

11236



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES  
RESPIRATORIAS  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



COMPARACIÓN DE LA EFICACIA A CORTO PLAZO DE  
EFAVIRENZ VS INHIBIDORES DE PROTEASA  
POTENCIADOS CON RITONAVIR, COMO COMPONENTES  
DEL TRATAMIENTO ANTI - VIH ALTAMENTE ACTIVO,  
SOBRE LA CARGA VIRAL DEL TEJIDO ADENOIDEO EN  
PACIENTES INFECTADOS POR VIH

# TESIS

QUE PRESENTA:

DRA. MA. ELOISA ABARCA MATUS

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGÍA  
Y

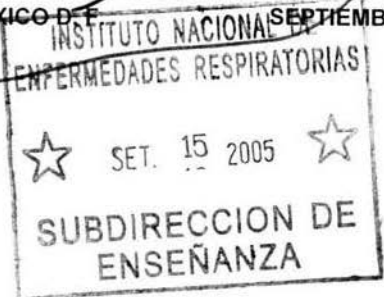
CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

ASESOR:

DR. GUSTAVO REYES TERAN

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

MÉXICO D.F. SEPTIEMBRE 2005



NER

0348019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## DEDICATORIA

*A mis padres, Rosario y José Luis, por todo su amor y confianza para poder lograr mis metas.*

*A mis abuelos, que fueron siempre un ejemplo a seguir de trabajo y constancia.*

*A mis hermanos Chayo, Beto, Andrés y Lucy por estar conmigo en todo momento.*

*Y a ti, ERIC, por ser lo más importante en mi vida y a quien dedicaré el resto de mis logros y esfuerzos.*

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

NOMBRE: María Eloisa Abarrón

FECHA: 20/09/05

FIRMA: [Firma manuscrita]

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## **AGRADECIMIENTOS**

Al DR. ANTONIO SODA MERHY, por darme la oportunidad de formarme como otorrinolaringólogo en la mejor sede de residencia del país.

Al DR. GUSTAVO REYES TERAN por dejarme formar parte de su excelente equipo de trabajo, por el apoyo y el tiempo dedicado a este proyecto.

A mis maestros DR. MARIO HERNANDEZ PALESTINA, DR. ARTURO RAMIREZ, DRA. MA. LIDIA SANCHEZ, DRA. LISSETTE CRISTERNA, DRA. CARMEN TIRADO, DR. BERNARDO DAVILA, DR. ALEJANDRO JIMENEZ, por todos los conocimientos y principios, que ayudaron a mi formación como especialista.

A CARLOS, por estos cuatro años de amistad y ayuda, a Nacho, Luis Pedro, Alberto, Leonardo, Elvira, Gabriel, Luis, Ivette, Nidia, Fernando, Yuria, Iohanna, Miriam y Rodsberto por todo lo que aprendimos juntos y sobre todo, por su amistad.

A Cristina, Stanley, Akio, Javier, Klintsy, Zeidy, y el resto del grupo del CIENI, por su tiempo y ayuda, son un excelente equipo de trabajo.

## ÍNDICE

I.	Hoja de abreviaturas.....	1
II.	Introducción.....	2
III.	Justificación.....	5
IV.	Hipótesis.....	9
V.	Objetivos.....	9
VI.	Materiales y Métodos .....	9
VII.	Resultados.....	15
VIII.	Discusión.....	16
IX.	Conclusiones.....	19
X.	Anexos .....	20
XI.	Bibliografía.....	27

## HOJA DE ABREVIATURAS

SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia humana
VIH-1	Virus de Inmunodeficiencia humana tipo 1
RM	Resonancia Magnética
CFD	Células foliculares dendríticas
T CD4	Linfocitos T CD4
FDA	Food and Drug Association
HAART	Terapia antiretroviral altamente activa
PI	Inhibidor de proteasas
NRTI	Inhibidor de transcriptasa reversa análogo de nucleósido
NNRTI	Inhibidor de transcriptasa reversa no análogo de nucleósido
ADNc	Acido Desoxiribonucleico complementario
IO	Infección oportunista
PcP	Neumonía por <i>P. carinni</i>
CMV	Citomegalovirus
AZT	Zidovudina
3TC	Lamivudina
ddC	Zalcitabina
ABC	Abacavir
EFV	Efavirenz
Ddl	Didanosina
D4T	Estavudina
NFV	Nelfinavir
IDV	Indinavir
RTV	Ritonavir
APV	Amprenavir
LPV	Lopinavir
SQV	Saquinavir

## I. INTRODUCCION

A pesar de los progresos realizados, la epidemia de SIDA sigue adelantándose a la respuesta mundial.

Después de más de 20 años y 20 millones de personas fallecidas tras el primer diagnóstico de SIDA en 1981, más de 40 millones de personas están viviendo con el VIH-1. Los jóvenes de 15–24 años constituyen la mitad de todas las nuevas infecciones por el VIH. A pesar de que la prevención es el pilar básico de la respuesta al SIDA, menos de una de cada cinco personas tiene acceso a servicios de prevención del VIH en todo el mundo.(1) En México ocupa el lugar 77 a nivel mundial y el lugar 23 en el continente Americano incluyendo el Caribe. Al 13 de Noviembre del 2004, se tenían registrados 18,317 casos de los cuales el 14.4% se diagnosticaron en el último año. Con un acumulado de 90,043 casos siendo el 83.8% hombres. Sin embargo debido al subregistro la autoridades de salud estiman alrededor de 28,000 personas viviendo con VIH-SIDA con un acumulado de 160,000 casos en la República Mexicana con una prevalencia del 0.3% siendo el grupo de edad mas afectado entre 15-49 años.(1.1)

Los hallazgos clínicos y patológicos en cabeza y cuello de pacientes infectados con el virus (VIH-1) se reportaron por primera vez en 1985, con una incidencia de 41%.(2) Actualmente con la vigilancia estrecha de esta enfermedad y con las nuevas entidades clínicas y de diagnóstico, la frecuencia de las manifestaciones en cabeza y cuello se han incrementado hasta cerca del 100%, a lo largo de la historia natural de la enfermedad.(3)

En adultos, las manifestaciones en cabeza y cuello por infección de VIH son comunes e incluyen crecimiento cervical ganglionar, infección mucosa por herpes simple, candidiasis aerodigestiva superior, otitis media recurrente, rinosinusitis crónica, otras infecciones micóticas crónicas, leucoplaquia vellosa oral, sarcoma de Kaposi cutáneo y mucoso, linfadenopatía parotídea y quística, linfoma no-Hodgkin de alto grado, e hipertrofia tisular linfática nasofaríngea.(4) La hipertrofia adenoidea ha sido reportada por varios autores. Barzan et al. (1989) encontró una incidencia clínica de hipertrofia

---



adenoidea obstructiva en pacientes VIH-positivo del 69%.(5) Y reportes por Cohen et al. demuestran una incidencia de hipertrofia adenoidea del 46% en estudios de RM en pacientes infectados por VIH.(6)

Las amígdalas como parte del anillo de Waldeyer y éste, a su vez, con el tejido linfático asociado a mucosas, distribuido a todo lo largo de la vía aerodigestiva, constituyen el órgano linfoide mas grande del cuerpo. Por su localización directa con el medio externo desarrollan un papel importante al entrar en contacto inicial con los microorganismos externos, alimentos y alérgenos inhalados. Por su parte las amígdalas y adenoides se han propuesto como un órgano de interés para estudiar la replicación del VIH en los linfocitos B y T por su accesibilidad para la obtención de tejido y la alta concentración de partículas virales a este nivel.(7)

La infección por VIH-1 conduce a una cadena de sucesos en el sistema inmunitario del huésped que resulta en una inmunosupresión y desarrollo de SIDA. La exposición del VIH 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 adenoides.(8)

Varias líneas de investigación sugieren que las células infectadas por VIH-1 son secuestradas en el tejido linfoide y las partículas virales se concentran y atrapan en los centros germinales, particularmente en los estadios tempranos de la infección. Además estas observaciones indican que la enfermedad por VIH es activa y progresiva en los órganos linfoides incluso cuando la infección por VIH-1 se encuentra clínicamente latente por periodos prolongados.(12)

Las CFD que atrapan y retienen antígenos, juegan un papel crítico en la generación de respuesta humoral inmune y en la memoria de células B al crear una red tridimensional donde las células B y T y el antígeno pueden interactuar. Por lo tanto no es sorprendente que la respuesta inmunológica humoral se deteriore en la infección por VIH-1, con destrucción concomitante de la red de CFD. Estos cambios patológicos se acompañan por una pérdida de la respuesta inmuno específica al VIH-1 y a otros patógenos. Aunque el mecanismo relacionado con estos procesos patológicos no esta

---

completamente entendido, la destrucción ocurre en asociación con la carga viral antigénica de los viriones VIH-1 como complejos inmunes en la superficie de las células dendríticas.(9)

La dicotomía entre los niveles de carga viral y replicación viral en sangre periférica versus tejido linfóide se relaciona con las anomalías histopatológicas asociadas con diferentes estadios de la enfermedad. Estas anomalías histopatológicas no solo explican los cambios en la distribución viral observada en los tejidos linfoides en diferentes estadios de la enfermedad, también reflejan diferentes estadios del sistema inmune durante la progresión de la infección HIV de estadio temprano a tardío de la enfermedad.(12)

Observaciones de niveles bajos de viremia en plasma, han llevado a la consideración de que la enfermedad por VIH no está activa durante el periodo clínico de latencia. Esto ha contribuido a la política general de iniciar tratamiento antiretroviral solo en el momento de aparición de síntomas constitucionales o una disminución significativa ( $< 200/\text{mm}^3$ ) de células T CD4.

En estos estudios se demostró que durante la latencia clínica, el VIH se acumula en órganos linfoides y se replica activamente a pesar de una carga viral indetectable en plasma. Por tanto, un estado verdadero microbiológico de latencia no existe durante el curso de la infección por VIH. De hecho, la enfermedad por VIH es activa y progresiva incluso durante la latencia clínica.(11)

Si bien el HAART está dando esperanzas a millones de personas, sólo el 7% de las personas que necesitan tratamiento en los países de ingresos bajos y medianos tiene acceso. La Organización Mundial de la Salud estima que nueve de cada diez personas que necesitan urgentemente tratamiento para el VIH no lo reciben.(1)

Las pruebas de carga viral plasmática aprobadas por la FDA para la determinación pronóstica y monitoreo de la respuesta al HAART son, HIV-1 RT-PCR (*Amplicor HIV-1 Monitor Test, version 1.5, Roche Diagnostic*); amplificación de ácidos nucleicos para HIV RNA (*NucliSens HIV-1 QT, Organon Teknika*) y amplificación basada en ácidos nucleicos (*VERSANT HIV-1RNA 3.0 assay, Bayer*).

Con una terapia óptima los niveles de replicación viral plasmáticas a las 24 semanas deberán estar en valores indetectables (según el método empleado). Con una disminución  $> 1.5 \log$  2 semanas.(44,45)

El desarrollo reciente en la terapia antirretroviral ha dado avances sustanciales en el manejo de pacientes infectados HIV-1. La combinación de dos nucleósidos análogos, ej., zidovudine, lamivudina con un análogo no nucleósido, ej., efavirenz o un inhibidor de proteasa, ej.,indinavir/ritonavir como tercera droga, típicamente lleva a una dramática reducción de la carga viral y un aumento en la cuenta de células T CD4 en la sangre periférica (10 células por mes, aproximadamente).

Es ahora importante estudiar la respuesta terapéutica en los tejidos y no solo la carga viral y linfocitos CD4 en sangre. Está bien establecido que de las partículas VIH-1, la proteína gag y el RNA viral son retenidos en la superficie de las CDF en los centros germinales. Las metas de tratamiento en un futuro cercano deberán enfocarse a reducir estos grandes depósitos de RNA viral y células infectadas en los tejidos linfoides, para lo cual deberá implementarse la toma de biopsia de tejido adenoideo como parte de la estrategia de evaluación de respuesta al tratamiento. (13) Cavert et al, han recientemente publicado una marcada disminución del RNA viral en biopsias de adenoides de pacientes con enfermedad avanzada que fueron tratados con HAART.(14)

## II. JUSTIFICACION

El VIH/SIDA es un problema de salud institucional prioritario. En los últimos 10 años en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) han ocurrido 2000 hospitalizaciones por SIDA con una mortalidad de más del 30%. Por tanto es una de las principales causas de morbi-mortalidad en el Instituto en adultos jóvenes. Con la apertura del Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas (CIENI) cientos de pacientes infectados por VIH-1 han sido beneficiados en el control y manejo de enfermedades oportunistas relacionadas tanto al tracto respiratorio superior (rinosinusitis crónica, otitis media con derrame, otitis media aguda, etc), como las

asociadas a procesos infecciosos pulmonares, las cuales han disminuido con la instauración oportuna del HAART.

La infección por VIH-1, frecuentemente involucra el área de cabeza y cuello, y una exploración completa otorrinolaringológica es requerida rutinariamente en la evaluación del paciente infectado por VIH-1, que idealmente debería realizarse antes de la presentación del SIDA. El crecimiento adenoideo en pacientes infectados por el VIH-1 puede causar o participar como cofactor en otras entidades clínicas, de ahí la importancia en su diagnóstico oportuno.(5,16,17,18,19)

Un método sencillo, práctico y poco costoso para tener un seguimiento del crecimiento adenoideo en estos pacientes es mediante la endoscopia rígida nasal. Nosotros proponemos que la biopsia de adenoides y otros elementos linfoides del anillo de Waldeyer, pueden ser usados como material adecuado para determinar la carga viral VIH y la concentración de medicamentos para obtener información útil relacionada con el control terapéutico de la replicación viral en los tejidos linfoides los sitios de mayor reservorio y replicación de VIH. Además de contribuir en el diagnóstico temprano de problemas tumorales, tales como, linfoma maligno de cel-B o sarcoma de Kaposi, ambos los mas comúnmente presentados en sitios extranodales en estos pacientes.(20) La terapia antirretroviral de triple combinación (HAART por las siglas en inglés), ha sido desde 1996, el referente para tratar la infección por el VIH. Su objetivo principal es la supresión máxima y duradera de la replicación viral, restaurar y preservar la función inmunológica, mejorar la calidad de vida y disminuir la morbi-mortalidad relacionada con infección por VIH. Actualmente las 2 combinaciones de tratamiento mas utilizadas incluyen: un inhibidor de proteasa (PI) con dos nucleósidos inhibidores de transcriptasa reversa (NRTIs), y un no nucleósido inhibidor de transcriptasa reversa (NNRTI) con 2-NRTIs. Cuando se decide iniciar un régimen de tratamiento en pacientes vírgenes, se debe utilizar la combinación que ocasione una supresión sostenida de carga viral, un aumento sostenido en la cuenta de células T CD4 con la consecuente disminución de IO asociadas a VIH-SIDA.

La eficacia de PI dentro del HAART, ha sido evidente al mostrar una supresión durable en la carga viral, restauración inmunológica parcial y un decremento en la incidencia de

SIDA y muerte.(24) Sin embargo los efectos tóxicos, han limitado su uso y, en México, se dificulta su uso por las interacciones farmacológicas con rifampicina, un fármaco que constituye una piedra angular en el régimen antifímico. Estos factores limitan su uso más extendido de lopinavir/ritonavir, un fármaco de mayor potencia y con una mayor barrera genética contra el VIH.

El uso de RTV para incrementar la concentración plasmática de otros PI, ha evolucionado de un concepto de investigación a la práctica general. Se ha visto que un PI potenciado con RTV incrementa sus niveles por arriba de IC50 o IC95, lo que disminuye las oportunidades de replicación viral, además de actuar en contra de ciertas cepas virales moderadamente resistentes.(24,25,26) RTV incrementa las concentraciones plasmáticas de otros PI por al menos, dos mecanismos; inhibición gastrointestinal del citocromo p450 (CYP450) durante la absorción y por inhibición metabólica del CYP 450 hepático.(27)

Dentro de los efectos adversos asociados al HAART, la acidosis láctica y esteatosis hepática se ha relacionado con el uso de NRTI(28,29) (incidencia aproximada 1.3 casos/1000 personas-año de exposición a NRTI), síndrome asociado con un alto porcentaje de mortalidad. Los signos y síntomas iniciales son variables y pueden incluir síntomas gastrointestinales inespecíficos con leve incremento en las enzimas hepáticas.(30) Hepatotoxicidad, definida como un incremento 3-5 veces en las transaminasas séricas, con o sin hepatitis clínica. A todos los NNRTI y los PI, se les ha asociado. La mayoría de los pacientes son asintomáticos y algunos casos se resuelven espontáneamente sin interrupción o modificación del HAART.(31,32) La coinfección con virus de la hepatitis C o B, es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de hepatotoxicidad después de iniciar con PI.(34-36)

La hiperglucemia, es una alteración metabólica que se asocia fuertemente al uso de PI. La hiperglucemia con o sin diabetes se ha reportado entre 3%-17% de los pacientes en múltiples estudios retrospectivos. La mayoría presentados 60 días (2-390 días) después de iniciado HAART con PI. La patogénesis de esta anormalidad no esta completamente entendida, sin embargo, la hiperglucemia es el resultado, de una resistencia a la insulina periférica y hepática, déficit relativo de insulina, alteraciones en la liberación de

---

insulina, y la exposición prolongada a HAART.(37-39) La necrosis avascular y la disminución en la densidad ósea (osteopenia-osteoporosis), son complicaciones metabólicas de la infección por VIH las cuales podrían estar ligadas al HAART. Todas estas anomalías han sido reportadas en adultos y niños con infección por VIH manejados con HAART, por largo tiempo.(40-41)

La presencia de rash cutáneo es más frecuente en la clase NNRTI (nevirapine) y en menor frecuencia con NRTI (ABC) y PI (APV). La mayoría de los casos de leve a moderado, apareciendo en las primeras semanas de tratamiento. Aunque puede haber manifestaciones cutáneas más severas, como Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica.(42-43)

Nuevos tratamientos contra el VIH-1 requieren estudiar el impacto de la carga viral en los tejidos linfoides. Actualmente se dispone de herramientas más sensibles para cuantificar RNA VIH en plasma, sin embargo los tejidos linfoides son los sitios que contienen el mayor depósito de virus. (13). Estudios previos han mostrado que el promedio de la carga viral en tejido linfóide del VIH-1 es mayor de 21 log<sub>10</sub> copias/mL que la carga viral plasmática (21) y es el sitio de replicación viral residual durante los periodos en que la carga viral plasmática se mantiene indetectable.(13,22,23)

Por lo anterior es importante y hasta necesario investigar y comparar la eficacia de los diferentes regímenes de tratamiento anti-VIH en los tejidos linfoides. En el presente, no se conoce cuáles son los efectos de las diferentes combinaciones de fármacos anti-VIH sobre el virus en los tejidos linfoides y su relación con el efecto sobre la carga viral plasmática. A este respecto, desde hace más de 3 años, nuestros grupos (Otorrinolaringología e Infectología) han trabajado para tratar de responder a esas interrogantes.

Los hallazgos que se obtengan en esta investigación, no solo incrementan nuestro entendimiento en el mecanismo inmunopatogénico de la infección por VIH, sino que también podrían tener implicaciones significativas en la elección del régimen óptimo para controlar el VIH por mayor tiempo y, por tanto, el curso de la enfermedad. Además, nuestros resultados podrían servir para el diseño de nuevas estrategias terapéuticas y de seguimiento de los pacientes que viven con VIH/SIDA.

### III. HIPOTESIS

#### **Hipótesis Nula**

No habrá diferencias en las concentraciones de carga viral adenoidea entre las dos combinaciones de antirretrovirales en pacientes infectados con VIH.

#### **Hipótesis Alternativa**

La combinación de inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir tendrá mayor y más rápido efecto que efavirenz (NNRTI) sobre el tamaño de adenoides y la carga viral en el tejido adenoideo de pacientes infectados con VIH.

### IV. OBJETIVO

Comparar el efecto de HAART que incluya efavirenz vs un inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir, ambos combinados con 2 análogos de nucleósidos inhibidores de transcriptasa inversa, sobre el tamaño y la carga viral del tejido adenoideo de pacientes infectados por VIH.

### V. MATERIAL Y METODOS

#### **Diseño del Estudio**

Estudio clínico experimental controlado, abierto.

#### **Población de estudio**

Grupo conformado por 19 pacientes de la Clínica de Infectología para el paciente inmunocomprometido del INER, con diagnóstico confirmado de VIH-1 positivos documentados por ELISA y una Enfermedad definitiva de SIDA, que fueron referidos en el periodo comprendido de enero 2003 a agosto 2005 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.

Asignación aleatoria para conformar los grupos de estudio.

1. PI - Inhibidor de proteasa potenciado con Ritonavir
2. NNRTI - Efavirenz

Ambos combinados con 2 NRTI (AZT o d4T o ABC + 3TC o ddl).

**Criterios de inclusión:**

- 1) Infección por VIH-1 / documentada,
- 2) Mayores de 18 años de edad,
- 3) Sin antecedentes de tratamiento antiretroviral.
- 4) Tener el consentimiento informado de pacientes en protocolo de experimentación para la toma de biopsia de adenoides.

**Criterios de exclusión:**

- 1) Suspensión de HAART en cualquier momento del estudio,
- 2) Infección oportunista activa,
- 3) Pacientes con diagnóstico o sospecha de neoplasia (sarcoma, linfoma).

**Criterios de eliminación:**

- 1) Suspensión del HAART en cualquier momento del estudio,
- 2) Reacción adversa al tratamiento que impida continuidad al estudio,
- 3) Alteración nasal que impida la realización de endoscopia rígida nasal (desviación septal, hipertrofia de cornetes, sinequias)

**Cuestiones éticas**

El protocolo de investigación fue aprobado el día 14 de enero 2005 por el Comité Científico de la Dirección de Investigación y por el Comité de Bioética (CCBE) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. El código de proyecto asignado fue C02-05. En relación a los pacientes incluidos antes de esta fecha, estos conforman parte de una cohorte previamente conformada, que a su vez fue aprobada por nuestro CCBE (código C61-02). Se explicó a los pacientes acerca de



los procedimientos de rutina a realizar y la toma de biopsia de tejido adenoideo. A todo paciente se le explicó y proporcionó la carta de derechos de las personas que son invitadas a participar en un experimento en humanos y una copia de la hoja de consentimiento informado (aprobado por el Comité de Ciencia y Bioética). **(Anexo 1)**

### **Metodología**

Los pacientes fueron referidos por la consulta externa de infectología antes de iniciar el HAART y nuevamente después de 3 meses de haber comenzado con el tratamiento asignado por los médicos de la clínica de VIH del INER.

A todo paciente se le realizó una historia clínica completa dirigida, así como exploración física completa otorrinolaringológica. Se realizaron estudios de laboratorio de rutina (BH, QS, PFH) y Rx de torax, pre y post HAART.

Finalmente, todos los datos fueron recolectados en una hoja de captura diseñada especialmente para este estudio. **(Anexo 2)**

Todos los pacientes se evaluaron por un mismo médico (residente ORL), y por separado en el área de consulta externa del Departamento de Otorrinolaringología. Se contó con la asistencia de una enfermera durante la valoración y la preparación del material debidamente organizado y desinfectado, de acuerdo con las normas convencionales para la prevención de transmisión de enfermedades infectocontagiosas. Se utilizaron medidas de protección recomendadas para el manejo de estos pacientes (guantes desechables, cubrebocas y lentes protectores, campos limpios para cada paciente).

### **Biopsia de adenoides**

Se realizó rinoscopia anterior a cada paciente para evaluar la permeabilidad de fosas nasales y poder realizar una endoscopia rígida nasal. Posteriormente se colocó taponamiento anterior con algodón impregnado con oximetazolina.+ lidocaína 2% con la finalidad de obtener un efecto vasoconstrictor en cornetes y anestésico local por un lapso de 5 minutos. Se retira tapón para colocar posteriormente hisopo

con lidocaína 2% bajo visión endoscópica directamente sobre tejido adenoideo, dejando actuar por 3 minutos más.

Se realizó, endoscopia rígida nasal diagnóstica con endoscopio de 4 mm a 30° (Karl Storz / Hopkins II / BWA 28721), para evaluar el espesor máximo del tejido adenoideo desde la pared posterior nasofaríngea. Se utilizó el medidor de tejido adenoideo utilizado en el estudio previo de nuestro departamento. Se procedió a la toma de biopsia guiada endoscópicamente del tejido adenoideo con una pinza para biopsia endoscópica de copas 3 mm. (Comed-Treace-18-80213). Este procedimiento se realizó en dos ocasiones, con el fin de obtener 2 fragmentos de tejido adenoideo, los cuales fueron manejados de la siguiente manera. La biopsia de tejido adenoideo obtenida se colocó en 2 contenedores especiales, previamente pesados, para así poder cuantificar el peso exacto del material obtenido. Para inmediatamente después congelar el tejido con nitrógeno líquido, para enviarse a laboratorio donde se realizaría la determinación de carga viral tisular. La segunda biopsia se guardó como control.

### **Toma de muestras**

El mismo día en que el paciente fue valorado en el Departamento de otorrinolaringología, antes de iniciar el HAART asignado y 3 meses después, fueron enviados a toma de muestras sanguíneas al laboratorio para obtener carga viral plasmática y el número de linfocitos T CD4+ circulantes/ $\mu$ L, así como BH, QS, PFH Y Rx de tórax.

Todos los pacientes fueron clasificados de acuerdo con la etapa clínica y la cuenta de c TCD4+ en la que se encontraban al momento de iniciar 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 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 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 transfiere 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 substrato 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: cociente/DO x número de moléculas de estándar de cuantificación.

**Determinación de Linfocitos T CD4.**

Se utilizaron anticuerpos específicos a Linfocitos CD3 y subpoblaciones de los mismos, CD4+ y CD8+ (Becton Dickinson, Mountainview, California, USA) los 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 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 ARN 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 guanidino y Tritón X-100) conteniendo tres estándares internos 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

Se realizó prueba de ANOVA para comparar los grupos en estado basal y entre grupos a los 3 meses de HAART. Para el análisis intragrupo de las muestras basal y de seguimiento a 3 meses, se realizó análisis de varianza.

## VI. RESULTADOS

La población estudiada quedó conformada por un total de 19 pacientes VIH positivos vírgenes a tratamiento antirretroviral altamente activo, los cuales fueron seleccionados para formar los dos grupos de tratamiento en estudio. **(Anexo 3)**

Doce pacientes conformaron el grupo de PI y 7 pacientes el de NNRTI. Todos los pacientes recibieron un régimen que contenía 2 NRTI.

Como lo muestra a tabla **(Anexo 3)** no hubo diferencia estadísticamente significativa en los datos demográficos (sexo, edad) de los dos grupos de pacientes. Ni en el estado basal de la carga viral, plasmática y de tejido adenoideo, las concentraciones de cT CD4+, tamaño de tejido adenoideo, ni de los laboratorios de rutina. Por tanto, los dos grupos fueron comparables en su estado basal, lo que indica que se trata de grupos homogéneos de pacientes, mostrando en cada uno de los valores antes estudiados una  $p$  no significativa para cada variable estudiada.

Se determinó la diferencia de medias de células T CD4 post HAART en ambos grupos mediante la prueba de análisis de varianza. Como lo muestra la tabla **(Anexo 4)**, se observó un aumento significativo en el número de células T CD4 a los 3 meses de HAART para cada grupo de tratamiento ( $p=0.04$  para PI y  $p=0.028$  para NNRTI). No se observó diferencias estadísticamente significativas en el número de cT CD4+ entre los dos grupos de tratamiento ( $p=0.15$ ). **(Anexo 4)**

La tabla **(Anexo4)** también muestra que la carga viral plasmática (Media Log CV copias RNA-VIH/mL) fue significativamente menor desde el punto de vista estadístico intragrupo ( $p < 0.0001$  para NNRTI y  $p=0.0009$ ) en ambos grupos de tratamiento, lo que muestra la eficacia del HAART sobre la CV plasmática, como se ha descrito previamente. Sin

embargo, no se observó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento, con respecto a la disminución de la CV plasmática. ( $p=0.54$ ).

El efecto de los diferentes regimenes de HAART sobre el tamaño del tejido adenoideo medido antes y tres meses después del inició del HAART, fue mayor en el grupo con el régimen con IP (diferencia de 1.91 mm), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.15$ ).

La CV en el tejido adenoideo se determinó en 5 pacientes del grupo PI y 6 pacientes del grupo NNRTI, tanto antes de comenzar el HAART como 3 meses después de haberlo comenzado. La CV del tejido adenoideo en el grupo con PI fue de 6.70 (Media Log CV copias RNA-VIH/mL) antes del HAART y de 4.30 (Media Log CV copias RNA-VIH/mL) después del HAART. La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0.0008$ ). En el grupo con NNRTI la CV del tejido adenoideo fue de 6.65 (Media Log CV copias RNA-VIH/mL) antes del HAART y de 4.71 (Media Log CV copias RNA-VIH/mL) tres meses después del HAART, la diferencia estadísticamente significativa. Al comparar el efecto de ambos regimenes, se observó una mayor disminución de la CV de tejido adenoideo en el grupo con PI, comparado con el grupo con NNRTI. Sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.55$ ).

## VII. DISCUSION

Hasta la fecha ha sido difícil evaluar la correlación entre la 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. Además, considerando la utilización de HAART y su impacto en los tejidos linfoides existen muy pocos estudios que proporcionen en correlaciones morfológicas y clínicas.

Este es el primer estudio en la literatura donde se compara el efecto de HAART que incluye efavirenz vs un inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir, ambos combinados con 2 análogos de nucleósidos inhibidores de transcriptasa inversa, sobre la carga viral del tejido adenoideo de pacientes infectados por VIH. Analizando desde la disminución objetiva del tamaño adenoideo y la carga viral plasmática.

Seleccionando pacientes vírgenes a tratamiento y llevando su seguimiento a los 3 meses de iniciado el tratamiento.

La edad de presentación de hipertrofia adenoidea y el género de los pacientes se encontró dentro de lo reportado en la literatura, teniendo 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 fue de 79%, siendo la población con mayor incidencia de SIDA en la población mexicana.

En todos los pacientes la historia clínica completa dirigida y exploración física otorrinolaringológica sin hallazgos relevantes. En los estudios de laboratorio (BH, QS, PFH) y Rx de torax, pre y post HAART, durante su seguimiento encontramos el desarrollo de anemia en dos pacientes, a los que se tuvo que modificar el esquema cambiando AZT por D4T Y Ddl, para cada paciente. El resto de estudios pre y post HAART, no mostró ninguna variación significativa.

La respuesta adecuada en la disminución de tamaño de adenoides al iniciar el HAART podría tener implicaciones importantes desde varios puntos de vista. En relación al efecto de masa, la hipertrofia de adenoides en los pacientes con VIH puede asociarse a otras entidades como rinitis obstructiva crónica, rinosinusitis aguda o crónica, otitis media con derrame. Con el HAART se demostró en este estudio que hay 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. Otro aspecto importante es observar si existe modificación en la arquitectura del tejido linfoide a este nivel que pueda relacionarse con la replicación del VIH, desgraciadamente en este estudio no fue posible evaluar la arquitectura histológica, que puede ser un reflejo a nivel de los cambios a lo largo de todo el tejido linfático asociado a mucosas. 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.

---

Era esperado encontrar elevada la carga viral en tejido adenoideo post HAART ya que el tejido linfoide es el sitio de replicación viral residual durante los periodos en los que la carga viral se mantiene indetectable, llama la atención que el 100% de los pacientes respondieron con una caída en la carga viral adenoidea de 26,000,000 (copias RNA-VIH/mL) limite mas alto pre HAART a 540 (copias RNA-VIH/mL) límite más bajo post HAART, nunca alcanzó los niveles indetectables que se obtuvieron en la carga viral plasmática de 13 del total de pacientes a los 3 meses de HAART.

Los resultados mostrados tienen importancia clínica relevante, ya que corrobora la disminución efectiva sobre la carga viral en tejido adenoideo con el HAART pero sin lograr los valores indetectables que se obtienen en la carga viral plasmática, por lo que apoyamos 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 linfoide debe ser la meta para encontrar un mejor indicador de la respuesta del paciente a la infección por el VIH. Esto abre una ventana de oportunidades al otorrinolaringólogo en el diagnóstico de estos pacientes, ya que el tejido linfoide más accesible son las adenoides, además de que realizar una biopsia en este tejido es un procedimiento invasivo seguro, práctico y rápido en consultorio sin someterse a una cirugía menor como la toma de biopsia ganglionar.

Finalmente, existe mucho por aclarar e investigar en relación al mejor tratamiento para control y disminución en la replicación viral, con la finalidad de obtener el mejor beneficio para este tipo de pacientes. Aunque encontramos mejor respuesta en la disminución del tamaño de tejido adenoideo y carga viral plasmática y adenoidea, así como un incremento más rápido en la cuenta de linfocitos T CD4+ en el grupo de pacientes con IP, los resultados obtenidos al comparar los dos regimenes de tratamiento más utilizadas para HAART, no mostraron diferencias significativas en el análisis estadístico.



## VIII. CONCLUSIONES

1. El 100% de los pacientes infectados por el VIH, tenían tejido adenoideo cuando por su edad se esperaba vestigios de éste.
2. La principal infección oportunista asociada al diagnóstico de SIDA en este estudio, fue PcP seguida por Tuberculosis
3. El HAART disminuye significativamente el tamaño adenoideo en los pacientes infectados por VIH.
4. Se espera que la reducción en el tamaño de tejido adenoideo con el HAART, disminuya la incidencia y prevalencia de patologías asociadas o secundarias a la hipertrofia adenoidea así como ser adyuvante en su tratamiento.
5. El HAART disminuye significativamente la carga viral en tejido adenoideo en pacientes infectados por VIH.
6. El efecto de HAART a corto plazo, que incluye efavirenz vs un inhibidor de proteasa potenciado con RTV, ambos combinados con 2 análogos de nucleósidos inhibidores de transcriptasa reversa, no muestra diferencias significativas sobre la carga viral plasmática y el tejido adenoideo de pacientes infectados por VIH.
7. No existen variaciones significativas en relación a los efectos adversos presentados con cualquiera de las dos combinaciones de tratamiento utilizadas para este estudio.
8. Es importante reconocer que una de las limitaciones más importantes de éste estudio es el tamaño pequeño de la muestra. Por tanto será necesario incrementar el número de sujetos en cada grupo, para poder inferir los resultados.

## ANEXOS

## Anexo 1

### Carta de Consentimiento Informado.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
SERVICIO DE INFECTOLOGÍA PARA PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS  
Y  
DEPARTAMENTO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA

FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN DEL INER  
TITULADO: COMPARACIÓN DE LA EFICACIA A CORTO PLAZO DE EFAVIRENZ VS INHIBIDORES DE PROTEASA  
POTENCIADOS CON RITONAVIR, COMO COMPONENTES DEL TRATAMIENTO ANTI - VIH ALTAMENTE ACTIVO,  
SOBRE LA CARGA VIRAL DEL TEJIDO ADENOIDEO EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH

#### ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

El SIDA es un problema de salud pública internacional y nacional ocasionado por el virus de VIH. Después de más de 20 años y más 20 millones de defunciones tras el primer diagnóstico oficial de SIDA en 1981, unos 40 millones de personas (intervalo 38 – 44 millones) están viviendo con VIH. En el 2004, más de cinco millones de personas se infectaron por el VIH, y más de tres millones murieron por causa del SIDA. En México, el SIDA es una de las principales causas de muerte en personas jóvenes y en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) es una de las primeras causas de mortalidad en pacientes hospitalizados y la primera causa de muerte en personas jóvenes.

Muchos aspectos de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) son aún desconocidos. Por ello, mi médico, el Dr. Gustavo Reyes Terán y su grupo de investigación en el INER, están interesados en aprender tanto como sea posible sobre este síndrome y me han enviado con la Dra. Eloisa Abarca Matus, Médico Residente de 4to año de la especialidad de Otorrinolaringología, para una evaluación de mis oídos, nariz y garganta.

Este documento me lo han dado a leer por cualquiera de las siguientes razones:

1. Soy una persona que vive con VIH, que nunca ha recibido tratamiento antirretroviral y que ahora lo requiere.
2. Soy una persona que está interesada en participar en las investigaciones clínicas y básicas del grupo del Dr. Gustavo Reyes Terán.

Se sabe bien, y así me lo han hecho saber, que las personas infectadas por VIH tienen con mayor frecuencia ADENOIDES GRANDES. Me han explicado que las "adenoides" son tejidos que se encuentran al fondo y atrás de la nariz (por dentro), similares a las "anginas", que normalmente desaparecen en las personas adultas. Sin embargo, hasta 30 de cada 100 personas que viven con VIH, tienen crecimiento de las adenoides. No se sabe bien la causa de este crecimiento, pero podría causar problemas en el oído al obstruir un conducto que lo comunica con la garganta (Trompa de Eustaquio) y ocasionar "Otitis Media Serosa" que significa inflamación del oído medio (cavidad limitada por la membrana timpánica) provocando la acumulación de líquido en su interior, que puede ser imperceptible o poco perceptible. En ocasiones puede manifestarse como disminución de la audición u ocasionar molestias de garganta parecidas a las de una infección de la garganta y/o sinusitis. Me han informado que una causa posible del aumento de tamaño de las adenoides sea porque su tipo de tejido es de los preferidos por el VIH para permanecer escondido de la respuesta de defensa que una persona infectada puede generar en su contra. Como el tratamiento antirretroviral es muy potente y elimina una gran cantidad de VIH en la sangre y en las adenoides, los investigadores suponen lo siguiente:

1. Que una persona sin tratamiento tendrá más probabilidad de tener las adenoides grandes
2. Que las diferentes combinaciones de medicamentos contra el VIH pueden tener un diferente efecto contra el virus que se encuentra "escondido" en los tejidos como las adenoides.

Por todo lo anterior, la Dra. Eloisa Abarca Matus y el Dr. Reyes Terán, están particularmente interesados en saber lo siguiente:

Si uno de las 2 mejores combinaciones que existen actualmente para el tratamiento contra el VIH tiene mayor efecto contra la cantidad de virus que se encuentra en las adenoides.

Las respuestas a estas interrogantes podrían obtenerse si:

1. Se realiza una valoración endoscópica de la nasofaringe antes del tratamiento antirretroviral y cada 3 meses después de haberlo empezado a recibir, durante 24 meses.
2. Se toma una biopsia del tejido adenoideo para determinar la carga viral de este tejido.
3. Se utiliza información de mi expediente clínico relacionada con mi enfermedad, en especial los resultados de la evaluación otorrinolaringológica, la determinación en sangre de carga viral, el número de linfocitos DC4+ en mi sangre y la combinación de medicamentos antirretrovirales que recibo.
4. Se realiza un estudio de imagen llamado tomografía computada helicoidal de las adenoides.

Se me ha explicado y he comprendido que el objetivo del VIH es destruir las defensas de la persona infectada y que es probable que el tratamiento contra el virus restaure las defensas. Además se me ha informado y he comprendido que la infección puede, con cierta frecuencia, expresarse con cuadros clínicos en cabeza y cuello. También que la nasofaringe (tejido adenoideo), es un sitio donde se pueden expresar los efectos directos o indirectos del virus. Inclusive, podrían desarrollarse, por ejemplo, tumores asociados a la infección. Por tanto, una valoración completa y sistemática por un especialista en el área, podría ser de beneficio para identificar oportunamente los potenciales problemas de oído, nariz y garganta.

Actualmente, se desconoce si una combinación, de las mejores que hay actualmente para comenzar a atacar al virus en una persona infectada y que no ha recibido nunca tratamiento antirretroviral, es mejor que otra para eliminar a los VIH que se encuentran en las adenoides. Si este fuera el caso, los resultados de este estudio ayudarían a decidir cuál de las diferentes combinaciones es mejor para comenzar el tratamiento en las personas que viven con VIH /SIDA.

**PROCEDIMIENTOS**

Si yo acepto participar en este estudio, estoy enterado y he comprendido bien que podría ocurrir lo siguiente:

1. Que sea valorado en el departamento de Otorrinolaringología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por la Dra. Eloisa Abarca Matus, quien primero me interrogará acerca de los síntomas relacionados con oído, nariz o garganta que yo podría tener y, después me hará una exploración física completa relacionada con su especialidad, incluyendo un procedimiento llamado endoscopia rígida nasal. La endoscopia significa que introducirán por mi nariz un aparato especial, llamado endoscopio, que tiene una cámara con la que podrán observar si mis adenoides están o no crecidas.
2. Que se tome una biopsia del tejido adenoideo guiado mediante la endoscopia nasal.
3. Se solicitarán estudios de laboratorio y se indicará tratamiento especializado en caso de requerirlo, incluso sin necesitar la consulta al servicio de Infectología.

**RIESGOS**

1. La endoscopia rígida nasal, puede llegar a producir dolor y molestias, aun cuando el procedimiento implica la aplicación de un anestésico local.
2. La biopsia del tejido adenoideo, puede producir dolor local y sangrado de la nasofaringe de forma leve.
3. Si existe inflamación de la mucosa nasal (revestimiento interno de mi nariz), o si hubiese deformación o un tumor podrá producirse un ligero sangrado. Si hay sangrado, en general se controla con medidas locales o, en ocasiones, requiere un taponamiento nasal por varios días.
4. Si hubiese algún problema relacionado con los procedimientos, se dispondrá por nuestra cuenta, el tratamiento para resolverlo ( Por ejemplo, antibióticos, analgésicos y anti-inflamatorios). El Instituto no proporcionará compensación por otros eventos (no relacionados con los procedimientos). Para mayor información, puedo llamar a la oficina del Comité de Bioética del INER 5666-45-39, extensión 224 (Dr. Jose Pérez Neria o Lic. Adriana Espinosa Jove) o a la extensión 283 (Dr. Gustavo Reyes Terán).
5. **Confidencialidad:** Mi expediente y todos los registros de mis datos que se hagan serán manejados de manera confidencial, de acuerdo con la ley. Mi nombre será reemplazado por un código (de letras y números) y se mantendrá separado de los resultados de las pruebas que me realicen. Cualquier búsqueda por computadora, o el ingreso a la base de datos en la que se encuentren los resultados de mis pruebas, se hará solamente por el código que me hayan asignado y no por mi nombre.

**BENEFICIOS**

Los beneficios que obtendré al participar en este estudio son que recibiré una evaluación clínica otorrinolaringológica completa, además de mis evaluaciones rutinarias por el servicio de infectología del INER. No obtendré otros beneficios directos por mi participación. Sin embargo, se espera que la información que se obtenga de los estudios, pueda ayudar a resolver la duda que existe sobre cuál es el mejor tratamiento que debe comenzar una persona con VIH/SIDA. Sé que yo puedo disponer de los resultados de esta investigación y una explicación de su significado en cualquier momento, si lo deseo, directamente de la Dra. Eloisa Abarca Matus o del Dr. Gustavo Reyes Terán.

**PREGUNTAS**

He hablado con el Dr. Gustavo Reyes Terán o con la Dra. Eloisa Abarca Matus quienes han aclarado mis dudas y respondido mis preguntas. Si después surgen otras dudas o preguntas, sé que puedo llamarles por teléfono (Dr. Gustavo Reyes Terán: 5666-45-39, extensión 283, directo: 5666-7985, celular 044-55-3084-0106. O a la Dra. Eloisa Abarca Matus al 5666-45-39 extensión 159).

**CONSENTIMIENTO**

Si firmo abajo, en la línea correspondiente a mi nombre, solamente acordando participar en esta investigación científica.

**LA PARTICIPACIÓN EN INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA ES VOLUNTARIA**

Yo tengo todo el derecho a negarme a participar o de suspender mi participación en cualquier momento del estudio, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Me he quedado con una copia de este documento y del de los derechos de los individuos en Experimentación.

Nombre y Firma de la persona participante

Fecha

Nombre y firma de testigo (1) y parentesco con el paciente

Domicilio

Fecha

Nombre y firma de testigo (2) y parentesco con el paciente

Domicilio

Fecha

Nombre y firma del médico que realizó la discusión de este documento

Fecha

Nombre y firma del Investigador principal

Fecha

**Anexo 2**

**Hoja de captura de datos.**

HOJA PARA CAPTURA DE DATOS

FECHA:  
 NOMBRE:  
 EDAD:  
 EXPEDIENTE:  
 Fecha de diagnóstico

**Enfermedades oportunistas**

Enf Oportunista	Fecha Dx

**EF ORL**

**Otoscopia**

	OIDO DERECHO	OIDO IZQUIERDO
NORMAL		
ANORMAL		

**Orofaringe (hipertrofia amigdalina)**

I	II	III	IV

**Rinoscopia**

Características de la mucosa	
Desviación septal	
Secreciones anormales	
Hipertrofia de cornetes	

**Endoscopia rígida nasal (tamaño adenoideo, mm)**

0 meses	3 meses

**Linfadenopatía generalizada (o localizada)**

Especificar:

Otros hallazgos:

**TOMA DE BIOPSIA**

Biopsia (meses)	Fecha	Folio	Complicaciones	Efectos adversos al Tx
0				
3				

**LABORATORIOS**

Meses	0	3
C.V. plasm/mL		
C.V. ta/g tejido		
Cuenta Linf.T		
CD4/uL		

**Tratamiento asignado**

1. Azt o d4T + 3Tc + Lopinavir/rito
2. Azt o d4T + 3Tc + Efavirenz

**Tratamiento concomitante**

Profilaxis primaria o secundaria (TMP/SMX, Itraconazol, fluconazol)

**Anexo 3 Características basales de ambos grupos**

Variable	IP	NNRTI
n=	12	7
Sexo		
Masculino	10 (83.3%)	5 (71.4%)
Media edad (años +/- ES)	36.33 (+/- 2.56)	35.42 (+/- 3.46)
Combinación de tratamiento		
AZT+3TC+EFV		4
D4T+3TC+EFV		2
D4T+Ddl+EFV		1
AZT+3TC+IDV/RTV	4	
AZT+3TC+LPV/RTV	1	
AZT+3TC+NFV	1	
D4T+3TC+LPV/RTV	3	
D4T+3TC+NFV	1	
ABC+3TC+NFV	1	
ABC+3TC+SQV/RTV	1	
IO previas	0	0
IO asociada al Dx de SIDA (*)		
PcP	9	5
Tuberculosis	0	2
Criptococosis cerebral	0	1
Diarrea por criptosporidium	0	1
Neumonía por CMV	0	2
Media tamaño adenoideo (mm+/-ES)	8.66 ( +/-1.10)	10.57 (+/- 1.46)
Media cuenta células T CD4 (cel/μL rango)	69 (2-220)	64 (+/- 15.45)
Media Log CV (copias RNA-VIH/mL+/-ES)		
Adenoidea	(5) 6.70 (+/-0.29)	(6) 6.65 (+/-0.24)
Plasmática	5.35 (+/- 0.12)	5.56 (+/- 0.22)

(\*) En cuatro pacientes se presentaron dos eventos, y en dos pacientes no presentaron infecciones oportunistas asociadas.

**Anexo 4 Características a 3 meses de tratamiento de ambos grupos**

<b>Variable</b>	<b>IP</b>	<b>NNRTI</b>	<b>P</b>
Media tamaño adenoideo (mm+/-ES)	4.83 (+/-0.71)	6.57 (+/-0.92)	0.15
Media cuenta células TCD4 (cel/ $\mu$ L+/-ES)	110.37 (+/-34.80)	183 (+/-33.07)	0.15
Media Log CV (copias RNA-VIH/mL+/-ES)			
Adenoidea	4.30 (+/-0.50)	4.71(+/-0.45)	0.55
Plasmática	1.34(+/-0.73)	0.78(+/-0.50)	0.54



## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

(1) Informe sobre la epidemia mundial de SIDA 2004.

(1.1) Dirección General de Epidemiología. SSA Vigilancia epidemiológica del VIH-SIDA en México. CONASIDA. Colección ángulos del SIDA 2000.

(2) *Macusen DC, Sooy CD.* Otolaryngologic and head and neck manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Laryngoscope*, 1985;95:401-5.

(3) *Anil K. Lalwani, C. Daniel Sooy.* Otolaryngologic and neurologic manifestations of Acquired immunodeficiency syndrome. *Otolaryngologic clinics of North America*, 1992;25: 1183-97.

(4) *D.Balsam, N. Kanth, H.Balbi.* Abnormally small adenoids in HIV-infected children. *Pediatric Radiology*, 1995;25:74-76.

(5) Barzan L et al. Nasopharyngeal lymphatic tissue in patients with human immunodeficiency virus: a prospective clinical study. *Arch Otolaryngol Head Neck surg*, 1990;116:928.

(6) *Cohen WA, Maravilla DR, Fertach r, Claypole K.* Prospective cerebral MR study of HIV seropositive and seronegative men: correlation of MR findings with neurologic, neuropsychologic, and cerebrospinal fluid analysis. *AJNR*, 1992;13:123.

(7) M.A. Lopez-Gonzalez, et al. Adenoidal and tonsillar lymphocyte subsets in AIDS children. *Int J.Pediatr. Otorhinolaryngol*, 1998;45:215-222.

(8) M.L. Navarrete, et al. Cambios morfológicos en el tejido adenoamigdalares como manifestación inicial de HIV en pacientes asintomáticos. *Acta otorrinolaringol Esp*. 2001;52:336-340.

- (9) *Zhi-Qiang, Zang, Troy, Schuller*. Reversibility of the pathological changes in the follicular dendritic cell network cite the treatment of HIV-1 infection. *Acad. Sci.USA*,1996;96:5169-5172, April 1999, Medical Sciences.
- (10) M.B. Benito et al. Adenoidal tissue mass as a clinical guide of disease evolution in vertically HIV-1 infected children. *Int.Pediatr. otorhinolaryngol*. 1999;51:145-155.
- (11) Guisepe Pantaleo, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during clinically latent stage of disease. *Nature*, 1993;362.
- (12) Perrin, et al. Virus Burden in Lymph Nodes and Blood of Subjects with Primary Human Immunodeficiency Virus Type I Infection on Bitherypy. *The Journal of Infectious Diseases*,1998;177:1497-501
- (13) *Klara Tenner, Hans-Jürgen Stellbrink*. The Unenlarge Lymph Nodes of HIV-1-infected, symptomatic Patients with Hig CD4T Cell Counts Are Sites for Virus Replication and CD4T Cell Proliferation. The Impact of Hghly Active Antiretroviral Therapy. *J.Exp.Med*. 1998;187:6:949-959.
- (14) Cavert, W., Kinetics of response in lymphoid tissue to antiretroviral therapy of HIV-1 infection. *Science*.276:960-964.
- (15) Garcia F. et al. Residual Low-Level Viral Repliaction Could Explain discrepancies between Viral Load and CD4 Cell Response in Human Immunodeficiency Virus-infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy. *CID* 2000;30:392-4.
- (16) France AJ, et al. Adenoidal hypertrophy in HIV-1infected patients. *Lancet* 1989; 2:1076.
- (17) Barzan I, et al. Nasophayngeal lymphatic tissue hypertrophy in VIH-infected patients. *Lancet* 1989; 1:42-3.

(18) Desai SD, et al. Seropositivity, adenoid hypertrophy and serous otitis media in adults a recognized clinical entity. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1992; 107; 755-7.

(19) Frankel S, et al. Replication of HIV-1 in dendritic cell-derived syncytia at the mucosal surface of the adenoid. *Science* 1996; 272; 115-7.

(20) S.A.Hickey, et al., Viex from Beneath: Pathology in Focus Adenoideal hypertrophy as the presenting feature of HIV infection. *The Journal of laryngology and otology*,1990;104:58-60

(21) Notermans DV, et al. Decrease of HIV-1 RNA levels in lymphoid tissue and peripheral blood during treatment with ritonavir, lamivudine and zidovudine. *AIDS* 1998;12:167-73.

(22) Stellvrink HJ, et al. Asymptomatic HIV infection is characterized by rapid turnover of HIV RNA in plasma and lymph nodes but not latenly infected lymph node CD4(+) T cells. *AIDS* 1997;11:1103-10

(23) Lafeuillade A. et al. Residual human immunodeficiency virus type 1 RNA in lymphoid tissue of patients cith sustained plasma RNA of  $\leq 200$  copies / mL. *J. Infect Dis* 1998;177:235-38.

(24) Gulick RM, et al.,Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N. Engl J Med.* 1997;337:734-9.

(25) Hammer SM, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indivanir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *IDS Clinical Trials Group 320 Study Team. N Engl J Med.* 1997;337:725-33.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

---

(26) Cameron DW, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet*. 1998;351:543-9.

(27) Hsu A, et al. Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. *Clin Pharmacol Ther*. 1998; 42:3218-24.

(28) John M, et. al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001;15:717-23.

(29) Harris M, et al. Lactic acidosis complicating antiretroviral therapy: frequency and correlates. *Antiviral Therapy*. 2000;5(suppl2):31.

(30) Lonergan JT, et. al. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. *Clin Infect Dis*. 2000; 31:162-6.

(31) Martínez E, et.al. Hepatotoxicity in HIV-1infected patients reciving, nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS*, 2001; 15:1261-8.

(32) Nuñez M, et.al. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001; 27:426-31.

(33) den Binker M, et.al. Hepatits B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*. 2000; 14:2895-902.

(34) Savès M, et al. Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen in human immunodeficiency virus-infected patients. The APROCO Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:3451-5.

- (35) Gisolf EH, et.al. Risk factors for hepatotoxicity in HIV-1 infected patients receiving ritonavir and saquinavir with or without stavudine. Prometheus Study Group. Clin Infect Dis. 2000;31:1234-9.
- (37) Dube MP, et.al. Metabolic complications of antiretroviral therapies. AIDS Clin Care. 1998; 10:41-4.
- (38) Mulligan K, et.al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. J. Acquir Immune Defic Syndr. 2000; 23:35-43.
- (39) Tsiodras S, et.al. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5 years cohort study. Arch Intern Med. 2000; 160:2050-6.
- (40) Tebas, P. et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. AIDS.2000;14:F63-7.
- (41) Tebas P, et al. Serum and urine markers of bone mineral metabolism in HIV-infected patients taking protease inhibitor containing potent antiretroviral therapy. Antiviral Ther. 2000;5(suppl 5):18-9.
- (42) Fagot JP. et.al. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. AIDS. 2001;15:1843-8.
- (43) Bossi P. et.al. Hypersensitivity syndrome associated with efavirenz therapy. Clin Infect Dis. 200;30:227-8.
- (44) Mellors JW. et.al. Prognosis inf HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. Science. 1996,272:1167-70.
- (45) Mellors JW. et.al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. Ann Intern Med.1997;126:946-54.