteriores y apareció un caso del grupo A que no presentaba irregularidades en el control de los 2 meses. Se trataba de un varón que presentó una pérdida ponderal. La pérdida de peso pudo ser la causa de que aparecieran estas irregularidades al año.

### **Asimetría:**

Cabe destacar que en el grupo B hay dos pacientes que a los 2 meses presentaban asimetría y que a los 12 meses ya no la presentaban. Se trataba de dos varones que sufrieron cambios ponderales, uno presentó una ganancia de peso y el otro una pérdida de peso. Ninguno de ellos presentaba asimetría previa al tratamiento. La variación ponderal puede ser la causa de la desaparición de la asimetría a los 12 meses.

La asimetría fue más frecuente en varones (10 casos de varones y 3 de mujeres a los 2 meses; 8 casos de varones y 3 de mujeres a los 12 meses). El porcentaje de asimetría previa al tratamiento es de un 24% del total de pacientes. También observamos que 5 pacientes con asimetría postoperatoria presentaban asimetría previa, es decir, un 38% de los pacientes con asimetría postoperatoria a los 2 meses y un 45% a los 12 meses. Parece que la asimetría previa es un factor predisponente a la asimetría postoperatoria.

Los porcentajes de asimetría son algo mayores en el grupo B, lo que vuelve a hacernos pensar que el PRP distorsiona la elección del volumen a inyectar.

## **7.6. ACERCA DE LA CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES LIPODISTRÓFICOS TRATADOS.**

Ahora que la infección por VIH se considera una enfermedad crónica, conseguir mejorar la calidad de vida de estos pacientes fue uno de los principales objetivos. La lipodistrofia es, en este momento, la complicación asociada al tratamiento antirretroviral que más preocupa a los pacientes, una vez superadas, gracias a los nuevos tratamientos antirretrovirales, las infecciones oportunistas que amenazaban la vida del paciente. Este problema no tan solo merma las relaciones sociales del individuo y su bienestar psíquico sino que además provoca el desánimo en quienes se encargan directamente del tratamiento farmacológico de estos pacientes, al encontrarse en muchas ocasiones en la difícil situación de prescribir una medicación que saben que puede provocar lipodistrofia y en consecuencia, disminuir la calidad de vida de estos pacientes (ansiedad, depresión, falta de autoestima, no adherencia al tratamiento).

El impacto negativo de la lipodistrofia afecta a numerosos ámbitos de la vida del paciente: las relaciones sociales, la autoestima, la forma de vestirse, la práctica de deportes, las actividades de la vida diaria y de ocio, o las relaciones sexuales.

En un estudio de Blanch *et al.*<sup>38</sup> sobre los factores asociados al impacto de la lipodistrofia en la calidad de vida de los pacientes infectados por VIH, se observó que la atrofia facial estaba presente en el 58% de los casos, y que la calidad de vida en los pacientes con lipodistrofia se veía influida por determinados factores. Las mujeres presentaban mayor impacto que los hombres en lo referente a las actividades de la vida diaria, la forma de vestir y la sexualidad. Los adictos a drogas por vía parenteral mostraban mayor afectación del trabajo y de la práctica de deportes. Los pacientes que sufrían efectos adversos de la medicación diferentes a la LD presentaban una menor calidad de vida en todos los aspectos. También observaron que los pacientes con lipoatrofia facial se mos-

traban más predispuestos a buscar una solución a sus cambios físicos que los que no presentaban cambios faciales. Probablemente esto sea debido a que la atrofia facial es más visible que otras alteraciones corporales provocadas por la LD y estos pacientes están más preocupados por la estigmatización que ello supone.

En nuestro estudio, el índice de calidad de vida (icvdtot) demuestra una mejoría media de 4,1 puntos (IC95%: 2,3 a 5,8) para toda la cohorte entre los 0 y 2 meses. A los 12 meses la mejoría media es de 4,9 puntos (IC95%: 3,3 a 6,6). No se aprecian diferencias significativas para las Escalas de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (hadA y hadD) entre los 0 a 2 ó 12 meses.

No aparecieron diferencias significativas entre los cambios en los índices de calidad de vida, hadA y hadD para los diferentes tiempos entre el grupo control A y el grupo experimental B.

Existe un decremento de la puntuación en el test de calidad de vida según la diferencia de resultados total de los pacientes, independientemente del grupo de asignación. Este resultado es significativo tanto a los 2 meses como a los 12 meses con respecto al momento basal. Este decremento significa una mejoría en la calidad de vida, por lo tanto, **existe una mejoría en la calidad de vida de estos pacientes a los 2 y a los 12 meses post-tratamiento con respecto al momento basal.**

Este trabajo demuestra que la inyección de grasa es un tratamiento que mejora su calidad de vida, reduciendo las secuelas psicológicas, sociales y de seguimiento del tratamiento. Es importante destacar que para considerar que este tratamiento es efectivo no deben valorarse únicamente mediciones objetivas de aumento de grosor de la grasa facial y perdurabilidad de la misma por TC, o mejoría estética valorada por observadores

diferentes al propio paciente, sino que debe valorarse la repercusión psicológica sobre el paciente. De nada serviría un tratamiento que fuera ideal para los médicos y no fuera valorado positivamente por los enfermos. La inyección de grasa se muestra como un tratamiento ideal en este aspecto. La aplicabilidad y utilidad práctica de estos resultados en el área de la salud que puede deducirse de forma inmediata tras estos resultados, es que descenderá el consumo de medicación antidepresiva o ansiolítica por parte de estos pacientes. También mejorará su adherencia al tratamiento si son informados de que en el caso de aparecer la lipoatrofia facial como efecto adverso de la medicación antirretroviral, se les puede ofrecer una solución efectiva.

## **7.7. APLICACIÓN CLÍNICA DEL ESTUDIO.**

El tratamiento de la atrofia facial en pacientes VIH+ con injertos de TA es un tratamiento efectivo en la corrección de la lipodistrofia y **duradero** en el tiempo. Es un procedimiento que permite ofrecer a los pacientes una solución efectiva y segura.

Presenta numerosas ventajas con respecto al tratamiento con materiales de relleno sintéticos reabsorbibles, como son:

- Un resultado duradero y en una sola sesión.
- Reduce los costes económicos puesto que no es necesario repetir la infiltración cada cierto tiempo.
- Permite tratar simultáneamente mediante liposucción las áreas de acúmulo de grasa asociadas al Síndrome de Lipodistrofia VIH+.
- Permite restablecer el componente adiposo atrofiado con la propia grasa del paciente (sustitución “de igual a igual”), con un resultado muy natural.

Y con respecto a las ventajas frente a los materiales de relleno sintéticos permanentes, además de algunas de las ventajas mencionadas anteriormente, podemos añadir que los injertos de TA son más seguros y no presentan complicaciones graves propias de los sintéticos permanentes como son la infección, la migración, los granulomas o la ulceración cutánea.

Este estudio aporta información muy útil sobre la evolución de los injertos de TA porque los pacientes VIH+ son un modelo experimental excelente dado que la ausencia de TA evita interferencias en las observaciones de la evolución del TA implantado.

La demostración por TC de que los injertos de TA no se reabsorben puede ser extrapolable a otras aplicaciones clínicas de los mismos como las atrofas faciales de otras causas (como el Síndrome de Barraquer-Simmons, la Hemiatrofia Facial Congénita, o la esclerodemia), la lipoinyección en mamas, cicatrices, o glúteos.

Parte de los resultados de este trabajo han sido la base para establecer el “Protocolo de tratamiento de la atrofia facial en pacientes VIH+” del Programa de Prevención y Asistencia de SIDA de la Dirección General de Salud Pública del Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya.

## **7.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

- En este estudio, los pacientes seleccionados para ser tratados de lipoatrofia facial debían presentar acúmulos grasos en otras localizaciones, esto implicó un carácter selectivo en la selección de la muestra. Los resultados no son aplicables al total de los pacientes afectos de AF pues los que no tienen suficiente TA subcutáneo no se pueden beneficiar de ello.
  
- Para la evaluación de las complicaciones no existen escalas objetivas o estandarizadas de medición, por lo que se realizó de forma subjetiva, basándose en la experiencia clínica. Además, determinadas complicaciones pueden solaparse, aunque se ha establecido una definición muy concreta de cada una de ellas.
  
- La determinación del volumen de TA a inyectar depende de la experiencia clínica del cirujano y de los deseos del paciente, y es de difícil protocolización. Esto sucede con todos los materiales de relleno, tanto en pacientes VIH+ como en pacientes sanos. Es una limitación común a todos los estudios realizados en este ámbito. Sin embargo, esto no suele suponer una limitación importante en la práctica clínica si el cirujano es experto en esta técnica.
  
- El tamaño muestral de este ensayo clínico no ha permitido evaluar el efecto de la inyección de diferentes proporciones de TA: PRP, que en nuestro caso se estableció en 4:1. Nuestros resultados sobre el efecto del PRP son sólo aplicables por lo tanto, a inyecciones con esta proporción. Harían falta más estudios en un futuro.

- Existen varias maneras de procesar los factores de crecimiento plaquetarios. En este trabajo se describe una de estas técnicas, pero nuestros resultados no tienen por qué ser extrapolables al efecto del PRP utilizando otras técnicas.
- En el momento de realización del ensayo clínico no existían cuestionarios de calidad de vida específicos de lipodistrofia, por ello, en este trabajo se emplearon adaptaciones de otros cuestionarios de calidad de vida, realizadas por el Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínic de Barcelona.
- En la evaluación de cuestionarios de calidad de vida, estos fueron completados adecuadamente por una parte de los pacientes. Un limitante del estudio es que no se pudo evaluar a un porcentaje de la muestra porque completaron de forma incompleta cada test o porque no los entregaron a tiempo.
- El hecho de no haber valorado diferencias de volumen menores del 10% entre los 2 tratamientos puede ser un limitante del estudio, pero consideramos que diferencias menores del 10% tendrían poca relevancia clínica.

## **8. CONCLUSIONES**



1. Los injertos de tejido adiposo autólogo presentan una permanencia al año del tratamiento, evaluada por tomografía computerizada (TC).
2. El tratamiento de la lipoatrofia facial de pacientes VIH+ con injertos de TA es un tratamiento efectivo en la mejoría del grado clínico de la atrofia facial, correspondiéndose esta mejoría con un aumento del volumen de TA objetivado por TC.
3. Los pacientes con lipoatrofia facial deben ser normocorregidos en el momento de la lipoinyección. Debe evitarse la hipercorrección en quirófano porque el TA no sólo no se reabsorbe, sino que además aumenta su volumen en el tiempo, y esto puede llevar a la hipercorrección permanente o incluso al “Síndrome del hámster”, de difícil solución.
4. La ganancia de volumen facial bilateral en el grupo tratado con grasa + PRP es equivalente a la del grupo tratado únicamente con grasa. No existen diferencias significativas entre ambos tratamientos ni se ha podido demostrar que el PRP mejore la integración del TA en el lecho receptor.
5. Se trata de un tratamiento seguro y las complicaciones observadas son menores (hipocorrección, hipercorrección, irregularidades cutáneas y asimetría). En ningún caso se hallaron complicaciones mayores como infección, lesión de estructuras nobles, o migración del injerto.
6. En el grupo tratado con PRP + grasa se observó un mayor porcentaje de hipocorrección, asimetría e irregularidades cutáneas, por lo que podría deducirse que el PRP actúa como un factor distorsionador del volumen ideal de infiltración.

7. Existe una mejoría en la calidad de vida de los pacientes VIH+ con atrofia facial tras el tratamiento con injertos de tejido adiposo autólogo, evaluada por tests psicométricos.

## **9. REFERENCIAS**



1. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12(7):F51-F58.
2. Viraben R, Aquilina C. Indinavir-associated lipodystrophy. *AIDS* 1998; 12(6):F37-F39.
3. Carr A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *AIDS* 2003; 17 Suppl 1:S141-S148.
4. Mallon PW, Cooper DA, Carr A. HIV-associated lipodystrophy. *HIV Med* 2001; 2(3):166-173.
5. Simha V, Garg A. Phenotypic heterogeneity in body fat distribution in patients with congenital generalized lipodystrophy caused by mutations in the AGPAT2 or seipin genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(11):5433-5437.
6. Reiss P, Casula M, de RA, Weverling GJ, Goudsmit J, Lange JM. Greater and more rapid depletion of mitochondrial DNA in blood of patients treated with dual (zidovudine+didanosine or zidovudine+zalcitabine) vs. single (zidovudine) nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *HIV Med* 2004; 5(1):11-14.
7. Nolan D, Hammond E, Martin A, Taylor L, Herrmann S, McKinnon E et al. Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *AIDS* 2003; 17(9):1329-1338.
8. Bogner JR, Vielhauer V, Beckmann RA, Michl G, Wille L, Salzberger B et al. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27(3):237-244.
9. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352(1):48-62.
10. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. *Lancet* 1999; 354(9184):1112-1115.
11. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000; 14(3):F25-F32.
12. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet* 2000; 356(9239):1423-1430.
13. Domingo P, Sambate MA, Perez A, Ordonez J, Rodriguez J, Vazquez G. Fat distribution and metabolic abnormalities in HIV-infected patients on first combination antiretroviral therapy including stavudine or zidovudine: role of physical activity as a protective factor. *Antivir Ther* 2003; 8(3):223-231.

14. Lichtenstein KA. Redefining lipodystrophy syndrome: risks and impact on clinical decision making. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39(4):395-400.
15. Miller J, Carr A, Emery S, Law M, Mallal S, Baker D et al. HIV lipodystrophy: prevalence, severity and correlates of risk in Australia. *HIV Med* 2003; 4(3):293-301.
16. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, Leturque N, Harel M, Aboulker JP et al. Increased risk of lipoatrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *AIDS* 2002; 16(18):2447-2454.
17. Mallal S, John M, Moore C, James I, McKinnon E. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14:1309-1316.
18. Lopez S, Garrabou G, Martinez E, Domingo P, Fontdevila J, Gatell J. Mitochondrial studies in adipose tissue of HIV-infected patients without fat redistribution. *Antivir Ther* 2004; 9:L20.
19. Bastard JP, Caron M, Vidal H, Jan V, Auclair M, Vigouroux C et al. Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipoatrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance. *Lancet* 2002; 359(9311):1026-1031.
20. Mallon PW. Pathogenesis of lipodystrophy and lipid abnormalities in patients taking antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2007; 9(1):3-15.
21. Hulgán T, Tebas P, Canter JA, Mulligan K, Haas DW, Dube M et al. Hemochromatosis gene polymorphisms, mitochondrial haplogroups, and peripheral lipoatrophy during antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2008; 197(6):858-866.
22. Wohl DA, Brown TT. Management of morphologic changes associated with antiretroviral use in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49 Suppl 2:S93-S100.
23. Galli M, Veglia F, Angarano G, Santambrogio S, Meneghini E, Gritti F et al. Gender differences in antiretroviral drug-related adipose tissue alterations. Women are at higher risk than men and develop particular lipodystrophy patterns. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34(1):58-61.
24. Mulligan K, Parker RA, Komarow L, Grinspoon SK, Tebas P, Robbins GK et al. Mixed patterns of changes in central and peripheral fat following initiation of antiretroviral therapy in a randomized trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(5):590-597.
25. Brown TT. Approach to the human immunodeficiency virus-infected patient with lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(8):2937-2945.
26. Dube M, Fenton M. Lipid Abnormalities. *Clin Infect Dis* 2003; 36(suppl 2):S79-83.

27. Sattler FR. Pathogenesis and treatment of lipodystrophy: what clinicians need to know. *Top HIV Med* 2008; 16(4):127-133.
28. Safrin S, Grunfeld C. Fat distribution and metabolic changes in patients with HIV infection. *AIDS* 1999; 13(18):2493-2505.
29. Rodriguez Vidigal FF, Munoz SA. [Changes in lipid metabolism of patients infected by human immunodeficiency virus. A pathogenic hypothesis]. *Med Clin (Barc)* 2000; 115(4):145-150.
30. Henry K, melroe H, huebsch J, hermundson J, Levine C, Swensen L. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351:1328.
31. Maggi P, Serio G, Epifani G. Premature lesions of the carotid vessels in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors. *AIDS* 2000; 14:123-128.
32. Sosman J, Klein M, Bellehumeur J. Use of HIV protease inhibitors is associated with endothelial dysfunction. *Antivir. Ther.* 5[Suppl 5], 16. 2000.

Ref Type: Magazine Article

33. Knobel H, Guelar A, Vallecillo G, Nogués X, Díez A. Osteopenia in HIV-infected patients: is the disease or is it the treatment? *AIDS* 2001; 15:807-808.
34. Powderly W, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14:F63-F67.
35. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, Delaney KM, Young B, Palella FJ, Jr. et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001; 15(11):1389-1398.
36. Tien PC, Grunfeld C. What is HIV-associated lipodystrophy? Defining fat distribution changes in HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17(1):27-32.
37. Santos CP, Felipe YX, Braga PE, Ramos D, Lima RO, Segurado AC. Self-perception of body changes in persons living with HIV/AIDS: prevalence and associated factors. *AIDS* 2005; 19 Suppl 4:S14-S21.
38. Blanch J, Rousaud A, Martinez E, de LE, Milinkovic A, Peri JM et al. Factors associated with severe impact of lipodystrophy on the quality of life of patients infected with HIV-1. *Clin Infect Dis* 2004; 38(10):1464-1470.
39. Fontdevila J, Serra-Renom JM, Benito-Ruiz J, Yoon TS, Rubio Murillo JM. Distintas Formas de presentación de las alteraciones físicas asociadas al Síndrome de Lipodistrofia en pacientes VIH+ y su enfoque terapéutico. Libro de Resúmenes de ponencias Sevilla y Comunicaciones. XV Congreso de la FILACP y XXXIX Congreso de la SECPRE. Sevilla, Mayo 2004; p 111-112.

Ref Type: Generic

40. Carter VM, Hoy JF, Bailey M, Colman PG, Nyulasi I, Mijch AM. The prevalence of lipodystrophy in an ambulant HIV-infected population: it all depends on the definition. *HIV Med* 2001; 2(3):174-180.
41. Galli M, Cozzi-Lepri A, Ridolfo AL, Gervasoni C, Ravasio L, Corsico L et al. Incidence of adipose tissue alterations in first-line antiretroviral therapy: the LipoICoNa Study. *Arch Intern Med* 2002; 162(22):2621-2628.
42. Heath KV, Chan KJ, Singer J, O'Shaughnessy MV, Montaner JS, Hogg RS. Incidence of morphological and lipid abnormalities: gender and treatment differentials after initiation of first antiretroviral therapy. *Int J Epidemiol* 2002; 31(5):1016-1020.
43. Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA, Perez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001; 357(9256):592-598.
44. Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C, Ward DJ, Moorman AC, Wood KC et al. Incidence of and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32(1):48-56.
45. Garg A. Lipodystrophies. *Am J Med* 2000; 108(2):143-152.
46. 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.
47. 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.
48. Fontdevila J, Berenguer J, Prades E, Pujol T, Guisantes E, Serra-Renom JM et al. Validation of a simple classification for facial lipoatrophy in HIV-infected adults. *Antivir Ther* 2007; 12(Suppl 2):L31.
49. Olivé A, Salavert A, Manriquez M, Clotet B, Moragas A. Parotid lipomatosis in HIV positive patients: a new clinical disorder associated with protease inhibitors. *Ann Rheum Dis* 1998; 57:749.
50. Guallar JP, Gallego-Escuredo JM, Domingo JC, Alegre M, Fontdevila J, Martinez E et al. Differential gene expression indicates that 'buffalo hump' is a distinct adipose tissue disturbance in HIV-1-associated lipodystrophy. *AIDS* 2008; 22(5):575-584.
51. Zuk PA, Zhu M, Ashjian P. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Cell Biol* 2002; 13:4279-4295.
52. Almeida KA, Campa A, Alonso-Vale MI. Fracción vascular estromal de tejido adiposo: cómo obtener células madre y su rendimiento de acuerdo a la

- topografía de las áreas donantes: estudio preliminar. *Cir Plast Iberolatinoam* 2008; 34(1):71-77.
53. Sugihara H, Yonemitsu N, Miyabara S. Primary culture of unilocular fat cells: characteristics of growth in vitro and change in differentiation properties. *Differentiation* 1986; 31:42-49.
  54. Ogawa R, Mizuno H, Watanabe A, Migita M, Hyakusoku H, Shimada T. Adipogenic differentiation by adipose-derived stem cells harvested from GFP transgenic mice-including relationship of sex differences. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 319:511-517.
  55. Tholpady SS, Aojanepong C, Llull R, Jeong JH, Mason AC, Futrell JW et al. The cellular plasticity of human adipocytes. *Ann Plast Surg* 2005; 54(6):651-656.
  56. Neuber G. Fat transplantation. *Verh Dtsch Ges Chir* 1893; 22:66.
  57. Czerny V. Plastischer Ersatz der Brustdrüse durch ein Lipom. *Zentralbl Chir* 1895; 27:72.
  58. Lexer E. Freie Fettransplantation. *Dtsch Med Wochenschr* 1910; 36:640.
  59. Newman J, Ftaiha Z. The biographical history of fat transplant surgery. *Am J Cosmet Surg* 1987; 4:85-87.
  60. Holländer E. *Plastik und Medizin*. Stuttgart: Ferdinand Enke 1912.
  61. Miller C. *Cannula Implants and Review of Implantation Techniques in Esthetic Surgery*. Chicago: The Oak Press 1926.
  62. Peer LA. Loss of weight and volume in human fat grafts. *Plast Reconstr Surg* 1950; 5:217-230.
  63. Peer L. The neglected free fat graft. *Plast Reconstr Surg* 1956; 18(4):233-250.
  64. Illouz YG. The fat cell "graft": a new technique to fill depressions. *Plast Reconstr Surg* 1986; 78(1):122-123.
  65. Vila-Rovira R, Serra-Renom JM. *Liposucción en cirugía plástica y estética*. Barcelona: Salvat Editores; 1987. p 153-8.
- Ref Type: Generic
66. Klein JA. Tumescent technique for local anesthesia improves safety in large-volume liposuction. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92(6):1085-1098.
  67. Klein JA. Tumescent technique chronicles. Local anesthesia, liposuction, and beyond. *Dermatol Surg* 1995; 21(5):449-457.
  68. Klein JA. The tumescent technique for liposuction surgery. *Am J Cosmet Surg* 1987; 4:236-267.

69. Coleman SR. Structural fat grafting: more than a permanent filler. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118(3 Suppl):108S-120S.
70. Coleman SR. Facial augmentation with structural fat grafting. *Clin Plast Surg* 2006; 33(4):567-577.
71. Coleman SR. Structural fat grafts: the ideal filler? *Clin Plast Surg* 2001; 28(1):111-119.
72. Coleman SR. Facial recontouring with lipostructure. *Clin Plast Surg* 1997; 24(2):347-367.
73. Coleman SR. Long-term survival of fat transplants: controlled demonstrations. *Aesthetic Plast Surg* 1995; 19(5):421-425.
74. Coleman SR. Structural fat grafting. In: Nahai F, editor. *The art of aesthetic surgery: principles & techniques*. St Louis (MO): Quality Medical Pub; 2005. p. 289-363.

Ref Type: Generic

75. Guerrerosantos J. Long-term outcome of autologous fat transplantation in aesthetic facial recontouring: sixteen years of experience with 1936 cases. *Clin Plast Surg* 2000; 27(4):515-543.
76. Ellenbogen R, Motykie G, Youn A, Svehlak S, Yamini D. Facial reshaping using less invasive methods. *Aesthet Surg J* 2005; 25(2):144-152.
77. Menendez-Graño F, Pena C, Izquierdo P. Injertos grasos en la cara: Comportamiento a largo plazo. *Rev AECEP* 2008; 8:26-30.
78. Fontdevila J, Serra-Renom JM, Raigosa M, Berenguer J, Guisantes E, Prades E et al. Assessing the long-term viability of facial fat grafts: an objective measure using computed tomography. *Aesthet Surg J* 2008; 28(4):380-386.
79. Serra-Renom JM, Fontdevila J. Treatment of facial fat atrophy related to treatment with protease inhibitors by autologous fat injection in patients with human immunodeficiency virus infection. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114(2):551-555.
80. Phulpin B, Gangloff P, Tran N, Bravetti P, Merlin JL, Dolivet G. Rehabilitation of irradiated head and neck tissues by autologous fat transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2009; 123(4):1187-1197.
81. Peren PA, Gomez JB, Guerrerosantos J, Salazar CA. Gluteus augmentation with fat grafting. *Aesthetic Plast Surg* 2000; 24(6):412-417.
82. Erol OO, Gürlek A, Agaoglu G. Calf augmentation with autologous tissue injection. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121(6):2127-2133.
83. Cervelli V, Gentile P. Use of platelet gel in Romberg syndrome. *Plast Reconstr Surg* 2009; 123(1):22e-23e.

84. Sterodimas A, Huanquipaco JC, de Souza Filho S, Bornia FA, Pitanguy I. Autologous fat transplantation for the treatment of Parry-Romberg syndrome. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62(11):424-426.
85. Guerrerosantos J, Chicas M, Rivera H. Palatopharyngeal lipoinjection: an advantageous method in velopharyngeal incompetence. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113(2):776-777.
86. Giugliano C, Benitez S, Wisnia P, Sorolla JP, Acosta S, Andrades P. Liposuction and lipoinjection treatment for congenital and acquired lipodystrophies in children. *Plast Reconstr Surg* 2009; 124(1):134-143.
87. Monreal J. Injerto de grasa autóloga en la fosa piriforme: un útil complemento de la rinoplastia. *Rev AECEP* 2008; 8:22-25.
88. Cantarella G, Mazzola RF, Domenichini E, Arnone F, Maraschi B. Vocal fold augmentation by autologous fat injection with lipostructure procedure. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132(2):239-243.
89. Guisantes E, Fontdevila J, Hernández C. Injertos de tejido adiposo autólogo para la corrección de cicatrices retráctiles y distróficas. Libro de abstracts del XLIV Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Plástica, Reparadora y Estética. Cádiz, junio 2009; p.11.

Ref Type: Generic

90. Rigotti G, Marchi A, Galie M, Baroni G, Benati D, Krampera M et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119(5):1409-1422.
91. Spear SL, Wilson HB, Lockwood MD. Fat injection to correct contour deformities in the reconstructed breast. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116(5):1300-1305.
92. Delaporte T, Delay E, Toussoun G, Delbaere M, Sinna R. [Breast volume reconstruction by lipomodelling technique: about 15 consecutive cases]. *Ann Chir Plast Esthet* 2009; 54(4):303-316.
93. Delay E, Garson S, Toussoun G, Sinna R. Fat injection to the breast: technique, results, and indications based on 880 procedures over 10 years. *Aesthet Surg J* 2009; 29(5):360-376.
94. Delay E, Gosset J, Toussoun G, Delaporte T, Delbaere M. Efficacy of lipomodelling for the management of sequelae of breast cancer conservative treatment. *Ann Chir Plast Esthet* 2007; 53(2):153-168.
95. Delay E, Delpierre J, Sinna R, Chekaroua K. How to improve breast implant reconstructions? *Ann Chir Plast Esthet* 2005; 50(5):582-594.
96. Coleman SR, Saboeiro AP. Fat grafting to the breast revisited: safety and efficacy. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119(3):775-785.

97. Yoshimura K, Sato K, Aoi N, Kurita M, Hirohi T, Harii K. Cell-assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: supportive use of adipose-derived stem/stromal cells. *Aesthetic Plast Surg* 2008; 32(1):48-55.
98. Pulagam SR, Poulton T, Mamounas EP. Long-term clinical and radiologic results with autologous fat transplantation for breast augmentation: case reports and review of the literature. *Breast J* 2006; 12(1):63-65.
99. 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.
100. Fontdevila J, Berenguer J, Prades E, Pujol T, Guisantes E, Serra-Renom JM et al. Autologous fat grafts are safe and durable in HIV-infected adults with facial lipoatrophy. *Antivir Ther* 2007; 12(Suppl 2):L34.
101. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114(6):1502-1508.
102. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118(6):147e-159e.
103. Monton Echeverria J, Perez Redondo S, Gomez Bajo GJ. Experiencia clínica en el empleo de factores de crecimiento autólogos obtenidos de plasma rico en plaquetas. *Cir Plast Iberolatinoam* 2007; 33(3):155-162.
104. Cohen S, Levi-Montalcini R. A nerve growth-stimulating factor isolated from snake venom. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1956; 42:571.
105. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem* 1962; 237:1555.
106. Raines EW, Ross R. Platelet-derived growth factor. I. High yield purification and evidence for multiple forms. *J Biol Chem* 1982; 257(9):5154-5160.
107. Bowen-Pope DF, Ross R. Platelet-derived growth factor. II. Specific binding to cultured cells. *J Biol Chem* 1982; 257(9):5161-5171.
108. Bhanot S, Alex JC. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg* 2002; 18(1):27-33.
109. Serra-Renom JM, Muñoz del Olmo JL, Gonzalo Caballero C. Uso de factores de crecimiento plaquetar unidos a injertos de grasa para lipofiling facial en ritidectomía. *Cir Plast Iberolatinoam* 2006; 32(3):191.
110. Powell DM, Chang E, Farrior EH. Recovery from deep-plane rhytidectomy following unilateral wound treatment with autologous platelet gel: a pilot study. *Arch Facial Plast Surg* 2001; 3(4):245-250.

111. Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107(1):229-237.
112. Oliver DW, Hamilton SA, Fige AA, Wood SH, Lamberty BG. A prospective, randomized, double-blind trial of the use of fibrin sealant for facelift. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108:2102.
113. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170:56.
114. Knighton DR, Fiegel VD, Doucette M. The use of topically applied platelet growth factors in chronic nonhealing wounds: A review. *Wounds* 1989; 1:71.
115. Ganio C, Tenewitz FE, Wilson R. The treatment of chronic nonhealing wounds using autologous platelet-derived growth factors. *J Foot Ankle Surg* 1993; 32:263.
116. Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, Strom BL, Berlin JA. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care* 2001; 24:483.
117. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(4):489-496.
118. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85(6):638-646.
119. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999; 14(4):529-535.
120. Hee HT, Majd ME, Holt RT, Myers L. Do autologous growth factors enhance transforaminal lumbar interbody fusion? *Eur Spine J* 2003; 12:400.
121. Danielsen P, Jorgensen B, Karlsmark T, Jorgensen LN, Agren MS. Effect of Topical Autologous Platelet-Rich Fibrin versus No Intervention on Epithelialization of Donor Sites and Meshed Split-Thickness Skin Autografts: A Randomized Clinical Trial. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122(5):1431-1440.
122. Kakudo N, Minakata T, Mitsui T, Kushida S, Notodihardjo FZ, Kusumoto K. Proliferation-promoting effect of platelet-rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122(5):1352-1360.
123. World Medical Association: Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Postgrad Med* 2002; 48:206-208.
124. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19:210-216.

125. De Tiedra AG, Mercadal J, Badia X, Mascaro JM, Herdman M, Lozano R. Adaptación transcultural al español del cuestionario Dermatology Life Quality Index (DLQI): El Índice de Calidad de Vida en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr* 1998; 89:692-700.
126. Ponce-de-Leon S, Iglesias M, Ceballos J, Ostrosky-Zeichner L. Liposuction for protease-inhibitor-associated lipodystrophy. *Lancet* 1999; 353(9160):1244.
127. Fontdevila J, Martinez E, Raigosa M, Serra-Renom JM, Gatell J. Long-term evolution of liposuctioned areas in fat accumulation in lipodystrophy. *Antivir Ther* 2006; 11:L61.
128. Deweese J, Delaney A, Klein D, Horberg M. Surgical Treatment of HIV Lipohypertrophy of Head and Neck. 10th Conference on retroviruses and opportunistic infections. Boston 2003. Abstract 721.

Ref Type: Generic

129. Fournier PF. Why the syringe and not the suction machine? *J Dermatol Surg Oncol* 1988; 14(10):1062-1071.
130. Fournier PF. Fat grafting: my technique. *Dermatol Surg* 2000; 26:1117-1128.
131. Boschert MT, Beckert BW, Puckett CL, Concannon MJ. Analysis of lipocyte viability after liposuction. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109(2):761-765.
132. Fontdevila J. Atrofia de la grasa facial en los pacientes VIH+. Tratamiento mediante inyección de tejido adiposo autólogo [tesis doctoral. Barcelona: Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona; 2007.

Ref Type: Generic

133. Levan P, Nguyen TH, Lallemand F, Mazetier L, Mimoun M, Rozenbaum W et al. Correction of facial lipoatrophy in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy by injection of autologous fatty tissue. *AIDS* 2002; 16(14):1985-1987.
134. Caye N, Le FB, Pannier M. [Surgical treatment of facial lipoatrophy]. *Ann Chir Plast Esthet* 2003; 48(1):2-12.
135. Guaraldi G, De FD, Orlando G, Murri R, Wu A, Guaraldi P et al. Facial lipohypertrophy in HIV-infected subjects who underwent autologous fat tissue transplantation. *Clin Infect Dis* 2005; 40(2):e13-e15.
136. Guaraldi G, Orlando G, De FD, De L, I, Rottino A, De SG et al. Comparison of three different interventions for the correction of HIV-associated facial lipoatrophy: a prospective study. *Antivir Ther* 2005; 10(6):753-759.
137. Burnouf M, Buffet M, Schwarzingler M, Roman P, Bui P, Prevot M et al. Evaluation of Coleman lipostructure for treatment of facial lipoatrophy in patients with human immunodeficiency virus and parameters associated with the efficiency of this technique. *Arch Dermatol* 2005; 141(10):1220-1224.

138. Jones D. HIV facial lipoatrophy: causes and treatment options. *Dermatol Surg* 2005; 31(11 Pt 2):1519-1529.
139. Gooderham M, Solish N. Use of hyaluronic acid for soft tissue augmentation of HIV-associated facial lipodystrophy. *Dermatol Surg* 2005; 31(1):104-108.
140. Armand P, Saint-Marc T, Katz P. The effects of poly-lactic acid (P.L.A) (New-Fill®) as therapy for lipoatrophy of the face. *Antivir Ther* 2000; 5(Suppl 5):L79.
141. Lemperle G, Rullan PP, Gauthier-Hazan N. Avoiding and treating dermal filler complications. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118(3 Suppl):92S-107S.
142. Guerrerosantos J. The fate of intramuscularly injected fat autografts: an experimental study. *Aesthetic Plast Surg* 2005; 29(1):62.
143. Aygit AC, Sarikaya A, Doganay L, Top H, Cakir B, Firat MF. The fate of intramuscularly injected fat autografts: an experimental study in rabbits. *Aesthetic Plast Surg* 2004; 28(5):334-339.
144. Guerrerosantos J, Gonzalez-Mendoza A, Masmela Y, onzalez MA, Deos M, Diaz P. Long-term survival of free fat grafts in muscle: an experimental study in rats. *Aesthetic Plast Surg* 1996; 20:403-408.
145. Rieck B, Schlaak S. Measurements in vivo of the survival rate in autologous adipocyte transplantation. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111(7):2315-2323.
146. Coleman SR. Basic structural fat grafting. American Society of Aesthetic Plastic Surgery and Aesthetic Surgery Educational and Research Foundation. New Orleans, USA, April 2005.

Ref Type: Generic

147. Blanch J, Rousaud A, Martinez E, de LE, Peri JM, Milinkovic A et al. Impact of lipodystrophy on the quality of life of HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31(4):404-407.
148. Christensen LH, Breiting V, Janssen M, Vuust J, Hodgall E. Adverse Reactions to Injectable Soft Tissue Permanent Fillers. *Aesthetic Plast Surg* 2005; 29:34-48.
149. Serra-Renom JM, Fontdevila J. Treatment of HIV-related lipoatrophy. In: Sydney R. Coleman, Riccardo F. Mazzola. *Fat injection, from filling to regeneration*. 1st ed. St Louis, Missouri: Quality Medical Publishing; 2009. p.695-715.

Ref Type: Generic

150. James J, Carruthers A, Carruthers J. HIV-associated facial lipoatrophy. *Dermatol Surg* 2002; 28(11):979-986.
151. Moyle GJ. Bridging a gap: surgical management of HIV-associated lipoatrophy. *AIDS Read* 2004; 14(9):472-475.

152. Burgess CM, Quiroga RM. Assessment of the safety and efficacy of poly-L-lactic acid for the treatment of HIV-associated facial lipoatrophy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(2):233-239.
153. Treacy PJ, Goldberg DJ. Use of a biopolymer polyalkylimide filler for facial lipodystrophy in HIV-positive patients undergoing treatment with antiretroviral drugs. *Dermatol Surg* 2006; 32(6):804-808.
154. Katlama C, Aubron-Olivier C, Valantin MA, Costagliola D, Laglenne E, Katz P. The VEGA study. Preliminary study report. Paris: The Centre for Research and Study into Tropical Pathology and AIDS; 2002.

Ref Type: Generic

155. Tholpady SS, Llull R, Ogle RC, Rubin JP, Futrell JW, Katz AJ. Adipose tissue: stem cells and beyond. *Clin Plast Surg* 2006; 33(1):55-62, vi.
156. Fontdevila J, Martinez E, Rubio Murillo JM, Serra-Renom JM, Gatell JM. Factors involved in the lipohypertrophy in facial fat grafting for the treatment of the lipoatrophy. *Antivir Ther* 2006; 11:L59-L60.
157. Ersek RA. Transplantation of purified autologous fat: a 3-years follow up is disappointing. *Plast Reconstr Surg* 1991; 89:219-221.
158. Markey AC, Glogau RG. Autologous fat grafting: comparison of techniques. *Dermatol Surg* 2000; 26:1135-1139.
159. Berenguer J, Pujol T, Tomaselo A, Fontdevila J, Milinkovic A, Martinez E. Computerized tomography findings of facial lipoatrophy in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2003; 8:L62.
160. Cervelli V, Gentile P. Use of cell fat mixed with platelet gel in progressive hemifacial atrophy. *Aesthetic Plast Surg* 2009; 33(1):22-27.
161. Cervelli V, Palla L, Pascali M, De AB, Curcio BC, Gentile P. Autologous platelet-rich plasma mixed with purified fat graft in aesthetic plastic surgery. *Aesthetic Plast Surg* 2009; 33(5):716-721.
162. Por YC, Yeow VK, Louri N, Lim TK, Kee I, Song IC. Platelet-rich plasma has no effect on increasing free fat graft survival in the nude mouse. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62(8):1030-1034.
163. Haynesworth SE, Kadiyala S, Liang L. Mitogenic stimulation of human mesenchymal stem cells by platelet releasate suggest a mechanism for enhancement of bone repair by platelet concentrates (Poster no. 462). En: *Transactions of the 48th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society*. Dallas, Texas: 2002.

Ref Type: Generic

164. Liu Y, Kalen A, Risto O, Wahlstrom O. Fibroblast proliferation due to exposure to a platelet concentrate in vitro is pH dependent. *Wound Repair Regen* 2002; 10(5):336-340.

165. Pietrzak WS, Eppley BL. Platelet rich plasma: biology and new technology. *J Craniofac Surg* 2005; 16(6):1043-1054.
166. Wiltfang J, Kloss FR, Kessler P, Nkenke E, Schultze-Mosgau S, Zimmermann R et al. Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects. An animal experiment. *Clin Oral Implants Res* 2004; 15(2):187-193.
167. Yuksel E, Weinfeld AB, Cleek R. Increased free fat-graft survival with the long-term, local delivery of insulin, insulinlike growth factor-I, and basic fibroblast growth factor by PLGA/PEG microspheres. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105:1712-1720.
168. Nishimura T, Hashimoto H, Nakanishi I. Microvascular angiogenesis and apoptosis in the survival of free fat grafts. *Laryngoscope* 2000; 110:1333-1338.
169. Hausman G, Richardson R. Adipose tissue angiogenesis. *J Anim Sci* 2004; 82:925-934.
170. Everts PA, Brown MC, Hoffmann JJ, Schonberger JP, Box HA, van ZA et al. Platelet-rich plasma preparation using three devices: implications for platelet activation and platelet growth factor release. *Growth Factors* 2006; 24(3):165-171.
171. Karacal N, Cobanoglu U, Ambarcioglu O. The effect of fibrin glue on fat graft survival. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007; 60:300-303.