

Rellenos faciales: efectos adversos

Facial fillers: Adverse effects

Daniel Alcalá,¹ Elena Martínez Guerra²

¹ Jefe de Enseñanza, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México, México

² Residente de Dermatología, primer año, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México, México

RESUMEN

Desde fines del siglo XIX se han utilizado materiales para relleno facial con fines terapéuticos y estéticos. Sin embargo, esta práctica se ha convertido en un problema de salud pública debido a las complicaciones precipitadas por malas técnicas de aplicación, uso de materiales cuya seguridad no ha sido demostrada y su administración a manos de personal no médico y mal capacitado.

PALABRAS CLAVE: Rellenos faciales, efectos adversos

ABSTRACT

Dermal fillers have been used since late 19th century for therapeutic and cosmetic purposes. However, this practice carries significant public health concerns due to complications resulting from poor technique, use of unapproved materials and administration by untrained non-medical personnel.

KEYWORDS: Facial fillers, adverse effects

Introducción

Aunque el afán de rejuvenecimiento facial y corporal de la sociedad contemporánea se remonta a fines del siglo XIX –periodo en que comenzaron a producirse rellenos faciales para corregir o restaurar el volumen de los tejidos con fines terapéuticos y estéticos– el creciente uso de implantes cosméticos plantea numerosos problemas, desde empleo de materiales de mala calidad o “caseros” que no han sido probados científicamente, hasta reacciones precipitadas por malas técnicas quirúrgicas e infecciones adquiridas en espacios inadecuados (como salones de belleza o supuestas clínicas de cosmetología atendidas por personal no médico).

Rellenos faciales y sus efectos adversos

La pérdida de colágeno tipo I en la dermis es la principal causa de líneas de expresión y su corrección requiere de un relleno facial idóneo con larga vida media, que no ocasione efectos secundarios y responda a los numerosos factores que interfieren con el efecto deseado.

Mientras que la selección del implante debe contemplar las características propias del material y su uso –composición, cantidad requerida para el tratamiento, técnica y sitio de aplicación–, también es necesario tomar en cuenta otros factores inherentes al paciente que pueden desencadenar reacciones adversas, incluyendo hipersensibilidad al material seleccionado, estado general y nutricional, y susceptibilidad a infecciones a distancia¹.

Los efectos adversos de los rellenos faciales pueden dividirse en tempranos (días o pocas semanas posteriores a la aplicación) y tardíos (desde varias semanas hasta años después de la aplicación), y se manifiestan con signos y síntomas clínicos que suelen apuntar al diagnóstico.

I. Tempranos

- Eritema, edema, dolor y/o prurito en el sitio de inyección.
- Infección secundaria, a menudo evidenciada por pápulas y nódulos.
- Reacciones de hipersensibilidad.

CORRESPONDENCIA

Dr. Daniel Alcalá ■ cinthlelyy@hotmail.com

Departamento de Dermatología, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Dr. Vértiz #464, Col. Cuauhtémoc, C.P. 06780, México D.F., Teléfono: +52 (55) 55196351

- d) Necrosis tisular por oclusión vascular.
- e) Cambios de coloración en la piel que suelen aparecer inmediatamente después del procedimiento y persisten algunas semanas, incluidos: eritema o enrojecimiento (consecuencia de la respuesta inflamatoria); áreas blanquecinas (atribuibles a sobrecoagulación o el color de la sustancia infiltrada); e hiperpigmentación o coloración amarillenta (presencia de restos de hemosiderina por lesión vascular y distorsión visual de la refracción de la luz en el relleno que subyace la piel; efecto Tyndall) (fotografía 1).



Fotografía 1. Efecto adverso temprano. Eritema y edema posterior a la aplicación del material de relleno.

II. Tardíos

- a) Infecciones de predominio micobacteriano, que se manifiestan con eritema, edema, dolor, nódulos y respuesta inflamatoria sistémica.
- b) Inflamación granulomatosa, que puede abarcar desde cambios histológicos subclínicos hasta nódulos desfiguradores (fotografía 2).
- c) Necrosis local –sobre todo en el área de la glabella, donde es secundaria a oclusión arterial por inyección profunda (a menudo, el estudio histopatológico no revela infiltrado inflamatorio o necrótico).



Fotografía 2. Efecto adverso tardío. Granuloma manifestado un mes después de aplicar del material de relleno.

- d) Formación de un absceso entre 7 días y 22 meses posteriores a la infiltración, el cual persiste varias semanas y suele ser recurrente (este efecto tardío se considera infrecuente).

En términos generales, los hallazgos histopatológicos de las zonas afectadas muestran infiltrados inflamatorios inespecíficos en dermis y/o hipodermis, reacciones granulomatosas y con menos frecuencia, abscesos o necrosis. También pueden observarse múltiples espacios quísticos (aspecto de “queso suizo”) y tejido fibroso.

La histología de los efectos adversos tempranos muestra la presencia de un granuloma que rodea o invade discretamente el implante y está compuesto por una mezcla de monocitos, eosinófilos, neutrófilos, células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño, y células plasmáticas. En algunos casos, los granulomas aparecen mucho tiempo después del procedimiento (entre 2 y 10 años) y durante su evolución pueden involucrar profundamente el músculo.

Por último, las complicaciones sistémicas derivadas de los materiales de relleno pueden aparecer hasta 30 años después de la aplicación e incluyen, entre otras: enfermedades autoinmunes (como esclerodermia sistémica difusa, lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide y morfea localizada), hepatitis granulomatosa, neumonitis, tromboembolia pulmonar y carcinoma de células escamosas.

Tipos de rellenos faciales

A continuación se analizan algunos de los materiales más comúnmente utilizados.

Rellenos absorbibles heterólogos

Ácido hialurónico (AH)

Descubierto en el humor vítreo en 1934 y sintetizado *in vitro* en 1964, el ácido hialurónico es un biopolímero natural no alergénico que posee una estructura molecular muy estable, por lo que se le considera el relleno facial de elección.

Su unidad básica consiste de dos azúcares (ácido glucurónico y N-acetil glucosamina) polimerizados en macromoléculas de más de 30,000 unidades repetidas. Debido a que es altamente hidrosoluble, produce un gel cuya viscosidad depende del pH del compuesto, el tamaño de sus cadenas y sus propiedades químicas.

A fin de dar mayor estabilidad a un compuesto, AH se esterifica con alcohol bencílico, lo que previene la unión de fibroblastos y aumenta la resistencia del implante a la acción de la hialuronidasa.⁴

Con un efecto cosmético promedio de 6 meses, el mercado ofrece dos tipos de AH –derivado de animales o sintético.

El relleno facial debe inyectarse en el espesor de la dermis y en ocasiones, más profundamente.^{5,6}

Se ha mencionado que la aplicación superficial del relleno, así como una cantidad excesiva de material, pueden producir un efecto óptico azulado a través de la piel (efecto Tyndall), el cual puede corregirse succionando el exceso de implante durante los primeros días de aplicación o bien, infiltrando hialuronidasa en una etapa posterior.

Es importante señalar que parte de los efectos adversos precipitados por AH son inherentes al proceso de producción y la formulación utilizada. Mientras que Manna *et al*⁷ y Filion y Phillips⁸ demostraron que algunas preparaciones de AH contienen distintas concentraciones de proteínas inmunogénicas de diversos pesos moleculares, las cuales estimulan la síntesis de interleucina 12 y factor de necrosis tumoral alfa en los monocitos humanos, otros autores han sugerido que el uso de desoxirribonucleasa reduce la inducción de dichas citocinas proinflamatorias.^{9,10}

Colágeno bovino

El colágeno dérmico bovino es un material reconstituido, purificado y enzimáticamente digerido, disponible en solución salina fosfatada con 0.3% de lidocaína.

Su efecto cosmético promedio es de 6 meses, y los viales deben mantenerse en refrigeración para conservar la integridad estructural de sus componentes.¹

Existen formulaciones de colágeno bovino en concentraciones de 35 mg/ml y 65 mg/ml, así como preparaciones combinadas con glutaraldheído para mayor estabilidad y duración (prolongan la vida útil de 3 a 12 meses), lo que también le vuelve menos susceptible a la degradación de la colagenasa⁵. Las primeras suelen aplicarse en la dermis papilar, mientras que las formulaciones con glutaraldheído deben infiltrarse en dermis reticular o tejido celular subcutáneo.

Sin embargo, es necesario practicar una prueba cutánea antes de emplear estos productos y de hecho, varios autores sugieren realizar una segunda prueba 2-4 semanas después de la primera, pues 2-3% de los pacientes presentan hipersensibilidad a la exposición repetida.^{11,12}

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen: granulomas por cuerpo extraño (en dermis reticular y tejido celular subcutáneo, casi siempre en las primeras 2 semanas posteriores a la infiltración); granulomas en empalizada (en la dermis reticular, los primeros 2-3 meses); quistes y abscesos estériles (los cultivos son negativos, mas el es-

tudio histológico revela numerosas células de infiltrado inflamatorio alrededor de las partículas del relleno).¹³

Colágeno humano

Otra opción correctiva para líneas de expresión son los rellenos faciales derivados del colágeno humano tipos I y III, solos o combinados con AH. Este material se reabsorbe con más celeridad, ocasiona menos eritema y dolor a la aplicación, mejora la pérdida estructural de la piel y no requiere de una prueba cutánea previa al procedimiento.

Su efecto cosmético promedio es de 4-7 meses, dependiendo de factores como área tratada, técnica de aplicación y cantidad utilizada.

Los productos comercializados contienen 35 mg/ml o 70 mg/ml de colágeno, disperso en solución salina fosfatada con 0.3% de lidocaína. Algunos incluyen glutaraldheído para mayor resistencia a la degradación.

Gracias a la lidocaína de su fórmula, el edema y otros efectos adversos de la infiltración son menores debido a que inhibe la acción de los eosinófilos.¹

El producto debe mantenerse refrigerado y aplicarse en la dermis profunda, aunque también es posible realizar una infiltración superficial para corregir imperfecciones del bermellón.

Rellenos biodegradables que estimulan la producción de colágeno

Ácido poli-L-láctico

Aprobado en Europa en 1999, este relleno facial se utilizó por primera vez para la corrección de lipoatrofia facial relacionada con SIDA, la cual afecta a 50% de los pacientes –sobre todo a quienes reciben terapia antirretroviral.

Compuesto de pequeñas microesferas (2-50 μm) de ácido poliláctico suspendidas en una solución de manitol y carbometoxicelulosa, este material tiene un efecto cosmético mínimo de un año. Debe infiltrarse en la hipodermis, donde estimula los fibroblastos del tejido conectivo,¹⁴ pero su empleo en los labios conlleva un elevado riesgo (30-40%) de precipitar nódulos debido a que la actividad del orbicular moviliza el producto depositado y propicia la unión de sus moléculas.^{11,15} El ensayo clínico abierto VEGA utilizó esta sustancia en 50 individuos infectados que habían sufrido pérdida del tejido facial subcutáneo, reportando que 44% de los sujetos desarrolló micronódulos los cuales, no obstante, remitieron espontáneamente en 6 pacientes al cabo de 2 años.³¹

También se han documentado casos de granulomas secundarios a una reacción a cuerpo extraño hasta 18 meses después de la aplicación, sin infecciones concomitantes.¹⁶

Hidroxiapatita de calcio

Aprobado en diciembre de 2006 por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), este material tiene dos componentes: un vehículo de gel y una matriz consistente de partículas de glicerina, carboximetilcelulosa de sodio y agua. Cada microesfera de hidroxiapatita de calcio mide entre 25 y 45 μm .¹

El efecto cosmético oscila de 9 a 12 meses y entre los efectos adversos se ha descrito la formación de nódulos en un alto porcentaje de pacientes¹⁷ de los cuales, la tercera parte son persistentes¹ y 10% requiere de tratamiento con un esteroide intralesional o incluso, incisión y drenaje.¹⁸ También se han reportado incidentes de migración del implante a un sitio distante de la aplicación y formación de granulomas como reacción a cuerpo extraño.¹⁹

Rellenos permanentes

Polidimetilsiloxano

Considerada biológicamente inerte durante mucho tiempo, la FDA proscribió el empleo de esta sustancia a partir de la década de 1970 debido a que suele ocasionar una importante reacción inflamatoria granulomatosa que se manifiesta incluso años después de su aplicación.

Polidimetilsiloxano es uno de los rellenos faciales más estudiados, por ello se han descrito múltiples complicaciones derivadas, en buena medida, de la técnica de administración y las altas cantidades utilizadas en un mismo paciente: desde ulceración de la piel en el sitio de aplicación^{20,21,22,23} hasta erosión ósea, infecciones, seroma y extrusión del implante –sin olvidar sus consecuencias sistémicas como embolismo pulmonar, neumonitis aguda y hepatitis granulomatosa.²⁴

Si bien los hallazgos histopatológicos de las lesiones ocasionadas por este material son muy diversos, algunos se consideran característicos, como la presencia de partículas de silicona que forman vacuolas vacías entre las fibras de colágeno y dentro de macrófagos, el patrón conocido como “queso suizo”, antes mencionado.

Con todo, no hay suficientes evidencias científicas para establecer en una relación causa-efecto entre el desarrollo de enfermedades del tejido conectivo y la aplicación de este tipo de relleno facial.^{25,26,27}

Polimetilmetacrilato

La composición de este material, utilizado en Europa desde 1994, incluye 25% de microesferas de polimetacrilato (30-40 μm) y 75% de gel de colágeno bovino utilizado como vehículo (degradado en 1-3 meses).¹

Es necesario practicar pruebas intradérmicas por lo menos 4 semanas antes del procedimiento debido a la posibilidad de reacciones alérgicas (menor a 3%).

La infiltración se lleva a cabo en la unión de la dermis y el tejido celular subcutáneo, donde meses después el relleno es reemplazado por tejido granulomatoso, precipitando una reacción a cuerpo extraño en la que el material queda encapsulado en tejido conectivo y se produce un aumento de volumen que alarga su vida media.⁵

En febrero de 2003 la FDA contraindicó la aplicación de este material en los labios debido a la formación de nódulos. Se ha reportado una incidencia de 0.6% en la aparición de granulomas 6-24 meses después de la aplicación.

Poliacrilamida

Es una sustancia transparente tipo gel con 95% de agua y 5% de un polímero hidrófilo de poliacrilamida.

Debe aplicarse exclusivamente en tejido celular subcutáneo, músculo o plano superior del periostio,²⁸ y es posible que sea necesario repetir la infiltración para obtener resultados satisfactorios (con intervalos entre aplicación de 15 días).¹

Entre las reacciones adversas se han descrito formación de granulomas como reacción a cuerpo extraño, así como nódulos que pueden o no estar relacionados con una infección concomitante por *Staphylococcus aureus*.

Poli-etil-metacrilato

Las formulaciones de este material contienen un hidrogel acrílico (copolímero de hidroximetacrilato y etilmetacrilato) y 40-60% de ácido hialurónico puro obtenido por fermentación de cultivos bacterianos.

El relleno facial debe aplicarse en la unión de dermis e hipodermis (preparaciones con AH 40%) o bien, en el espesor de la hipodermis o tejido subperióstico (preparaciones con AH 60%).⁵

Se calcula que la incidencia de efectos adversos a largo plazo con este tipo de material es de 1.2-1000 pacientes, describiéndose en particular incidentes de induraciones y formación de nódulos. Sin embargo, 61% de estas complicaciones se debe a una técnica inadecuada (inyección muy superficial del material).¹

Polidimetilsiloxano + Polivinilpirrolidona

Este producto –que combina 38% de un polímero bifásico con partículas de polidimetilsiloxano (silicona; de 100 a 600 μm) y 62% de gel bioexcretable de polivinilpirrolidona como vehículo– debe infiltrarse en el tejido celular subcutáneo.⁵

En los 4 días posteriores a la aplicación, el vehículo se absorbe y precipita una reacción a cuerpo extraño, en la cual es sustituido por fibrina adquiriendo un efecto más duradero.¹

Parafina

Compuesto de largas cadenas de hidrocarburos acíclicos no degradables, este material ocasiona una reacción inflamatoria a cuerpo extraño. Aunque dejó de utilizarse hace décadas, es importante mencionarlo aquí por las complicaciones ampliamente documentadas.

Estudios histopatológicos

El estudio histopatológico es considerado el estándar de oro para identificar el tipo de relleno responsable de los efectos adversos.³

Un hallazgo clásico es la formación de vacuolas rodeadas por tejido esclerótico de colágeno hialinizado, así como un infiltrado inflamatorio con células epiteloides, histiocitos, y linfocitos.⁵

Se ha propuesto una clasificación por estadios para los efectos adversos precipitados por las sustancias de relleno:

- I. Reacción leve con pocas células inflamatorias.
- II. Reacción inflamatoria con una o dos células gigantes.

- III. Tejido fibroso con células inflamatorias, linfocitos y células gigantes.
- IV. Granuloma con implantes encapsulados y reacción a cuerpo extraño.²⁹

Sin embargo, hasta ahora ha sido difícil utilizar dicha clasificación ya que la intensidad de la respuesta inflamatoria varía en una misma pieza histopatológica dependiendo del segmento de tejido que esté analizándose.³⁰

Conclusiones

Hoy día, una de las aplicaciones más frecuentes para los rellenos faciales es la lipoatrofia relacionada con VIH, que afecta aproximadamente a 50% de los pacientes, sobre todo quienes reciben terapia antirretroviral. Sin embargo, el estudio VEGA, que utilizó ácido poli-L-láctico en 50 individuos infectados que habían sufrido pérdida de tejido facial subcutáneo, reportó que 44% de los voluntarios desarrolló micronódulos, los cuales remitieron espontáneamente en 6 individuos al cabo de 2 años.³¹

Es importante que el médico dermatólogo esté familiarizado con los rellenos que ofrece el mercado actual –su composición, sitio de aplicación, técnica de infiltración y efectos adversos– para que, en la eventualidad de utilizarlos pueda orientar al paciente, brindar un mejor servicio y evitar complicaciones.

Cuadro 1. Tipos de materiales de relleno y sus nombres comerciales.

RELLENOS ABSORBIBLES HETERÓLOGOS	
Ácido hialurónico no animal	Restylane
Colágeno bovino	Zyderm I (35 mg/ml) Zyderm II (65 mg/ml) Zyplast (35 mg/ml + glutaralheído)
Colágeno humano	Cosmoderm Cosmoplast
RELLENOS BIODEGRADABLES QUE ESTIMULAN LA PRODUCCIÓN DE COLÁGENO	
Ácido Poli-L- láctico	New-Fill
Hidroxiapatita de calcio	Radiesse
RELLENOS PERMANENTES	
Polidimetilsiloxano	Silícón
Polimetilmetacrilato	Artecoll
Poliacrilamida	Aquamid
Poli-etil-metacrilato	DermaLive DermaDeep
Polidimetilsiloxano+polivinilpirrolidona	Bioplastique

BIBLIOGRAFÍA

- Thioly-Bensoussan, Daphne. "Non-hyaluronic acid fillers". *Clinics in Dermatology* 2008; 26: 160-176.
- Lemperle G, Romano JJ, Busso M. "Soft tissue augmentation with Artecoll®: 10-year history, indications, techniques, and complications". *Dermatol Surg* 2003; 29: 573-587.
- Enríquez MJ, Alcalá Daniel, González Karla, et al. "Lipogranuloma esclerosante por modelantes". *Rev Cent Dermatol Pascua* 2007; 16 (1): 19-23.
- Price, Richard D, Berry MG, Navsaria Harshad A. "Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence". *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2007; 60: 110-119.
- Zimmermann, Ute S, Clerici Thierry J. "The Histological Aspects of Fillers Complications". *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 2004; 23: 241-250.
- Narins RS, Brandt F, Leyden J, et al. "A randomized, double-blind, multi-center comparison of the efficacy and tolerability of Restylane versus Zyplast for the correction of nasolabial folds". *Dermatol Surg* 2003; 29: 588-595.
- Manna F, Dentini M, Desideri P, de Pita O, Mortilla E, Maras B. "Comparative chemical evaluation of two commercially available derivatives of hyaluronic acid (hylaform from rooster combs and restylane from streptococcus) used for soft tissue augmentation". *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 13: 183-192.
- Filion MC, Phillips NC. "Pro-inflammatory activity of contaminating DNA in hyaluronic acid preparations". *J Pharm Pharmacol* 2001; 53: 555-561.
- Lupton JR, Alster TS. "Cutaneous hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid gel". *Dermatol Surg* 2000; 26: 135-137.
- Klein AW. "Granulomatous foreign body reaction against hyaluronic acid". *Dermatol Surg* 2004; 30 (7): 1070.
- Elson ML. "The role of skin testing in the use of collagen injectable materials". *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 301-303.
- Klein AW, Rish DC. "Injectable collagen update". *J Dermatol Surg Oncol* 1984; 10: 519-522.
- Morgan AM. "Localized reactions to injected therapeutic materials. Part 2. Surgical agents". *J Cutan Pathol* 1995; 22: 289-303.
- Viegaard D. "Soft tissue augmentation and the role of poly-L-lactic acid". *Plast Reconstr Surg* 2006; 118 (3 suppl): L46S-54S.
- Levy RM, Redbord KP, Hanke CW. "Treatment of HIV lipoatrophy and lipoatrophy of aging with poly-L-lactic acid: a prospective 3-year follow-up study". *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 923-933.
- Christensen L, Breiting V, Jansen M, Vuust J, Hogdall E. "Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers". *Aesthetic Plast Surg* 2005; 29: 34-48.
- Duffy DM. "Complications of fillers. Overview". *Dermatol Surg* 2005; 31: 1626-1633.
- Zido BM. "Radiance: short term experience". *Aesthet Surg J* 2003; 23: 495-499.
- Dadzie OE, Mahalingam M, Parada M, El Helou T, Philips T, Bhawan J. "Adverse reactions to soft tissue fillers. A review of the histological features". *J Cutan Pathol* 2008; 35: 536-548.
- Winer LH, Sternberg TH, Lehman R, Ashley FL. "Tissue reactions to injected silicone liquids". *Arch Dermatol* 1964; 90: 588-593.
- Rae V, Pardo RJ, Blackwelder PL, Falanga V. "Leg ulcers following subcutaneous injection of a liquid silicone preparation". *Arch Dermatol* 1989; 125: 670-673.
- Mastrusero DN, Pesqueira MJ, Cobb MW. "Severe granulomatous reaction and facial ulceration after subcutaneous silicone injection". *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 849-852.
- Hexsel DM, Hexsel CL, Iyengar V. "Liquid injectable silicone. History, mechanism of action, indications, technique, and complications". *Semin Cutan Med Surg* 2003; 22: 107-114.
- Oliveira VM, Roveda Junior D, Lucas FB, et al. "Late seroma after breast augmentation with silicone prostheses: a case report". *Breast J* 2007; 13: 421-423.
- Silver RM, Sahn EE, Aleen JA, et al. "Demonstration of silicone in sites of connective tissue disease in patients with silicone gel breast implants". *Arch Dermatol* 1993; 129: 63-68.
- Varga J, Schumacher R, Jimenez SA. "Systemic sclerosis after augmentation mammoplasty with silicone implants". *Ann Intern Med* 1989; 111: 377-387.
- Fenske NA, Vasey FB. "Silicone-associated connective tissue disease. The debate rages". *Arch Dermatol* 1993; 129: 97-98.
- De Cassia Novaes W, Berg A. "Experience with a new non biodegradable hydrogel (Aquamid): a pilot study". *Aesthetic Plast Surg* 2003; 27: 376-380.
- Duranti F, Salti G, Bovani B, Calandra M, Rosati M. "Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation". *Dermatol Surg* 1998; 24: 1317-1325.
- Requena Luis, Requena Celia, Christensen Lise, et al. "Adverse reactions of injectable soft tissue fillers". *J Am Acad Dermatol* Jan 2011; 64 (1): 1-34.
- Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, et al. "Polylactic acid implants (New-Fill) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients: results of the open-label study VEGA". *AIDS* 2003; 17: 2471-2477.