

11236
T35



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

EFFECTO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVO SOBRE LA HIPERTROFIA ADENOIDEA DE PACIENTES ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y SU CORRELACION CON LA CARGA VIRAL EN EL TEJIDO ADENOIDEO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

★ OCT 6 2003 ★

SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA

T E S I S
QUE PRESENTA:

DR. LUIS VELAZQUEZ VILLASEÑOR
PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO

[Handwritten signature]

ASESOR: DR. GUSTAVO REYES TERAN

COASESOR Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. ANTONIO SODA MERRY

[Handwritten signature]

INER

SUMEXICO. D. F.
DIVISION

OCTUBRE DE 2003

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

FALLA DE ORIGEN

1



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico o impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: LUIS

VÉLEZ PÉREZ VILLARREAL

FECHA: 9-OCT-03

FIRMA: [Firma manuscrita]

DEDICATORIA

a Pilar por ser la persona más importante en mi vida y a quien le dedicaré el resto de mis logros y esfuerzos,

a mi papá Germán y mi mamá Mercedes porque sin su amor y apoyo incondicional no hubiera llegado hasta aquí,

a Adriana, Germán y Marcia por ser los mejores hermanos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

al DR. ANTONIO SODA por haberme dado la gran oportunidad de formarme como otorrinolaringólogo en el mejor programa de residencia del país,

al DR. ARTURO RAMÍREZ por su amistad y confianza depositada en mí,

al DR. GUSTAVO REYES por todo el apoyo y el tiempo que le dedicamos juntos a este trabajo, por dejarme formar parte de su increíble equipo de trabajo y por brindarme su amistad,

a GABRIEL y ELVIRA por los excelentes momentos que pasamos juntos durante los 4 años de formación,

a Reinaldo, Juan, Luis Pedro, Carlos, Nacho, Armando, Román, Juan José, Eloísa, Arturo, Bernardo, Gonzalo, Lisette, Leo P., Claudia, Griselda, Alberto y Leonardo G., por todo lo que me enseñaron y principalmente por su amistad,

a Anita por asistirme con los pacientes en todo momento,

a Juanita, Klinty, Chon, Minerva, Zeldy, y al resto del grupo de infectología por haber sido un estupendo equipo con el que tuve la suerte de poder trabajar,

a la Dra. García Sancho y a la Dra. Aurora Tapia por el análisis estadístico,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE

I. Introducción.....	5
II. Justificación.....	8
III. Hipótesis.....	12
IV. Objetivos.....	12
V. Materiales y Métodos.....	13
VI. Resultados.....	20
VII. Discusión.....	23
VIII. Conclusiones.....	30
IX. Anexos.....	31
X. Referencias.....	43

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EFFECTO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVO SOBRE LA HIPERTROFIA ADENOIDEA DE PACIENTES ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y SU CORRELACIÓN CON LA CARGA VIRAL EN EL TEJIDO ADENOIDEO

I. INTRODUCCIÓN

Actualmente existen más de 40 millones de personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y han muerto más de 20 millones por el Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA), por lo que esta enfermedad se considera una de las pandemias más grandes en la historia de la medicina. ⁽¹⁾

Las lesiones en cabeza y cuello son muy comunes en las diversas etapas de la infección por el VIH-1. La prevalencia varía de 40 a 70%. ⁽²⁻⁵⁾ Sin embargo, actualmente se estima que durante toda la historia natural de la enfermedad y la vigilancia estrecha del paciente, el 100% de ellos presentarán alguna manifestación en cabeza y cuello. ⁽⁶⁾

Dentro de este grupo de lesiones se encuentra la hipertrofia adenoidea causada por el VIH-1, la cual se describió inicialmente en 1988 con estudios radiológicos ⁽⁵⁾ y con resonancia magnética nuclear (RMN) en donde se encontró hipertrofia adenoidea en el 60% de los pacientes adultos VIH-1 positivos. ⁽⁷⁾

Es importante recordar que las adenoides se forman del tercer al séptimo mes de embriogénesis, y se encuentran al nacimiento cuando se colonizan con bacterias durante las primeras semanas de vida. Ocurre un aumento de tamaño durante la infancia temprana y media en respuesta a una variedad de retos antigénicos los cuales incluyen virus, bacterias, alérgenos, alimentos e irritantes ambientales. En la mayoría de los casos las adenoides sufren una regresión en su tamaño o atrofia durante la pubertad.⁽³⁷⁾ Por lo tanto llama la atención que los pacientes adultos infectados con el VIH-1 tengan una hipertrofia adenoidea.

Posteriormente, en otros estudios se describen los hallazgos clínicos y patológicos en 59 pacientes VIH-1 positivos encontrando hipertrofia adenoidea moderada en 34% y severa en 22% de acuerdo a la clasificación que este grupo propone.^(8,9) Se describieron casos de pacientes con obstrucción nasal e hipoacusia conductiva, en los cuales se encontró crecimiento de tejido adenoideo en la nasofaringe y concomitadamente una otitis media secretora (OMS), además las biopsias de dicho tejido reportaron hiperplasia folicular benigna.⁽¹⁰⁾ En estos pacientes se documentó infección por VIH-1. En 1992, Desai⁽¹¹⁾ fue el primero en reconocer la tríada de infección por VIH-1, hipertrofia linfoide nasofaríngea y OMS como una entidad clínica bien definida.

La infección por el VIH-1 conduce a una cadena de sucesos en el sistema inmunitario del huésped que resulta en inmunodeficiencia que anuncia el desarrollo del SIDA. El mecanismo exacto de muerte celular por el virus no ha sido completamente elucidado pero existen varias hipótesis.⁽¹²⁾ La disminución

y disfunción de los linfocitos CD4+ es el fenómeno principal en la infección por el VIH-1. Los linfocitos y las células del sistema monocito/macrófago representan el principal objetivo del VIH-1. Estas células sirven de reservorio para la persistencia del virus y su transmisión. También se incluyen las células dendríticas, ubicadas en la sangre periférica, en los centros germinales de los órganos linfoides y en las regiones interfoliculares T-dependientes, así como en órganos no linfoides como la piel y membranas mucosas. Son células procesadoras de antígenos y activadoras de linfocitos T. Conjuntamente con las mononucleares de la sangre las células dendríticas juegan un papel crucial en la transmisión del VIH-1 facilitando la infección de los linfocitos T-helper CD4+.

La exposición del VIH-1 a los tejidos linfáticos vía células mononucleares sanguíneas y células dendríticas lleva a cambios moleculares que implican una hipertrofia de los tejidos linfoides infectados en los estadios latentes y precoces de la enfermedad, incluyendo los tejidos linfoides extranodales como las amígdalas y las adenoides. ⁽¹³⁾

El VIH-1 puede ser llevado a las amígdalas y adenoides a través de la sangre por linfocitos T periféricos, monocitos/macrófagos y células dendríticas. Una ruta alternativa es la infección transmucosa. De este modo, las células dendríticas de las mucosas oral, anal, vaginal y del tracto aerodigestivo superior pueden ser directamente infectadas por el VIH-1 vía transmisión sexual. ⁽¹⁴⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Histopatológicamente se encuentra en el tejido adenoideo hiperplasia folicular con centros germinales irregulares y agrandados ^(10, 13, 15) y adelgazamiento de la zona del manto. ⁽⁶⁾ Partículas del VIH-1 o marcadores de su ácido ribonucleico (RNA) pueden ser detectadas dentro de estos centros germinales o en la superficie mucosa de las adenoides ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Se ha postulado que el tejido linfoides en los ganglios linfáticos y en las adenoides pueden servir como un filtro para el virus y sus complejos inmunes asociados. ⁽¹⁷⁾ Como sea, el virus retenido como complejo inmune en la superficie dendrítica de las células linfoides foliculares pueden infectar a cualquier célula que transite el centro germinal, lo que causa entonces diseminación del VIH-1. ^(17, 18) Por lo tanto, el tejido linfoides sirve como un reservorio para RNA de VIH-1, y el estímulo continuo del virus puede inducir hiperplasia.

II. JUSTIFICACIÓN

En los últimos 10 años en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) han ocurrido más de 1500 hospitalizaciones por SIDA y neumonía con una mortalidad del 30%. El SIDA es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el Instituto. El Servicio de Infectología para el paciente inmunocomprometido del INER lleva el manejo de cientos de pacientes infectados por el VIH-1.

La importancia clínica del crecimiento adenoideo en pacientes infectados por el VIH-1 es que puede causar o participar como cofactor en otras entidades clínicas como la otitis media secretora, rinosinusitis aguda o crónica, rinitis

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

obstructiva crónica o desarrollar linfoma tipo B o sarcoma de Kaposi a partir de adenoides hipertróficas. ^(6-8, 11,19)

Con estos antecedentes nos damos cuenta del papel que juega el otorrinolaringólogo en el seguimiento estrecho y el tratamiento de las manifestaciones clínicas en cabeza y cuello que presentan los pacientes infectados por el VIH-1, y en este caso específicamente la importancia que implica el monitoreo del tamaño adenoideo.

El estándar de oro para la determinación del tamaño preciso de las adenoides ha sido la RMN, ^(5,20) sin embargo resulta poco práctico y muy costoso este estudio de imagen para poder realizar mediciones seriadas y monitorizar adecuadamente el tejido adenoideo. Un método sencillo, práctico y poco costoso para tener un seguimiento de la hipertrofia adenoidea en estos pacientes es mediante la endoscopia rígida nasal, además de ser auxiliar en el diagnóstico de rinitis obstructiva crónica, rinosinusitis y malignización del tejido adenoideo. La endoscopia rígida nasal también nos permite poder tomar una biopsia dirigida de tejido adenoideo tanto para poder calcular la carga viral linfoidea y también en casos específicos poder diagnosticar malignización de dicho tejido.

Con la endoscopia rígida nasal se han descrito clasificaciones ⁽⁶⁾ que tratan de hacer objetiva la medición del tamaño adenoideo. En estos estudios, los distintos grados de crecimiento propuestos se basan en milímetros. Sin embargo, la mayor desventaja de este método es que la medición del tejido

adenoideo es por apreciación, lo que la hace altamente subjetiva. No se utilizan instrumentos de medición que documente la clasificación.

Las desventajas de los métodos descritos, hacen necesaria una combinación de un procedimiento diagnóstico práctico y poco costoso, como la endoscopia rígida nasal, junto con la posibilidad de poder realizar mediciones exactas y objetivas de las adenoides. Una posibilidad para eliminar las desventajas es diseñar un medidor adenoideo, graduado milimétricamente en su punta, que al ser introducido endoscópicamente a través de la nariz hasta la nasofaringe pueda medir directamente el tamaño exacto de las adenoides.

Con la introducción del tratamiento antiretroviral altamente activo (HAART), el cual consiste en una terapia de triple droga combinando 2 nucleósidos inhibidores de la transcriptasa reversa junto con un inhibidor de proteasa o un inhibidor de transcriptasa reversa no nucleósido, es posible suprimir considerablemente la replicación del VIH-1 en la mayoría de los pacientes. El resultado es la disminución rápida y duradera de la carga viral plasmática a concentraciones indetectables con las técnicas disponibles (<20 copias/mL). El efecto virológico del HAART se asocia a un incremento sostenido y sin precedentes en la cuenta de linfocitos CD4⁺ ⁽²¹⁾ y, en consecuencia, a un control de la evolución clínica y disminución significativa de la morbilidad y mortalidad de los pacientes. ^(21,22) La supresión de la viremia plasmática puede no ser el mejor indicador de supresión de la replicación viral ^(23,24), ni el marcador más sensible para comparar la eficacia y durabilidad de diferentes esquemas de HAART. Estudios previos han mostrado que el promedio de la

carga viral en tejido linfóide del VIH-1 es más de $2 \log^{10}$ copias/mL que la carga viral plasmática⁽²⁵⁾ y es el sitio de replicación viral residual durante los períodos que la carga viral plasmática se mantiene indetectable.⁽²⁶⁻²⁸⁾

Los estudios disponibles de los cambios morfológicos en el tejido linfóide de los pacientes en el esquema de HAART son pocos y contradictorios.⁽³²⁾ Hasta ahora solamente se han determinado algunas relaciones que existen cuando no hay carga viral plasmática detectable en relación a algunos órganos linfoides, como lo son ganglios linfáticos⁽²⁹⁾ y tejido linfóide de amígdalas palatinas,^(30,31) pero no existen estudios en donde se evalúe el efecto de HAART sobre la hipertrofia adenoidea ni la determinación de carga viral en tejido adenoideo y sus correlaciones clínicas. Aún más, no se ha evaluado la utilidad de la endoscopia para determinar la relación potencial del tejido linfóide nasofaríngeo y la respuesta al tratamiento con antirretrovirales en los pacientes infectados por VIH-1.

Los antecedentes previos justifican comparar los niveles de replicación viral en plasma y en tejido adenoideo pre y post HAART, correlacionándolos además con el tamaño de las adenoides pre y post HAART para analizar la respuesta de éste órgano linfóide tanto macroscópica como inmunológica al tratamiento que se utiliza actualmente para tener un control más estrecho del paciente infectado por el VIH-1.

En la literatura mundial no existe algún estudio donde se haya determinado la carga viral en tejido adenoideo pre HAART y post HAART. Por lo tanto, es

justificable conducir un estudio que describa el efecto del HAART en la hipertrofia adenoidea de pacientes adultos infectados por el VIH-1 y su efecto en la carga viral adenoidea y relacionarla con la carga viral plasmática para tratar de establecer una correlación clínica de tipo predictivo.

III. HIPÓTESIS

En un estudio descriptivo de corte transversal se encontró que el HAART es un factor determinante en el tamaño del tejido linfoide nasofaríngeo en adultos, disminuyendo la prevalencia de hipertrofia adenoidea en el grupo de pacientes que recibe una combinación eficiente de fármacos antirretrovirales. (33)

Por lo tanto, nuestra hipótesis es que los pacientes infectados por VIH-1 que inician tratamiento antirretroviral altamente activo, tendrán disminución del tamaño en el tejido adenoideo y en su carga viral tisular.

IV. OBJETIVOS

- 1) Evaluar el efecto del tratamiento antirretroviral altamente activo sobre la hipertrofia adenoidea en pacientes infectados por VIH, sin tratamiento previo.
- 2) Evaluar el efecto del tratamiento antirretroviral altamente activo sobre la carga viral del tejido adenoideo en pacientes infectados por VIH, sin tratamiento previo.
- 3) Determinar la correlación entre el tamaño del tejido adenoideo y la carga viral tisular.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

V. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

Es un estudio prospectivo y descriptivo.

Población de Estudio

Conformado por un grupo de pacientes pertenecientes a la Clínica de Infectología para el paciente inmunocomprometido del INER con diagnóstico de VIH-1 positivos documentados por ELISA y Western Blot que fueron referidos en el periodo comprendido entre Octubre 2002 y Agosto 2003 de acuerdo con los criterios de inclusión establecidos por el Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del INER y por la Clínica de Infectología del INER.

Criterios de Inclusión:

- 1) Infección por VIH-1 documentada
- 2) Mayores de 18 años de edad y de ambos géneros
- 3) Sin HAART al momento de entrar al estudio
- 4) Sin criterios de infección de nariz y senos paranasales
- 5) Tener el consentimiento informado de pacientes en protocolos de experimentación para la toma de biopsia de adenoides

Criterios de Exclusión:

- 1) Suspensión del HAART en cualquier momento del estudio
- 2) Infección oportunista activa

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3) Pacientes con neoplasia (ej. Sarcoma de Kaposi, Linfoma)

Criterios de Eliminación:

- 1) Anatomía nasal que impida el diagnóstico endoscópico
- 2) Falla virológica o nula respuesta al HAART
- 3) Pacientes que no cooperen en la realización del estudio

Cuestiones éticas

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Científico de la Dirección de Investigación y por el Comité de Bioética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Se explicó a los pacientes acerca de los procedimientos de rutina a realizar y la toma de biopsia adenoidal. Se obtuvo su consentimiento informado por escrito y se les proporcionó una hoja con la Declaración de los Derechos de las Personas en Experimentación.

Metodología

Los pacientes eran referidos un día antes de iniciar el HAART y nuevamente 3 meses después de continuar con dicho tratamiento. Se elaboró una historia clínica dirigida y exploración física otorrinolaringológica completa a cada paciente incluyendo una audiometría y una timpanometría pre y post HAART. Finalmente los datos se recolectaron en una hoja de captura diseñada para el estudio. (Anexo 1)

Todos los pacientes se evaluaron por un mismo médico y por separado en el área de la consulta externa del Departamento de Otorrinolaringología. Una

enfermera asistió durante la valoración y se verificó que el material utilizado fuera adecuadamente organizado y desinfectado, de acuerdo a las normas convencionales para la prevención de la transmisión de enfermedades infectocontagiosas. Se utilizaron medidas de protección recomendadas para el manejo de estos pacientes (Guantes desechables, mascarilla y lentes protectores, campos limpios para cada paciente).

Medición endoscópica y biopsia de adenoides

Se realizó rinoscopia anterior a cada paciente para evaluar la permeabilidad de fosas nasales para poder realizar endoscopia rígida. Posteriormente se colocó taponamiento anterior de algodón con oximetazolina + lidocaína al 2% para obtener un efecto vasoconstrictor en cornetes y anestésico local. Se dejó el taponamiento durante 5 minutos y se retiró.

Se realizó una endoscopia rígida nasal diagnóstica con endoscopio de 4mm a 30° (*Karl Storz/Hopkins II/BWA 28721*) para evaluar el espesor máximo del tejido adenoideo desde la pared posterior nasofaríngea utilizando un medidor metálico graduado milimétricamente diseñado para tal fin. (**Anexo 2**)

Un hisopo impregnado en lidocaína al 2% se introdujo endoscópicamente para aplicar tópicamente sobre el tejido adenoideo durante 3 minutos y se retiró. Se procedió a la toma de biopsia guiada endoscópicamente del tejido adenoideo con una pinza para biopsia endoscópica de copas de 3mm (*Xomed-Treace 18-80213*). (**Anexo 3**) El tejido obtenido se colocó en pequeños contenedores a los cuales previamente se determinó el peso exacto en una báscula especial, y

ya con el tejido nuevamente se volvían a pesar, y obteniendo la diferencia entre los dos se obtuvo el peso exacto del tejido biopsiado. Inmediatamente después se congelaron las biopsias en nitrógeno líquido en espera a ser enviados para determinación de carga viral tisular.

Toma de muestras

El mismo día en que el paciente fue valorado en el Departamento de Otorrinolaringología, antes de iniciar el HAART y 3 meses después, fueron enviados a toma de muestras sanguíneas al laboratorio para obtener la carga viral plasmática. Con la muestra para obtención del número de linfocitos CD4^(*) en la primera cita se verificaría si se trataba de un grupo de pacientes homogéneo, es decir, en la misma etapa clínica de la enfermedad. También se obtuvieron CD4^(*) posteriores al HAART.

Determinación de Carga Viral Plasmática

Las muestras de plasma fueron obtenidas de sangre anticoagulada con EDTA de pacientes con VIH-1 por centrifugación a 2500 r.p.m. durante 20 minutos y congeladas a -80° C. La cuantificación de copias de RNA de VIH fueron analizadas por RT-PCR kit monitor Amplicor HIV-1 (Roche Diagnostics, Branchburg, New Hampshire, USA) por el método estándar.

Fundamento:

Esta prueba mide la cantidad de virus del VIH en sangre. Mediante una mezcla de lisis se aísla el ARN presente en el plasma y se precipita. A partir del ARN se obtiene ADNc (ADN complementario) por RT-PCR. La técnica detecta y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

amplifica una secuencia blanco de 142 bases (correspondiente a una región del gen gag del VIH-1). Para la amplificación se utilizan los iniciadores SK431 y SK462 que al calentarse en presencia de la mezcla se hibridan específicamente con el ARN blanco del VIH-1. La polimerasa elonga el iniciador hibridado para sintetizar una hebra de ADNc.

Por sucesivos ciclos de calentamiento (termociclados) se desnaturalizan el híbrido de ARN y ADNc. Tras el primer ciclo, cuando se enfría la mezcla, el iniciador se hibrida con la hebra de ADNc, sufre la elongación por la polimerasa y se sintetiza así una segunda hebra de ADN. Por lo tanto se ha obtenido una copia de doble cadena de ADNc de la región blanco de cada ARN del VIH-1.

Los amplicones del VIH-1 se desnaturalizan químicamente mediante una solución de desnaturalización y se transfieren a una placa con pocillos cubiertos por sondas específicas para el VIH-1 (SK102). Los amplicones del VIH-1 se unen en los pocillos mediante hibridación con las sondas. Después de la hibridación en la microplaca, ésta se lava para eliminar el material no fijado y se añade conjugado y sustrato TMB. El grado de color, absorbancia a 450 nm y la densidad óptica (DO), de cada pocillo es proporcional a la cantidad de amplicón presente. El número de copias se obtiene aplicando una fórmula: $\text{cociente}/\text{DO} \times \text{número de moléculas de estándar de cuantificación}$.

Determinación de Linfocitos CD4

Se utilizaron anticuerpos específicos a Linfocitos CD3 y subpoblaciones de los mismos, CD4⁺ y CD8⁺ (Becton Dickinson, Mountainview, California, USA) los

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cuales se analizaron en el equipo FACScan (Becton Dickinson, Mountainview, California, USA).

Fundamento:

La citometría de flujo es una técnica que permite obtener información sobre poblaciones celulares a partir de un estudio individualizado de un gran número de células marcadas con anticuerpos que a su vez están unidos a fluorocromos. Las células pasan a través de un láser, dispersan la luz láser y las células teñidas emiten una señal fluorescente. Esta dispersión y reflexión de la luz láser son analizados en duración, intensidad y espectro, estos datos obtenidos son detectados por el instrumento (FACScan) y dan información sobre el tamaño de las células, la complejidad interna y la intensidad relativa de la fluorescencia.

Determinación de Carga Viral en Tejido Adenoideo (NASBA)

Esta técnica se basa en la amplificación isotérmica específica del RNA que corresponde al gen *gag* del VIH-1 que involucra la síntesis de DNA intermediario utilizando transcriptasa reversa AMV, RNasa H y polimerasa RNA T7.

Fundamento:

La cuantificación de RNA utilizando NASBA se realizó de acuerdo a las instrucciones del producto, en donde 100µL de plasma se trataron con solución de lisis (tiocinato guanidio y Tritón X-100) conteniendo tres estándares internos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

en diferentes concentraciones. El RNA fue absorbido en partículas de sílice las cuales fueron lavadas. El RNA se liberó de el sílice. Una mezcla de los primers, dNTP y rNTP fueron agregadas, y se incubaron a 65°C, y la solución enzimática fue agregada. La muestra fue incubada a 41°C durante 90 minutos para permitir la amplificación. Los productos de amplificación del tejido adenoideo del paciente VIH-1 (+) y los estándares fueron cuantificados seguidos de la captura de una sonda común, por hibridación con sondas específicas marcadas con rutenium (luminosidad electroquímica). La concentración del RNA del VIH fue entonces calculada como el radio de los valores para los tres estándares contra el del RNA investigado.

Métodos Estadísticos

La base de datos se analizó en el programa estadístico STATA versión 7.0. Las variables que se analizaron fueron continuas y se compararon mediante la prueba de Wilcoxon. El tamaño adenoideo pre y post HAART se calificó en milímetros, la carga viral en número de copias por mililitro de plasma y las concentraciones circulantes de linfocitos T CD4+ basal correspondió al número de linfocitos T CD4+ por microlitro.

También se utilizó el programa estadístico SPS, utilizando la prueba de t pareada para estudiar las variables de CD4+ pre y post HAART, tamaño adenoideo pre y post HAART y carga viral plasmática pre y post HAART. Se utilizó el mismo programa para estudiar la estadística descriptiva de la carga viral adenoidea pre y post HAART.

VI. RESULTADOS

La población estudiada quedó conformada por un total de 27 pacientes VIH-1 positivos vírgenes a tratamiento antirretroviral altamente activo, de los cuales 25 (92%) correspondían al sexo masculino y 2 (8%) al femenino. (Anexo 4)

El promedio de edad fue de 34.7 años (rango de 22 a 51) con una desviación estándar de 7.59 años y una varianza de 57.66. Los 27 (100%) pacientes fueron infectados por el VIH-1 mediante una ruta de transmisión sexual. La tendencia sexual estaba distribuida en 16 (59%) pacientes homosexuales, 9 (33%) heterosexuales y 2 (8%) bisexuales. (Anexo 5)

Cada paciente utilizó uno de los siguientes esquemas de HAART:

- 1) Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC) + Efavirenz (EFV)
- 2) Estavudina (D4T) + Lamivudina (3TC) + Efavirenz (EFV)
- 3) Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC) + Nelfinavir (NFV)
- 4) Estavudina (D4T) + Lamivudina (3TC) + Nelfinavir (NFV)
- 5) Zidovudina (AZT) + Lamivudina (3TC) + Indinavir (IDV)
- 6) Didanocina (DDI) + Lamivudina (3TC) + Indinavir (IDV) / Ritonavir (RTV)

Se estudiaron 27 pacientes VIH-1 positivos que presentaron un conteo de linfocitos CD4⁺ al inicio del HAART con mediana de 45 células/ μ L (rango de 6 a 344). La media (\pm desviación estándar) fue de 61.7 (\pm 64.7) células/ μ L y una varianza de 4187.31. Posterior al HAART la cuenta de linfocitos CD4⁺ tuvo una media (\pm desviación estándar) de 140.88 (\pm 60.46) células/ μ L (rango de 48 a 274) y una varianza de 3655.18.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En los 27 pacientes antes de iniciar el HAART al medir el espesor del tejido adenoideo se encontró una media de 8.5mm, con un rango desde 1 a 25 mm, una mediana de 7mm y una desviación estándar de 5.43mm.

De los 27 pacientes, 9 dejaron de acudir a su cita 3 meses posteriores al inicio del HAART, por lo que se estudiaron 18 pacientes para la medición del espesor adenoideo pre y post HAART:

La masa adenoidea pre-HAART tuvo una mediana de 7mm (rango de 1 a 25) comparado con una masa adenoidea post-HAART con mediana de 4mm (rango de 1 a 18) siendo el resultado estadísticamente significativo ($P < .001$). La carga viral plasmática pre-HAART tuvo una mediana de 676 000 copias/mL (rango de 20 200 a 750 000) comparado con una carga viral plasmática post-HAART con mediana de 1 copia/mL (rango de 1 a 11 900) siendo estadísticamente significativo ($P < .001$). (Anexo 6)

Se estudiaron en 27 pacientes la carga viral plasmática (copias de RNA/mL) pre HAART y en 18 pacientes la carga viral plasmática post HAART. Se encontró en los pacientes pre HAART una media de 516 729 copias/mL, con desviación estándar de 274 835 copias/mL, y un rango de 20 200 a 750 000 copias/mL. En los pacientes post HAART se encontró una media de 700 copias/mL, con desviación estándar de 2 797 copias/mL, y un rango de 1 a 11900 copias/mL.

Se determinó la diferencia de medias pre y post HAART mediante la prueba de t pareada en los CD4+ y se encontró una diferencia de medias de -88.81 con un intervalo de confiabilidad del 95% con límite inferior de -115 y un límite superior de -62.62, con una desviación estándar de 49.15, siendo estadísticamente significativa esta diferencia de medias ($p < 0.05$). (Anexo 10)

Fue determinada la diferencia de medias pre y post HAART mediante la prueba de t pareada en la carga viral plasmática y se encontró una diferencia de medias de 544 699, con un intervalo de confiabilidad del 95% con límite inferior de 421896 y un límite superior de 667 501, con una desviación estándar de 246944, siendo estadísticamente significativa esta diferencia de medias ($p < 0.05$). (Anexo 10)

Así mismo, la diferencia de medias pre y post HAART mediante la prueba de t pareada en el tamaño adenoideo fue de de 3.17mm, con un intervalo de confiabilidad del 95% con límite inferior de 2.17mm y un límite superior de 4.16mm, con una desviación estándar de 2.01mm, siendo estadísticamente significativa esta diferencia de medias ($p < 0.05$). (Anexo 10)

También fue determinada la carga viral en tejido adenoideo mediante el método de NASBA, pre HAART en 16 pacientes y post HAART en 14 pacientes. Para fines de esta tesis, se analizarán los resultados de 12 muestras pre HAART con una media de 11,428,333 copias/mg de tejido adenoideo (rango de 480,000 a 26,000,000), una desviación estándar de 9,284,710 y una mediana de 9,700,000. De las 14 muestras post HAART se

obtuvo una media de 157,795 copias/mg de tejido adenoideo (rango de 540 a 860,000), una desviación estándar de 235,013 y una mediana de 48,000. Las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$, por la prueba de t pareada) (Anexo 11)

Es importante mencionar que de los 27 pacientes que ingresaron al estudio, se detectó uno (3.7%) que tenía una hipoacusia conductiva superficial derecha con una curva tipo B ipsilateral, diagnosticándose OMS derecha pre-HAART. Este paciente obtuvo una medición de 25mm pre-HAART en donde el tejido adenoideo comprimía el torus tubario derecho, obstruyendo el drenaje de dicha trompa. En la medición post HAART el tejido adenoideo disminuyó a 18mm y el torus tubario derecho ya no se obturaba por el tejido linfóide. El paciente tuvo una resolución clínica y audiométrica de la OMS.

VII. DISCUSIÓN

La hipertrofia adenoidea en los pacientes seropositivos al VIH-1 es una correlación clínica bien establecida, ^(5,7) y en la mayoría de los casos se ha atribuido a una hipertrofia folicular benigna, ^(5,8,9,13) ya que el tejido linfóide sirve como un reservorio para el RNA del VIH-1, y el estímulo continuo del virus induce una hiperplasia.

Sin embargo hasta la fecha ha sido difícil evaluar la correlación entre la ausencia o disminución de la carga viral plasmática con respecto a la situación en otros tejidos linfoides, el cual se considera el principal sitio para la replicación y diseminación del VIH-1. ^(17,34,35) Además, considerando la

utilización del HAART y su impacto en los tejidos linfoides existen muy pocos estudios que proporcionen correlaciones morfológicas y clínicas. (29-33)

Este es el primer estudio en la literatura donde se observa el efecto del tratamiento antirretroviral altamente activo sobre la hipertrofia adenoidea en pacientes adultos VIH-1 positivos de una maneja objetiva así como el primer estudio en donde se mide la carga viral en tejido adenoideo pre y post HAART.

El conteo de los linfocitos CD4⁺ pre-HAART fue en promedio 61 células por microlitro, lo que indica que se trata de un grupo homogéneo de pacientes, es decir, en una etapa avanzada del SIDA ya que todos excepto un paciente tenían menos de 200 linfocitos CD4⁺ por microlitro. Habiendo juntado un grupo homogéneo de pacientes los resultados y conjeturas que se obtienen del estudio podrían tener un mayor impacto clínico.

La edad de presentación de la hipertrofia adenoidea y el género de los pacientes se encontraron dentro de lo reportado en la literatura⁽⁸⁻¹⁰⁾, teniendo un predominio del género masculino y con una edad de presentación entre la tercera y cuarta década de la vida. El predominio masculino en nuestro estudio que fue de un 92% probablemente se deba a que la población con mayor incidencia de SIDA en la población mexicana sean homosexuales masculinos.

Nuestro estudio demuestra una disminución estadísticamente significativa (Wilcoxon $P < .001$) del tamaño adenoideo y de la carga viral plasmática pre y post HAART, así como el aumento de los linfocitos CD4⁺ post HAART.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

(Anexo 6-8) habiéndose realizado un seguimiento en los pacientes de 3 meses después de iniciar el HAART.

También se demuestra una disminución estadísticamente significativa (prueba de t pareada $p < 0.05$) en la diferencia de medias pre y post HAART del número de linfocitos CD4+, de la carga viral plasmática, del tamaño adenoideo y de la carga viral en tejido adenoideo. (Anexo 10-11)

La disminución del tamaño de las adenoides y la carga viral plasmática secundarias a la utilización del HAART, en conjunto con el aumento de los linfocitos CD4⁽⁺⁾ en plasma, nos puede sugerir una disminución del tamaño adenoideo por una redistribución de los linfocitos CD4⁽⁺⁾ que se encontraban secuestrados en el tejido linfoide. Al suprimir la replicación del VIH-1 en todas las células infectadas, los linfocitos CD4⁽⁺⁾ del tejido linfoide, se liberan nuevamente a la circulación y por lo tanto morfológicamente se traduce en una disminución del tamaño de las adenoides.

Previamente se ha reportado una prevalencia de la hipertrofia del tejido adenoideo en pacientes infectados por el VIH del 35 al 60%.^(5,7) Ninguno de estos estudios especifican a partir de que medida se considera que las adenoides se encuentran hipertróficas. Se ha considerado que el estándar de oro para determinar el tamaño adenoideo es la RMN y en un estudio comparativo utilizando esta técnica, se encontró que los pacientes con infección por el VIH-1 tuvieron significativamente el tejido adenoideo de mayor tamaño que los pacientes sin infección por el VIH-1.⁽²⁰⁾ Estos resultados que

miden el tejido adenoideo de 21 pacientes seropositivos a VIH-1, muestran una media de 6.76mm, con un rango desde 1.5mm hasta 20mm, una mediana de 5mm y una desviación estándar de 5.82mm. Comparando éstos con nuestros resultados en los 27 pacientes antes de iniciar el HAART al medir el espesor del tejido adenoideo que mostraron una media de 8.5mm, con un rango de 1 a 25 mm, una mediana de 7mm y una desviación estándar de 5.43mm, se muestra que son resultados muy similares. (Anexo 9)

La semejanza en los resultados de los 2 estudios nos muestra la confiabilidad en la utilización del medidor endoscópico graduado milimétricamente para determinar adecuadamente el tamaño del tejido adenoideo sin necesidad de utilizar métodos que implican un mayor costo como lo es la RMN, además de lo poco accesible y poco práctico que puede ser éste método comparado con la relativa facilidad de una revisión endoscópica en la exploración física otorrinolaringológica.

La respuesta adecuada en la disminución de tamaño de las adenoides al iniciar el HAART podría tener implicaciones importantes desde el punto de vista clínico. La hipertrofia de adenoides en los pacientes con VIH-1 puede asociarse a otras entidades como rinitis obstructiva crónica, rinosinusitis aguda o crónica, OMS.^(11,36) Con el HAART se demostró en este estudio que hay una disminución estadísticamente significativa en el tamaño adenoideo, por lo tanto podemos inferir que debe de encontrarse una disminución en la incidencia y/o prevalencia de cualquiera de estas entidades clínicas además de funcionar como adyuvante en la resolución de estas patologías ya que se consideraría

como factor terapéutico el actuar directamente sobre uno de los mecanismos involucrados en la patogénesis de cada uno de ellos.

En nuestra serie tenemos el caso de un paciente masculino de 32 años en el que al ingresar al estudio sin HAART se encontraron unas adenoides que medían 25mm y comprimían evidentemente el torus tubario derecho, niveles hidroaéreos en oído medio derecho, además de una hipoacusia conductiva superficial con curva tipo B de Jerger en la timpanometría ipsilateral, diagnosticando una OMS secundaria a la hipertrofia adenoidea. El único tratamiento que se le dio al paciente fue el HAART y a los 3 meses presentó una disminución del tejido adenoideo a 18mm sin compromiso ya del torus tubario y con una resolución de sus parámetros clínicos y audiométricos de la OMS.

Aunque se trate de un solo caso, al no haber tenido otra terapéutica más que el HAART se sugiere que la disminución del tamaño adenoideo secundario a este tratamiento, conllevó a una resolución de su patología secundaria. Es claro que necesitamos llevar estudios prospectivos y controlados en las distintas patologías para poder afirmar que el HAART ayudará a resolver patologías ocasionadas por la hipertrofia adenoidea.

En estudios previos se ha sugerido que la supresión de la viremia plasmática no es el mejor indicador de supresión de la replicación viral ^(23,24), ni el marcador más sensible para comparar la eficacia y durabilidad de diferentes

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

esquemas de HAART, ya que el promedio de la carga viral en tejido linfóide del VIH-1 es más de $2\log^{10}$ copias/mL que la carga viral plasmática⁽²⁵⁾.

Era esperado encontrar elevado la carga viral en tejido adenoideo post HAART ya que el tejido linfóide es el sitio de replicación viral residual durante los períodos que la carga viral plasmática se mantiene indetectable⁽²⁶⁻²⁸⁾ pero llama mucho la atención que aunque el 100% de los pacientes respondieron con una caída en la carga viral adenoidea de entre 1 y 2 logaritmos de diferencia, en aquellos pacientes que tenían una carga viral plasmática indetectable se encontraron valores de hasta 380.000 copias/mg. (Anexo 7 y 11)

Los datos que mostramos tienen mucha importancia clínica ya que primero nos corrobora que efectivamente se está eliminando la replicación viral y el número total de VIH-1 en las adenoides con el HAART pero que no fue posible llevarlo a niveles indetectables como en el plasma por lo que apoyamos a los estudios que sugieren que la supresión de la viremia plasmática no es el mejor indicador de la respuesta del paciente.

El tratar de estandarizar el monitoreo de carga viral en tejido linfóide debe ser la meta para encontrar un mejor indicador de la respuesta del paciente a la infección por el VIH-1. Esto abre una ventana de oportunidad a el otorrinolaringólogo en el diagnóstico en este tipo de pacientes ya que el tejido linfóide más accesible son las adenoides, además de que realizar una biopsia de este tejido es un procedimiento muy práctico y rápido que se realiza en el

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

consultorio sin someterse a una cirugía menor como lo sería una biopsia de ganglio.

A partir de la primoinfección con el VIH-1 existe un periodo de ventana de aproximadamente 12 semanas para poder detectarse en plasma. La biopsia de adenoides podría disminuir el periodo de ventana para el diagnóstico precoz de infección con el VIH-1. Sería muy interesante realizar estudios en donde después de una probable infección con el VIH-1, se realicen biopsias seriadas de adenoides para ver el momento en que se hace positiva la detección.

Finalmente con este nuevo método de medición endoscópica de adenoides se podrán realizar estudios que traten de hacer correlaciones clínicas que determinen en que momento o tamaño aumenta el riesgo de presentar alguna de las distintas patologías asociadas o secundarias a la hipertrofia de adenoides, así como el tiempo en que tarda el HAART en ayudar a llevarlas a su resolución.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VIII. CONCLUSIONES

- 1) Se confirma que los pacientes adultos infectados por el VIH-1 tienen hipertrofia adenoidea.
- 2) El HAART es un factor determinante para disminuir significativamente el tamaño del tejido adenoideo en los pacientes infectados por el VIH-1 con una disminución del 43% en la mediana de la medición basal comparada con la post HAART.
- 3) El HAART disminuye significativamente la carga viral en tejido adenoideo en los pacientes infectados por el VIH-1.
- 4) El estudio tiene relevancia clínica en que al inducir una reducción en el tamaño adenoideo con el HAART, se puede disminuir la incidencia y prevalencia de patologías asociadas o secundarias a la hipertrofia adenoidea así como ser adyuvante en su tratamiento.
- 5) La medición endoscópica de adenoides con el medidor graduado milimétricamente es un método con la misma precisión y mejor costo beneficio que la resonancia magnética nuclear.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXOS

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
PROTOCOLO DE PACIENTES VIH-O.R.L.
 Hoja de Captura de Datos

PACIENTE

EDAD

EXPEDIENTE

CLAVE #

FECHA:

INFORMACIÓN DE INFECTOLOGÍA

INFORMACIÓN OTORRINOLARINGOLÓGICA

Fecha de Diagnóstico

Ruta de Transmisión:

Tendencia sexual:

Homosexual Heterosexual Bisexual

CD4 (#, fecha)

Carga Viral (#, fecha)

Tratamiento(HAART) Si No

Fecha de inicio:

Tiempo(meses)

Complicaciones o Infecciones Oportunistas

Dx fecha

Firmó Carta de Consentimiento Informado

Si No

Observaciones

NARIZ:

Unilateral	Bilateral	Fluctuante	Constante
Rinorrea: () () () ()			
Obstrucción: () () () ()			
Episilaxis () ()			
Prurito \ Si No			
Estornudos: Si No	En salva	Ocasionales	
Descarga Retro: Si No			
Respiración oral: Si No			

EXPLORACIÓN FÍSICA

Rinoscopia Anterior

Mucosa:	Normal	Pálida	Hiperémica
Rinorrea:	Escasa	Abundante	Hialina Purulenta
Septum:	Funcional	Semiostrutivo	Obstrutivo
Corneos:	Grandes	Normales	
Endoscopia nasal			
Meato medio:	Normal	Obstruido () ()	
Conas:	Libres	Obstruidas	
Nasofaringe			

Tejido adenoideo: No Si Tamaño(mm):

Sospecha neoplásica No Si

SE TOMA BIOPSIA DE ADENOIDES Si No
 ANEXAR FOTOGRAFIA NASOFARINGE

OJOS

Sintomas	Si	No	O.D.	O.I.
Hipoacusia	()	()	()	()
Tiempo (meses):				
Constante	Fluctuante			
Otalgia	()	()	()	()
Plenitud	()	()	()	()
Otorrea	()	()	()	()
Tiempo (meses):				

Último cuadro:

EXPLORACIÓN FÍSICA

Membrana Timpánica

Integra	Perforada
Retracción: No	I II III IV
Niveles Hidroaéreos:	Si No
Cono Luminoso:	Si No
Otorrea:	Si No

Timpanometría

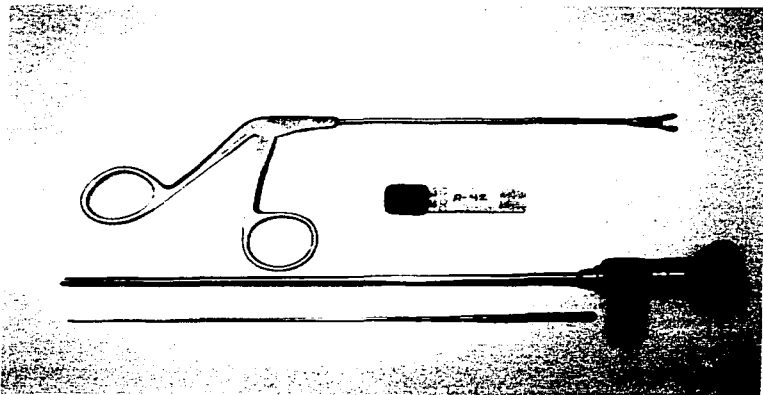
Curva OI:	A	As	Ad	B	C
Curva OD:	A	As	Ad	B	C

ANEXAR AUDIOMETRÍA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Dr. Luis Velázquez Villaseñor
 Dr. Gustavo Reyes Terán

Equipo utilizado para la toma y recolección de la biopsia



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 2

Etapas de la evaluación endoscópica



- 1) Anestesia local con lidocaína en tejido adenoideo

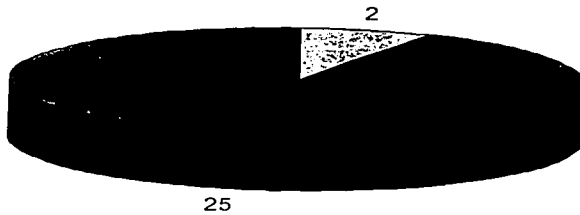


- 2) Utilización de medidor graduado milimétricamente para tamaño adenoideo



- 3) Toma de biopsia

Distribución de Pacientes por Género

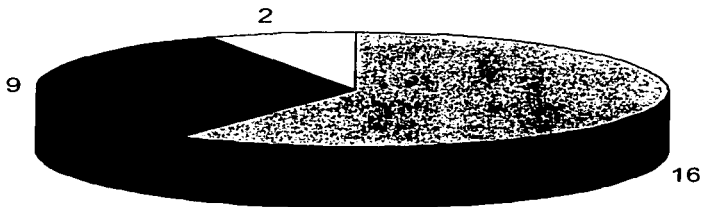


□ Femenino ■ Masculino

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 4

Distribución de Pacientes por Tendencia Sexual



□ Homosexual ■ Heterosexual ▨ Bisexual

ANEXO 5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**Características de los pacientes VIH positivos Pre y Post-
HAART***

Característica	Pre HAART		Post HAART		p
	Mediana	Rango	Mediana	Rango	
Tamaño adenoideo (Milímetros)	7	1-25	4	1-18	<.001
Carga viral plasmática (copias/mL)	676,000	20,200-750,000	1	1-11,900	<.001

*Prueba de Wilcoxon.

ANEXO 6

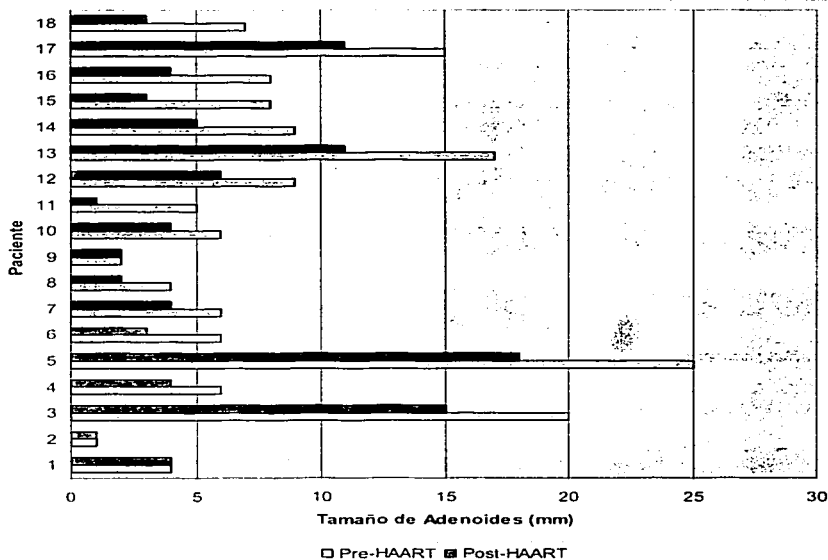
**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

BASE DE DATOS DEL ESTUDIO

Paciente		Número de CD4(+)		Tamaño Adenoideo (mm)		Carga Viral Plasmática		Carga Viral Adenoidea	
Género	Edad	Pre-HAART	Post-HAART	Pre-HAART	Post-HAART	Pre-HAART	Post-HAART	Pre-HAART	Post-HAART
M	44	77	274	4	4	750,000	1		
M	36	48	177	1	1	750,000	1		
M	36	37		5		676,000			
M	28	60	176	20	15	304,000	1		29,600
M	42	10		6		22,100			
M	29	13		6	4	750,000			
M	32	88	191	25	18	208,000	1		
M	33	43	97	6	3	750,000	1		
M	22	35		8		175,000			
M	44	45	71	6	4	750,000	52		280,000
M	40	18	133	4	2	750,000	1		7,400
M	51	39	166	2	2	750,000	1	4,200,000	380,000
M	38	88	213	6	4	750,000	1	480,000	540
M	48	51	84	5	1	203,000	1	3,600,000	9,800
M	32	95	168	9	6	634,000	503	9,400,000	66,000
M	29	45	116	7		207,000			
F	29	26	144	17	11	310,000	1	26,000,000	92,000
M	42	45		4		750,000		16,800,000	
M	25	344		11		54,400		26,000,000	
M	29	30	48	9	5	391,000	1	11,800,000	28,000
M	37	130		10		750,000			
M	36	44	133	8	3	750,000	145	10,000,000	9,800
F	26	51		8	4	526,000	1	660,000	30,000
M	37	36	63	8		750,000	1		176,000
M	28	6		13		750,000			
M	24	34		15	11	20,200	1	6,200,000	240,000
M	41	127		7	3	471,000	11,900	22,000,000	860,000

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Tamaño de Adenoides Pre y Post HAART
(Wilcoxon $P < .001$)



ANEXO 8

TESIS EN SALUD
FALLA DE ORIGEN

Comparación del tamaño adenoideo de 2 grupos de pacientes infectados por VIH-1 y medidos con 2 técnicas diferentes

	Estudio Actual (Medidor Endoscópico)	Yousem et al ⁽²⁰⁾ (RMN)
Media	8.5 mm	6.76 mm
Rango	1 – 25 mm	1.5 – 20 mm
SD	5.43 mm	5.82 mm
Mediana	7 mm	5 mm

ANEXO 9

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Diferencia de medias de los parámetros estudiados mediante prueba de t pareada

Indicador	Media		DM	IC 95%		SD	p
	Pre Tx	PostTx		Li	Ls		
N	16	16	-88.81	-115.00	-62.62	49.15	0.000
CD4/ μ L	52.06	140.88					
N	18	18	544699	421896	667501	246944	0.000
Carga Viral Plasmática	545400	700.78					
N	18	18	3.17	2.17	4.16	2.01	0.000
Tamaño Adenoideo (mm)	8.78	5.61					

ANEXO 10

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**Carga viral en tejido adenoideo (copias/mg de tejido)
determinado por NASBA**

	Pre HAART	Post HAART
N	12	14
Media	11,428.333	157.795
SD	9,284.710	235.013
Mediana	9,700.000	48.000
Rango	480.000 - 26.000.000	540 - 860.000

**Diferencia de medias de carga viral adenoidea
mediante prueba de t pareada**

Indicador	DM	IC 95%		SD	p
		Li	Ls		
N	9,262.386	3,186.089	15,338.683	8,494.076	0.007
Carga Viral Adenoidea (copias mg)					

ANEXO 11

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gallo RC, Montagnier L. Prospects for the Future. *Science* 2002; 298:1730-1
2. Marcusen DC, Sooy CD. Otolaryngologic and head and neck manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Laryngoscope* 1985;95:401-5
3. Rosenberg RA, Schneider KL, Cohen NL. Head and neck presentations of acquired immunodeficiency syndrome. *Laryngoscope* 1984; 94:642-6
4. Rosenberg RA, Schneider KL, Cohen NL. Head and neck presentations of acquired immunodeficiency syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985; 93:700-5
5. Olsen WL, Jeffrey RB, Sooy CD, Lynch MA, Dillon WP. Lesions of the head and neck in patients with AIDS: CT and MR findings. *Am J Neuroradiol* 1988; 9:693-98
6. Lalwani AK, Sooy CD. Otologic and neurotologic manifestations of Acquired immunodeficiency syndrome. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1992; 25:1183-97
7. France AJ, Kean DM, Douglas RHB, Chiswick O, St. Clair D. Adenoidal hypertrophy in HIV- infected patients. *Lancet* 1989; 2:1076
8. Barzan L, Carbone A, Tirelli U, Crosato I, Vaccher G, Volpe R. Nasopharyngeal lymphatic tissue in patients infected with human immunodeficiency virus. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1990; 116:928-31
9. Barzan L, Carbone A, Saracchini S, Vaccher G. Nasopharyngeal lymphatic tissue hypertrophy in HIV- infected patients. *Lancet* 1989; 1:42-3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10. Stern JC, Pi-Tang, Lucente FE. Benign nasopharyngeal masses and human immunodeficiency virus infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:206-8
11. Desai SD. Seropositivity, adenoid hypertrophy and serous otitis media in adults- a recognized clinical entity. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1992; 107:755-7
12. Pantaleo G, Graziosi C, Fauci AS. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328:327-35
13. Shahab I, Osborne BM, Butler JJ. Nasopharyngeal lymphoid tissue masses in patients with human immunodeficiency virus-1: histologic findings and clinical correlation. *Cancer* 1994; 74:3083-88
14. Cameron PU, Lowe MG, Grove SM, et al. Susceptibility of dendritic cells to HIV-1 infection in vitro. *J Leukoc Biol* 1994; 56:257-65
15. Carbone A, Gloghini A, Vaccher E, Barzan L, Tirelli U. Nasopharyngeal lymphoid tissue masses in patients with human immunodeficiency virus-1 (letter). *Cancer* 1995;76:527-8
16. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993;362:355-8
17. Fox CH, Tenner-Racz K, Racz P, Firpo A, Pizzo PA, Fauci AS. Lymphoid germinal centers are reservoirs of human immunodeficiency virus type 1 RNA. *J Infect Dis* 1991;164:1051-7
18. Frankel SS, Wenig BM, Burke AP, et al. Replication of HIV-1 in dendritic cell-derived syncytia at the mucosal surface of the adenoid. *Science* 1996;272:115-7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

19. Hickey SA, Buckley JG, Macartney JC. Adenoidal hypertrophy as the presenting feature of HIV infection. *J Laryngol Otol* 1990;104:58-60
20. Yousem DM, Loevner LA, Tobey JD, et al. Adenoidal width and HIV factors. *AJNR* 1997; 18:1721-5
21. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997; 337:725-33
22. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60
23. Furtado MR, Callaways DS, Phair JP, et al. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999; 340:1614-22
24. Zhang L, Ramratnam B, Tenner-Rackz K, et al. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combination antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1999;340:1605-13
25. Notermans DW, Jurriaans S, de Wolf F, et al. Decrease of HIV-1 RNA levels in lymphoid tissue and peripheral blood during treatment with zidovudine, lamivudine and zidovudine. *AIDS* 1998; 12:167-73
26. Stellbrink HJ, van Lunzen J, Hufert FT, et al. Asymptomatic HIV infection is characterized by rapid turnover of HIV RNA in plasma and lymph nodes but not latently infected lymph-node CD4(+) T cells. *AIDS* 1997;11:1103-10

TESTE CON
FALLA DE ORIGEN

27. Lafeuillade A, Chollet L, Hittinger G, et al. Residual human immunodeficiency virus type 1 RNA in lymphoid tissue of patients with sustained plasma RNA of <200 copies/mL. *J Infect Dis* 1998;177:235-38
28. Tenner-Rackz K, Stellbrink HJ, van Lunzen J, et al. The unenlarged lymph nodes of HIV-1 infected, asymptomatic patients with high CD4 T cell counts are sites for virus replication and CD4 T cell proliferation: the impact of highly active antiretroviral therapy. *J Exp Med* 1998; 187:949-59
29. Perrin L, Yerly S, Marchal F, et al. Virus burden in lymph nodes and blood of subjects with primary human immunodeficiency virus type 1 infection on bitherapy. *J Infect Dis* 1998; 177:1497-501
30. Martínez E, Arnedo M, Giner V, et al. Lymphoid tissue viral burden and duration of viral supresión in plasma. *AIDS* 2001; 15:1477-82
31. Garcia F, Vidal C, Plana M, et al. Residual low-level viral replication could explain discrepancies between viral load and CD4(+) cell response in human immunodeficiency virus-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30:392-4
32. Macías J, Japón MA, Leal M, et al. Structural normalization of the lymphoid tissue in asymptomatic HIV-infected patients after 48 weeks of potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:2371-78
33. Zambrano RM. Prevalencia de hipertrofia adenoidea en pacientes del INER infectados por VIH con y sin tratamiento antirretroviral altamente activo. *Tesis para obtener el título de Otorrinolaringólogo*. UNAM División de Estudios Superiores - INER Octubre 2002.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

34. Pantaleo G, Graziosi C, Butini L, et al. Lymphoid organs function as major reservoirs for human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:9838-42
35. Hasse AT, Henry K, Zupancic M, et al. Quantitative image analysis of HIV-1 infection in lymphoid tissue. *Science* 1996; 274:985-9
36. Knox GW. Adenoidal Hypertrophy. *Laryngoscope* 1996; 106:1187
37. Byron J. Bailey. *Head & Neck Surgery – Otolaryngology 2nd edition 1998.* Lippincot – Raven. Volume 1. Pag 1221.

TRCIC CON
FALLA DE ORIGEN