



11236
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO 77

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

PREVALENCIA DE HIPERTROFIA ADENOIDEA EN PACIENTES
DEL INER INFECTADOS POR VIH CON Y SIN TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVO.

T E S I S
QUE PRESENTA:
DR. REINALDO MIGUEL ZAMBRANO FERNANDEZ
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGIA
Y CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO

ASESOR: DR. GUSTAVO REYES TERAN

CO-ASESOR Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. ANTONIO SODA MERHY

INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
★ OCT 10 2002 ★
SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

INER

MEXICO, D. F.

OCTUBRE 2002

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.



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, por acompañarme y regalarme su infinita confianza y
cariño en cada instante de mi vida ...*

A mis queridos y extrañados hermanos, los quiero profundamente.

Gracias por trabajar con la idea de equipo. ¡Este triunfo es de los cinco!

AGRADECIMIENTOS

Al DR ANTONIO SODA MERHY por el mensaje de vida y profesionalismo que me ofreció desde mi llegada a su equipo de trabajo. Por la experiencia que sabiamente comparte entre los que deseamos aprender.

Al DR GUSTAVO REYES TERÁN, por contagiarme de su pasión hacia este trabajo, donde aprendemos de personas cuyas vidas están luchando contra el tiempo. Por la enseñanza y el tiempo obsequiado completamente incondicional.

Al DR ARTURO RAMÍREZ GARCÍA, por la confianza depositada en mí por su labor facilitadora en los momentos de cambio y por los importantes toques finales de nuestra formación académica.

A mis *MAESTROS* durante la residencia jóvenes talentos que oportunamente llegaron a participar de este proceso de crecimiento profesional y personal.

A mis *AMIGOS* de la residencia los que estuvieron y los que están por adoptarme, respetarme y enseñarme que nunca estuve solo.

A mis compañeros y amigos de promoción: *JUAN JOSÉ Y GONZALO*, por la paciencia y disposición por la generosidad y la estupenda fraternidad lograda.

Al equipo de colaboradores de la Clínica de Infectología para el Paciente Inmunocomprometido, son un fantástico equipo de trabajo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	7
HIPÓTESIS	9
OBJETIVOS Y MÉTODOS	10
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	13
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	14
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES	22
RECOMENDACIONES Y PERSPECTIVAS	23
TABLAS	24
BIBLIOGRAFÍA	29
ANEXOS	33

I.- TÍTULO.

Prevalencia De Hipertrofia Adenoidea En Pacientes Del INER Infectados Por VIH Con Y Sin Tratamiento Antirretroviral Altamente Activo.

II.- INTRODUCCIÓN.

Una vez reportadas las primeras evidencias clínicas del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) hace 2 décadas el Virus de inmunodeficiencia Humana -1 (VIH-1) ha cobrado la vida de cerca de 20 millones de personas en todo el mundo, y se estima que existen 40 millones de infectados actualmente ⁽¹⁾

Los hallazgos clínicos y patológicos en cabeza y cuello de pacientes infectados con el virus (VIH-1) fueron reportados por primera vez en 1985 con una incidencia del 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⁾

El tejido linfoide de la nasofaringe o adenoides esta principalmente presente durante la infancia e involuciona desapareciendo prácticamente en la adolescencia. y esta ausente en la edad adulta

No fue sino hasta 1988, cuando se publican dos estudios basados en la imagenología en los cuales se reporta la frecuencia de hipertrofia adenoidea en pacientes adultos con infección por VIH-1 Olsen y cols ⁽⁴⁾ fueron los primeros en reportar la hipertrofia de tejido linfático nasofaríngeo de 43 pacientes adultos con VIH-1. a través de hallazgos radiológicos. Ese mismo año France y cols ⁽⁵⁾ describieron estudios de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) encontrando hipertrofia de tejido linfático de nasofaringe en 33 de 55 pacientes infectados con VIH-1

En 1990 Barzan y cols ⁽⁶⁻⁷⁾ reportaron los hallazgos clínicos y patológicos en el tejido nasofaríngeo de 59 pacientes adultos con VIH-1 encontrando que el 56% de los pacientes estudiados presentaron hipertrofia de tejido linfoide nasofaríngeo de los cuales un 34% se clasificó como moderada y el 22% como severa

Stern y cols ⁽⁸⁾ reportaron pacientes adultos que presentaban obstrucción nasal e hipoacusia en los cuales se encontró crecimiento de tejido obstructivo en la nasofaringe y concomitantemente otitis media con efusión (OME); las biopsias realizadas de dicho tejido reportaron tejido linfoide benigno. En estos pacientes posteriormente se detectó infección por VIH-1. En 1992 Desai ⁽⁹⁾ fue el primero en reconocer la tríada de seropositividad a VIH-1, hipertrofia linfoide nasofaríngea y OME como una entidad clínica bien definida

La infección por VIH desencadena una serie de eventos dentro del sistema inmune del huésped, que conlleva a un estado de inmunosupresión con el desarrollo de SIDA. La muerte se produce generalmente secundaria a una infección por microorganismos oportunistas. Aunque hay muchas hipótesis acerca de cómo el VIH causa la muerte celular, el mecanismo citopático preciso no es conocido completamente, aunque el evento patogénico final en la infección por VIH es una disminución cuantitativa y cualitativa de los linfocitos TCD4. Los linfocitos y las células del sistema monocito-macrófagos representan el blanco del VIH ⁽¹⁰⁾

Estas células funcionan como reservorio para la persistencia y transmisión viral. Después de la infección, estas células transportan el virus a los ganglios linfáticos, donde los centros germinales linfoides son reservorios del ARN del VIH. Posterior a una viremia detectable, la afección de ganglios linfáticos ocurre entre las primeras 2 semanas posteriores a la inoculación por vía genital ⁽¹¹⁾

Otro grupo de células dentro del complejo sistema inmune incluye a las Células Dendríticas, las cuales se hallan en el torrente sanguíneo, órganos linfoides, en el interior de centros germinales y en regiones interfoliculares T-Dependiente, así como en órganos no linfoides como piel y mucosas.

Las células dendríticas son importantes presentadoras de antígenos y activadoras de linfocitos T. Además de las células mononucleares sanguíneas

las células dendríticas juegan un papel importante en la transmisión del VIH a las demás células y representan un reservorio vital para el virus, facilitando la infección de los linfocitos T-Helper CD4+. La presentación del VIH a los tejidos linfoides a través de las células mononucleares y dendríticas conlleva a un crecimiento del tejido linfoide infectado en la etapa temprana y latente de la enfermedad.

El Tejido adenoideo contiene células dendríticas que son capaces de transmitir la infección por VIH a los LTCD4+, lo cual se relaciona con la infección por vía sexual-oral, que puede considerarse análoga a la patogénesis causada por la vía sexual-genital ⁽¹⁰⁻¹¹⁾

La infección por VIH induce hiperplasia folicular y la formación de centros germinales en los nódulos linfáticos, lo cual es necesario para la captura eficaz de partículas virales. Ambos viriones y células infectadas son secuestrados y esto parece estar relacionado con niveles relativamente bajos de viremia durante la latencia clínica. Las células dendríticas foliculares finalmente involucionan produciendo degeneración de la arquitectura del tejido linfoide durante las etapas intermedia y tardía de la infección por VIH ⁽¹²⁾. El incremento en la carga viral y la progresión de la enfermedad parecen estar directamente relacionados con el colapso del tejido linfoide ⁽¹²⁾

La afección por el virus del tejido linfoide nodal y extranodal (Anillo de Waldeyer) en cabeza y cuello y sus implicaciones patológicas, las cuales pueden presentarse como simples crecimientos linfoides benignos hasta convertirse en neoplasias malignas como el linfoma, involucra de manera directa al especialista en otorrinolaringología en la valoración rutinaria de estos pacientes

Más del 40% de los pacientes se presentan con manifestaciones clínicas en la región de la cabeza y el cuello en particular infecciosas y neoplasias malignas. Por lo tanto el otorrinolaringólogo debe ser incluido en la lista de especialistas involucrados en el diagnóstico y tratamiento del SIDA ^(6,7)

La exploración endoscópica de la cavidad nasal y nasofaringe es de vital importancia para el diagnóstico temprano y seguimiento de este tipo de cambios que afectan al paciente VIH⁺

Basado en esta premisa Barzan y cols proponen una clasificación clínica en función del tamaño del tejido linfoide presente en la nasofaringe de pacientes adultos valorados endoscópicamente ⁽⁶⁾, la cual incluye 4 clases:

- *Clase 0*: ausencia de tejido linfoide detectable;
- *Clase 1*: presencia de tejido linfoide de hasta 1mm de espesor;
- *Clase 2*: Hipertrofia moderada entre 1 y 3 mm;

- *Clase 3* Hipertrofia severa mayor a 3mm. Se considera extensión hacia los torus tubáricos y relación con las coanas.

Si bien los estudios de imagen (Resonancia Magnética Nuclear, RMN) constituyen el método más objetivo para el estudio de la nasofaringe; este es costoso y poco aceptado por el paciente y el médico. Por el contrario, los parámetros clínicos endoscópicos utilizados por esta clasificación son fácilmente reproducibles y ejecutables, de bajo costo y con pocas molestias para el paciente. Así mismo permiten realizar una valoración cuidadosa de toda la región y posibilidad de tomar biopsias cuando esté indicada.

La introducción de la llamada terapia antiretroviral altamente activa (HAART) (TA-V) ha cambiado el pronóstico de la infección por VIH ⁽¹²⁻¹³⁾. Esto es el resultado de la reconstitución inmunológica parcialmente alcanzada por la mayoría de los pacientes infectados con el virus quienes inician esta modalidad terapéutica (TA-V). La reconstitución inmunológica ocurre debido al potente efecto virológico de HAART sobre la carga viral plasmática a concentraciones indetectables (menor a 50 copias de RNA-VIH/mL). Se asume que el efecto de HAART es similar en los tejidos linfoides.

Sin embargo, la información disponible sobre los cambios anatómicos en el tejido linfoide de los pacientes bajo este tipo de esquema son muy pocos y contradictorios ⁽¹²⁾.

La presencia de tejido linfoide hipertrófico en la nasofaringe (hipertrofia adenoidea [HA]) diagnosticado por endoscopia nasal, nos ayudaría a tener una idea del estado inmunológico del paciente infectado con VIH y correlacionarlo con la respuesta a la terapia con medicamentos antiretrovirales en los esquemas propuestos. Sin embargo, no existen estudios en México donde se evalúe el efecto del HAART (TA-V) sobre la hipertrofia adenoidea y sus consecuencias clínicas. Aún más, no se ha evaluado la utilidad de la endoscopia para determinar la relación potencial del tejido linfoide nasofaríngeo y la respuesta al tratamiento con antiretrovirales en los pacientes infectados por VIH.

III.- JUSTIFICACIÓN.

El VIH/SIDA es un problema de salud institucional prioritario. Han ocurrido más de 1400 hospitalizaciones por SIDA y neumonía en el INER en los últimos 10 años con una mortalidad de 30%. Con la instauración del programa de atención de pacientes con VIH por la Clínica de Infectología que incluye el tratamiento Antirretroviral Altamente Activo (TA-V) la calidad de vida y la supervivencia de los enfermos han mejorado significativamente. Sin embargo, un problema común que no ha sido atendido de manera sistemática son las manifestaciones otorrinolaringológicas en estos enfermos.

El cada vez más creciente número de pacientes con infección por VIH que ingresa a la Clínica de VIH del INER con frecuencia expresa manifestaciones

La presencia de tejido linfoide hipertrófico en la nasofaringe (hipertrofia adenoidea [HA]) diagnosticado por endoscopia nasal, nos ayudaría a tener una idea del estado inmunológico del paciente infectado con VIH y correlacionarlo con la respuesta a la terapia con medicamentos antiretrovirales en los esquemas propuestos. Sin embargo, no existen estudios en México donde se evalúe el efecto del HAART (TA-V) sobre la hipertrofia adenoidea y sus consecuencias clínicas. Aún más, no se ha evaluado la utilidad de la endoscopia para determinar la relación potencial del tejido linfoide nasofaríngeo y la respuesta al tratamiento con antiretrovirales en los pacientes infectados por VIH.

III.- JUSTIFICACIÓN.

El VIH/SIDA es un problema de salud institucional prioritario. Han ocurrido más de 1400 hospitalizaciones por SIDA y neumonía en el INER en los últimos 10 años con una mortalidad de 30%. Con la instauración del programa de atención de pacientes con VIH por la Clínica de Infectología que incluye el tratamiento Antirretroviral Altamente Activo (TA-V) la calidad de vida y la supervivencia de los enfermos han mejorado significativamente. Sin embargo, un problema común que no ha sido atendido de manera sistemática son las manifestaciones otorrinolaringológicas en estos enfermos.

El cada vez más creciente número de pacientes con infección por VIH que ingresa a la Clínica de VIH del INER con frecuencia expresa manifestaciones

otorrinolaringológicas y reciben atención especializada por el departamento de Otorrinolaringología del Instituto. Parte de dicha atención se basa en la exploración física, con apoyo de técnicas e instrumentos para tal fin. La endoscopia nasal rígida ofrece una excelente vía para explorar la nasofaringe, la cual estructuralmente se modifica a lo largo de la evolución de esta enfermedad, observándose el tejido linfóide que en ella pudiera estar o no presente.

La Hipertrofia Adenoidea (HA) es un hallazgo relativamente frecuente en los pacientes infectados por VIH, que se asocia con otitis media con efusión. Su prevalencia en diferentes cohortes internacionales varía de 25-30% ⁽⁶⁻⁹⁾. Es posible que la HA sea secundaria a hipertrofia e hiperplasia del tejido linfóide como consecuencia de una carga viral tisular significativamente mayor en esos tejidos. EL tratamiento Antirretroviral Altamente Activo (TA-V) o la combinación apropiada de 3 ó más fármacos anti-VIH ha mostrado reducir la carga viral en forma rápida e intensa en el plasma y en tejidos incluyendo el linfóide ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Por tanto es posible que la reducción de virus por el TA-V en el tejido linfóide tal como el tejido adenoideo, se asocie a una resolución de la HA y sus consecuencias aun sin tratamiento específico.

A través de la endoscopia rígida nasal podemos determinar la prevalencia de la hipertrofia de este tejido, así como su modificación después de iniciado el tratamiento con antirretrovirales. Si se logra establecer una relación entre los hallazgos endoscópicos (hipertrofia adenoidea) el tratamiento y la carga viral de

estos pacientes, estaremos ofreciendo una manera sencilla y poco costosa que complementa el seguimiento clínico de los mismos, así como una forma indirecta de sospechar eficacia sobre su estado inmunológico, además de vincular estrechamente ambos departamentos de manera permanente

En México, se desconoce la frecuencia de HA y sus implicaciones otorrinolaringológicas. Más aún, no se ha evaluado el efecto del tratamiento antirretroviral altamente activo sobre la hipertrofia adenoidea en las cohortes internacionales más grandes. Es justificable, en consecuencia, conducir un estudio que describa el comportamiento de la HA en nuestra cohorte tanto en pacientes con y sin tratamiento Antirretroviral Altamente Activo

IV. - HIPÓTESIS.

Los pacientes infectados con VIH presentan, con mayor frecuencia (comparado con personas sin infección por VIH), hipertrofia de tejido linfóide adenoideo. La hipertrofia adenoidea (HA) podría ser el resultado de una mayor replicación y un mayor reservorio del virus en los tejidos linfoides. Como consecuencia, hay una mayor respuesta inmune en esos tejidos. El tratamiento antirretroviral altamente activo (TA-V) induce una disminución rápida y significativa de la concentración

estos pacientes, estaremos ofreciendo una manera sencilla y poco costosa que complemente el seguimiento clínico de los mismos, así como una forma indirecta de sospechar eficacia sobre su estado inmunológico, además de vincular estrechamente ambos departamentos de manera permanente

En México, se desconoce la frecuencia de HA y sus implicaciones otorrinolaringológicas. Más aún, no se ha evaluado el efecto del tratamiento antirretroviral altamente activo sobre la hipertrofia adenoidea en las cohortes internacionales más grandes. Es justificable, en consecuencia, conducir un estudio que describa el comportamiento de la HA en nuestra cohorte tanto en pacientes con y sin tratamiento Antirretroviral Altamente Activo

IV. - HIPÓTESIS.

Los pacientes infectados con VIH presentan, con mayor frecuencia (comparado con personas sin infección por VIH), hipertrofia de tejido linfóide adenoideo. La hipertrofia adenoidea (HA) podría ser el resultado de una mayor replicación y un mayor reservorio del virus en los tejidos linfoides. Como consecuencia, hay una mayor respuesta inmune en esos tejidos. El tratamiento antirretroviral altamente activo (TA-V) induce una disminución rápida y significativa de la concentración

viral en sangre periférica y en el tejido linfoide. Por lo tanto, nuestra hipótesis es que los pacientes infectados por VIH que reciben tratamiento antirretroviral altamente activo tendrán una menor frecuencia de hipertrofia adenoidea, comparados con la población de personas sin VIH y con aquellos infectados pero que no reciben TA-V

V.- OBJETIVOS.

Determinar y comparar la prevalencia en el INER de Hipertrofia Adenoidea (HA) en pacientes infectados por VIH sin tratamiento y con tratamiento Antirretroviral Altamente Activo (TA-V)

VI.- MÉTODO.

Diseño del Estudio:

Es un estudio descriptivo de corte transversal

Población de Pacientes:

Este estudio lo conformó un grupo de pacientes pertenecientes a la clínica de VIH del INER, con diagnóstico documentado (ELISA y WB) que fueron enviados en el período de Julio del 2001 hasta agosto de 2002 de acuerdo con los criterios de selección al Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto para su evaluación e integración en este estudio

viral en sangre periférica y en el tejido linfoide. Por lo tanto, nuestra hipótesis es que los pacientes infectados por VIH que reciben tratamiento antirretroviral altamente activo tendrán una menor frecuencia de hipertrofia adenoidea, comparados con la población de personas sin VIH y con aquellos infectados pero que no reciben TA-V

V.- OBJETIVOS.

Determinar y comparar la prevalencia en el INER de Hipertrofia Adenoidea (HA) en pacientes infectados por VIH sin tratamiento y con tratamiento Antirretroviral Altamente Activo (TA-V)

VI.- MÉTODO.

Diseño del Estudio:

Es un estudio descriptivo de corte transversal

Población de Pacientes:

Este estudio lo conformó un grupo de pacientes pertenecientes a la clínica de VIH del INER, con diagnóstico documentado (ELISA y WB) que fueron enviados en el período de Julio del 2001 hasta agosto de 2002 de acuerdo con los criterios de selección al Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto para su evaluación e integración en este estudio

viral en sangre periférica y en el tejido linfoide. Por lo tanto, nuestra hipótesis es que los pacientes infectados por VIH que reciben tratamiento antirretroviral altamente activo tendrán una menor frecuencia de hipertrofia adenoidea, comparados con la población de personas sin VIH y con aquellos infectados pero que no reciben TA-V

V.- OBJETIVOS.

Determinar y comparar la prevalencia en el INER de Hipertrofia Adenoidea (HA) en pacientes infectados por VIH sin tratamiento y con tratamiento Antirretroviral Altamente Activo (TA-V)

VI.- MÉTODO.

Diseño del Estudio:

Es un estudio descriptivo de corte transversal

Población de Pacientes:

Este estudio lo conformó un grupo de pacientes pertenecientes a la clínica de VIH del INER, con diagnóstico documentado (ELISA y WB) que fueron enviados en el período de Julio del 2001 hasta agosto de 2002 de acuerdo con los criterios de selección al Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto para su evaluación e integración en este estudio

Se integraron a este estudio un total de 53 pacientes adultos de ambos sexos. Se establecieron dos grupos de pacientes: **Grupo 1**, con >6 meses de TA-V y con carga viral indetectable (<50 copias de RNA-VIH/mL plasma) o con una disminución mayor de $1 \log^{10}$, y **Grupo 2** sin tratamiento anti-VIH previo. El grupo 2 a su vez se dividió en dos subgrupos: 2A aquellos pacientes con número de LTCD4 > 50/ μ L y subgrupo 2B, aquellos con número de LTCD4 < a 50/ μ L

Todos los pacientes se evaluaron por un mismo médico y por separado en el área de la consulta externa del Departamento de Otorrinolaringología. Los enfermos fueron informados de los procedimientos de rutina a realizar y se obtuvo su consentimiento informado por escrito. A todos se les hizo un interrogatorio de síntomas y signos relacionados a la especialidad cuyo registro se utilizará para otras investigaciones.

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

Descripción del Procedimiento: Se realiza rinoscopia anterior diagnóstica, luego se procede a colocar taponamiento de algodón con oximetazolina mas xilocaína al 2% en ambas fosas nasales, permitiendo un tiempo de latencia de 10 minutos en promedio. Se retiran los mismos y se realiza endoscopia rígida diagnóstica utilizando un telescopio rígido de 4mm y 30° modelo Hopkins II Wide Angle de la casa Karl Storz, de uso exclusivo para este estudio y debidamente desinfectado en agentes germicidas convencionales de uso hospitalario.

Se registran los datos obtenidos en hoja realizada para este estudio (anexo, hoja de captación de datos) y se da un puntaje de 0 al 2 basados parcialmente en la escala propuesta por Barzan y cols ⁽⁶⁾ para hipertrofia adenoidea en estos pacientes. Se propuso modificar dicha escala en virtud de la subjetividad para diferenciar entre el grado 1 y el dos. En nuestra escala el grado 0 representa ausencia de tejido linfoide visible en nasofaringe y el grado 2 corresponde a un tamaño mayor de 3mm y que se extienda medial y/o sobre uno o ambos torus tubáricos. coanas y/o borde posterior del septum nasal. El grado 1 sería aquella cantidad de tejido que es visible pero que no rebasa los torus tubáricos en la porción lateral de la nasofaringe ni llega al septum ni a las coanas.

El resto de la información: Los datos de carga viral, recuento de LTCD4, tiempo y esquema de TA-V se obtuvieron del expediente del paciente.

Procesamiento de Datos Y Análisis Estadístico.

Los datos fueron capturados en el programa DBASE y analizados con el programa estadístico STATA. Para comparar ambos brazos de tratamiento se utilizó la prueba de X² para variables categóricas y la prueba de T de Student para las variables continuas. Se estimaron las razones de momios e intervalos de confianza al 95% para buscar posibles asociaciones.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Grupo 1.

- Infección por VIH documentada
- Numero de LTCD4 > 200U/mL
- Con tratamiento TA-V eficaz (Carga Viral INDETECTABLE <50/mL o con disminución >1 log¹⁰ con respecto al estado basal) por más de 6 meses
- Mayores de 18 años de edad y de ambos sexos
- Sin criterios clínicos de infección activa de nariz y senos paranasales
- No hospitalizados
- Con buena adherencia al tratamiento con TA-V.

Procesamiento de Datos Y Análisis Estadístico.

Los datos fueron capturados en el programa DBASE y analizados con el programa estadístico STATA. Para comparar ambos brazos de tratamiento se utilizó la prueba de X² para variables categóricas y la prueba de T de Student para las variables continuas. Se estimaron las razones de momios e intervalos de confianza al 95% para buscar posibles asociaciones.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Grupo 1.

- Infección por VIH documentada
- Numero de LTCD4 > 200U/mL
- Con tratamiento TA-V eficaz (Carga Viral INDETECTABLE <50/mL o con disminución >1 log¹⁰ con respecto al estado basal) por más de 6 meses
- Mayores de 18 años de edad y de ambos sexos
- Sin criterios clínicos de infección activa de nariz y senos paranasales
- No hospitalizados
- Con buena adherencia al tratamiento con TA-V.

Grupo 2.

- Infección por VIH documentada
- Sin tratamiento anti-VIH al momento de ingresar al estudio
- Con número de LTCD4 >50/UI (**grupo 2A**) o número de LTCD4 <50/UI (**grupo 2B**)
- Mayores de 18 años de edad y de ambos sexos
- Sin criterios clínicos de infección activa de Nariz y senos paranasales
- No hospitalizados

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes que presenten intolerancia al tratamiento TA-V
- Pacientes cursando con infección oportunista activa
- Pacientes con diagnóstico o sospecha diagnóstica de neoplasia (por ejemplo: Linfoma sarcoma etc)
- Pacientes con asistencia irregular a sus citas en la clínica de VIH

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Deformidad septal y/o hipertrofia de cornetes que impida la realización del estudio endoscópico
- Evidencia de escasa o nula respuesta al tratamiento Antirretroviral altamente activo
- Pacientes que no cooperen en la realización del estudio

Grupo 2.

- Infección por VIH documentada
- Sin tratamiento anti-VIH al momento de ingresar al estudio
- Con número de LTCD4 >50/UI (**grupo 2A**) o número de LTCD4 <50/UI (**grupo 2B**)
- Mayores de 18 años de edad y de ambos sexos
- Sin criterios clínicos de infección activa de Nariz y senos paranasales
- No hospitalizados

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes que presenten intolerancia al tratamiento TA-V
- Pacientes cursando con infección oportunista activa
- Pacientes con diagnóstico o sospecha diagnóstica de neoplasia (por ejemplo: Linfoma sarcoma etc)
- Pacientes con asistencia irregular a sus citas en la clínica de VIH

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Deformidad septal y/o hipertrofia de cornetes que impida la realización del estudio endoscópico
- Evidencia de escasa o nula respuesta al tratamiento Antirretroviral altamente activo
- Pacientes que no cooperen en la realización del estudio

VII.- RESULTADOS

La población estudiada quedó conformada por un total de 53 pacientes, de los cuales 44 (83%) correspondieron al sexo masculino y 9 (17%) al femenino. La prevalencia de hipertrofia adenoidea global fue de 71.7% con 73.7% en el grupo de los no tratados versus 22.2% en el grupo de pacientes tratados [RM=9.8 (IC95% 2.1-50.2, p=0.0006)]

Del total de 53, se excluyeron 7 pacientes: uno por renuencia, dos por falla del tratamiento antirretroviral, uno por alteración anatómica y uno por diagnóstico de linfoma laríngeo quedando un total de 46 pacientes: 27 correspondieron al grupo 1 (con tratamiento antirretroviral) y 19 al grupo 2 (sin tratamiento antirretroviral) (Tabla 1)

El promedio de edad del grupo 1 fue 31.4 años (± 7.8) y del grupo 2 de 29 (± 5.9 , p=0.31) sin diferencias significativas entre los grupos. Tampoco se encontraron diferencias significativas en la distribución del sexo entre ambos grupos (P=0.33) (Tabla 2)

En relación al número de LTCD4 la media para el grupo 1 fue de 375.6 (± 194.6) y para el grupo 2 de 161.7 (± 195.9). La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa (P= 0.0003) (Tabla 3)

La media para la carga viral en el grupo 1 fue de 91 4 (± 139.9) y para el grupo 2 de 246,186 ($\pm 408,95$) siendo estadísticamente significativa esta diferencia ($p = 0.0001$)

Con respecto a la HA, los resultados por grupo y clase de la HA fueron para los pacientes del grupo 1, 48% tuvieron clase 0; 44% clase 1 y 7.4% clase 2. En el grupo 2 ningún paciente tuvo clase adenoidea 0; 42% tuvo clase 1 y 57.89% clase 2 (χ^2 de tendencia $P = 0.00008$) (Tabla 5)

Al comparar ambos grupos, tomando en cuenta la proporción de pacientes con HA clases adenoideas 0 y 1 versus clase adenoidea 2 la frecuencia de clase 2 fue de 58% para el grupo no tratado en comparación con el 7.4% en el grupo tratado; la probabilidad de tener clase 2 en el grupo no tratado fue 17 veces mayor que entre el grupo tratado [RM=17.2 (IC95% 3.1 – 94.5, $P = 0.001$)]

Al comparar la clase adenoidea 2 con aquellos pacientes con LTCD4 $\leq 200/\mu\text{L}$ (40.9%) y pacientes con LTCD4 $\geq 200/\mu\text{L}$ (16.7%) la diferencia fue limitrofe desde el punto de vista estadístico [($P = 0.06$) RM= 3.5 (0.7- 17.2)], probablemente debido al tamaño de la muestra. Las diferencias entre las clases adenoideas 0 y 1 no fueron estadísticamente significativas (Tabla 4)

VIII.- DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de Hipertrofia Adenoidea (HA) en la cohorte de pacientes infectados por VIH del INER con y sin tratamiento antirretroviral altamente activo (TAV)

Nuestros resultados muestran que el TAV se asocia con una menor prevalencia de hipertrofia del tejido adenoideo en el grupo estudiado. Además, nuestro estudio muestra que los pacientes sin TA-V tienen 17 veces más riesgo de desarrollar hipertrofia adenoidea que los pacientes con un tratamiento eficiente por más de 6 meses. Las comparaciones de las clases adenoideas indicaron que los pacientes con tratamiento tienen una mayor frecuencia de clase 0 estadísticamente diferente que los que no tienen TAV. En contraste, los del grupo sin tratamiento tuvieron una mayor frecuencia de clase 2 que los integrantes del grupo con tratamiento. La correlación entre estos hallazgos y las diferencias estadísticamente significativas de las concentraciones plasmáticas virales entre los dos grupos sugieren que la HA es secundaria a la carga viral en plasma y posiblemente tejidos linfoides. La disminución de las concentraciones virales por el TAV, por tanto, tendría como consecuencia una menor cantidad de tejido adenoideo. Este dato es importante porque sugeriría, de manera indirecta, que el tejido adenoideo, en todas las etapas de la enfermedad, podría ser un reservorio importante del VIH. Además, tal como ocurre con tejidos linfoides primarios en el adulto (e.g. el timo), el adenoideo podría tener una función inmunológica en el adulto, pues la hipertrofia sería una consecuencia de la

activación de la respuesta inmune en esos sitios. Este podría ser una de las líneas de investigación clínica y básica importantes entre los servicios de ORL e infectología.

Tomados juntos los datos anteriores, es posible considerar que la respuesta eficaz al TA-V reduciría el tamaño del tejido linfoide nasofaríngeo, lo que podría tener como consecuencias inmediatas la disminución de las probabilidades de complicaciones nasosinusales, otológicas y obstructivas de la vía aérea superior (apnea del sueño) en estos pacientes. Este beneficio se sumaría al resto de los esfuerzos para mejorar la calidad de vida de estos pacientes a través de un método sencillo y poco costoso como lo es la endoscopia nasal rígida.

Si bien la valoración endoscópica es subjetiva, el objetivo del estudio no es establecer una escala, sino demostrar que existe clínicamente una cantidad de tejido linfoide en la nasofaringe del paciente infectado por VIH mayor al de la población sana y en especial en el grupo 2 (sin TA-V).

Existen otras causas inflamatorias que pudieran ocasionar crecimiento adenoideo de pacientes adultos y no estar en relación a infección por VIH; la más reconocida es la alergia nasal⁽¹⁷⁾. Estas causas deben ser evaluadas, antes de considerar que el virus es el causante único de la HA.

Con base en nuestros resultados, proponemos para la próxima fase de este estudio, la realización de mediciones objetivas del tejido linfoide nasofaríngeo, así como la determinación de carga viral en muestras de este tejido en distintas etapas del tratamiento para establecer con mayor exactitud la eficacia clínica del TA-V a lo largo del tiempo. Sería interesante un estudio para determinar localmente en el tejido adenoideo la respuesta inmune contra VIH. Además, es importante contar con un equipo de video-impresión para documentar cada uno de los casos en las distintas etapas de la enfermedad y el efecto, en un estudio prospectivo del TAV sobre HA.

Estudios epidemiológicos reportan que solo el 11% de los pacientes infectados por VIH reciben atención otorrinolaringológica en los primeros 6 meses de diagnosticados, y el 66% refirió síntomas nasosinusales dentro de ese mismo periodo ⁽¹⁷⁾. Esto sugiere que los pacientes infectados por VIH requieren de una atención especializada de ORL sistemática para prevenir las consecuencias a mediano y largo plazo de las manifestaciones asociadas con la infección por VIH. En nuestro estudio el 53% de los pacientes sin tratamiento presentaron síntomas nasales y el 42% síntomas y signos otológicos.

La edad de presentación y el sexo de los pacientes se encontraron dentro de lo reportado en otras publicaciones ⁽⁶⁻⁸⁾ observando predominio del sexo masculino y con una edad de aparición de los hallazgos alrededor de la cuarta década de la vida (tabla 2). Estos resultados probablemente se deban a que la infección por

VIH es una enfermedad de jóvenes y ocurre predominantemente en el género masculino en nuestra población

Existen datos publicados sobre la prevalencia de Hipertrofia Adenoidea (HA) en pacientes VIH positivos en distintas etapas de su enfermedad, diagnosticada por estudios clínicos o radiológicos, y en ocasiones, correlacionando los hallazgos histopatológicos de este tejido a los hallazgos clínicos ^(6,7)

Estudios que comparan a la población aparentemente sana con pacientes con sospecha de estar infectados por VIH muestran diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la presencia y crecimiento del tejido adenoideo en los pacientes infectados y ausencia en pacientes sin infección por VIH. Como lo muestra nuestro estudio, el TAV disminuye la frecuencia de HA a una frecuencia similar de la población no infectada.

En ocasiones, la sospecha de HA se basa en la sintomatología del paciente: obstrucción o congestión nasal, faringodinia, otalgia, rinorrea o reseca oral ⁽¹⁸⁾. En otras ocasiones, la sospecha de neoplasia en la nasofaringe amerita la realización de una biopsia del tejido adenoideo para lograr el diagnóstico ⁽¹⁹⁾.

El crecimiento exagerado de este tejido puede ocasionar obstrucción de la vía aérea superior, ameritando su resección quirúrgica ⁽²⁰⁾.

El TA-V ha mostrado su eficacia en múltiples estudios previos. La eficacia del TA-V tienen como base su gran potencia para reducir las concentraciones de plasmáticas de VIH a niveles indetectables o por lo menos reducción de 2 ó más \log^{10} con respecto a la basal, lo que resulta en un incremento de las concentraciones de LTCD4+ y por tanto, una disminución de infecciones oportunistas

Esto último se traduce en una mejor calidad de vida y mayor supervivencia. Por otra parte, se ha mostrado que el TA-V tiene un efecto sobre la carga de VIH en tejido linfoide, similar en potencia a la del plasma. Todo esto hará que muchos otorrinolaringólogos se enfrenten cada vez más a estos pacientes con manifestaciones en cabeza y cuello de la infección por VIH.⁽¹⁷⁾

IX.- CONCLUSIONES

En conclusión, nuestro estudio indica:

1. La frecuencia global de HA (de cualquier clase) en pacientes adultos infectados por VIH sin TA-V fue de 74% y la frecuencia de la clase adenoidea 2 fue de 58%
2. El TA-V 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
3. Hay una relación inversamente proporcional entre las concentraciones de carga viral en plasma y el tamaño del tejido adenoideo en pacientes adultos infectados por VIH
4. El riesgo de desarrollar hipertrofia adenoidea (HA) en adultos es 17 veces mayor los pacientes sin TA-V comparados con los que reciben TA-V eficiente

X.-RECOMENDACIONES Y PERSPECTIVAS

- 1 Evaluación sistemática de los pacientes con VIH por el Departamento de Otorrinolaringología.
- 2 Estudio prospectivo (longitudinal) en pacientes que van a recibir TA-V.
- 3 Medición objetiva del tamaño del tejido adenoideo y documentación fotográfica
- 4 Estudios básicos para evaluar la respuesta inmune contra VIH en Tamaño adenoideo y el efecto del TA-V sobre la reconstitución inmunológica en estos tejidos
- 5 Deben evaluarse otras patologías infecciosas y neoplásicas en la cohorte de pacientes infectados por VIH del INER para contribuir a ofrecer una atención médica de excelencia

TABLAS

Tabla 1 Causas de eliminación de pacientes

	No de pacientes
Carga viral > 1000 copias a pesar del tratamiento Anti VIH	2
Diagnóstico de Linfoma laríngeo	1
Falta de cooperación para realizar la endoscopia	1
Desviación septal 100% obstructiva	1
Asistencia irregular a citas con datos no disponibles en el expediente	2
TOTAL	7

Tabla 2. Características generales de la población por grupos

	Grupo 1 (con TA-V) N=27		Grupo 2 (sin TA-V) N=19		
Sexo masculino	(23/27)	85.1%	(14/19)	73.6%	0.33
Síntomas nasales	(8/27)	30%	(10/19)	53%	0.08
Signos y síntomas otológicos	(2/27)	7%	(8/19)	42%	0.005
Edad (media ±DE)	31.4	±7.8	29.0	±5.9	0.31

Tabla 3 Distribución de Carga viral y LTCD4+ por grupos

Variable	Con TA-V (n= 27)		Sin TA-V (n= 19)		P
	Media	±DE	Media	±DE	
LTCD4	375.6	194.6	161.7	195.9	0.0003
Carga viral	914	139.9	246.18	408.95	< .0001

Tabla 4 Distribución por clase adenoidea según No. de LTCD4+

Variable	LTCD4 ≥ 200UI		LTCD4 ≤ 200UI		P
Clase adenoidea 0, 1 y 2	(20/24)	83.3%	13/22	59.09%	
Clase adenoidea 3	(4/24)	16.7%	(9/22)	40.9%	

Tabla no 5

Distribución de clase adenoidea por grupos*

Clase Adenoidea	Con TA-V	Sin TA-V	Total
0	13 48.2	0 0.00	13
1	12 44.4	8 42	20
2	2 7.4	11 57.9	13
Total	27	19	46
*P<0.001			

Tabla 6 Distribución de pacientes según el esquema ARV empleado

Esquema e tratamiento ARV	No. de pacientes	%
3TC DDI RITO INDV	1	3.7
ABV DDI RITON	1	3.7
ABACAVIR ATAZANAVIR D4T	1	3,7
DDI D4T NVP	1	3.7
AZT DDI IDV	1	3.7
AZT 3TC IDV	2	7.4
3TC EFV D4T	17	63.0
AZT 3TC EFV	2	7.4
AZT DDI EFV	1	3.7
TOTAL	27	100

VIII.- BIBLIOGRAFÍA.-

1. Marcus Attfeld Jan van Lunzen, Nicole Frahm, Xu G. Yu, Clauss Scheneider, Robert L. Eldrige Expansion of pre-existing, lymph node-localized CD8⁺ T cells during supervised treatment interruptions in chronic HIV-1 infection *J Clin Invest.* 109:837-843 (2002).
2. Mancusen DC Sooy CD Otolaryngologic and head and neck manifestations of adquired immunodeficiency syndrome. *Laryngoscope* 1985; 95:401-5
3. Anil K Lalwani, C Daniel Sooy Otologyc and neurotologic manifestations of Acquired immunodeficiency syndrome *Otolaryngologic Clinics of North America* 1992; 25:1183-97
4. Olsen WL Jeffrey RB Soy 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
5. France AJ Kean DM Douglas RHB Chiswick O St Clair D Adenoidal hypertrophy in HIV- infected patients *Lancet* 1989; 2:1076
6. 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

- 7 Barzan L Carbone A Saracchini S Vaccher G. Nasopharyngeal lymphatic tissue hypertrophy in HIV- infected patients *Lancet* 1989; 1:42-3
- 8 Stern JC Pi-Tang Lucente FE Benign nasopharyngeal masses and human immunodeficiency virus infection *Arch Otolaryngol Head and Neck Sur* 1990; 116:206-8
- 9 Desai SD Seropositivity adenoid hypertrophy and serous otitis media in adults- a recognized clinical entity *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1992; 107:755-7
- 10 Bruce Wenig Lester D Thompson Sarah Frankel Allen P Burke Susan L Abbondazo Isabel Sesterhenn Lymphoid Changes of the Nasopharyngeal and Palatine Tonsils that are Indicative of Human Immunodeficiency Virus Infection *Am J Surg Pathol* 1996; 20:572-587
- 11 J Michael Kilby Human Immunodeficiency Virus Pathogenesis: Insights from Studies of Lymphoid Cells and Tissues *CID* 2001;33:873-884
- 12 Juan Macias Miguel A Japón Manuel Leal Carmen Sáez Juan Pineda Dolores Segura Structural normalization of the lymphoid tissue in asymptomatic HIV-infected patients after 48 weeks of potent antiretroviral therapy *AIDS* 2001. 15:2371-2378
- 13 Perrin L Yeray S Marchal F et al Virus burden in lymph nodes and blood of subjects with primary HIV-1 infection on biotherapy *J infect Dis* 1998; 177:1497-501

14. Harris M, Patenaude P, Cooperberg P. et al. Correlation of virus load in plasma and lymph node tissue in human immunodeficiency infection *J Infect Dis*. 1997;176:1388-92
15. Cavert W, Notermans DW, Staskus K. Kinetics of response in lymphoid tissues to retroviral therapy of HIV-1 infection *Science* 1997;276:960-4
16. Pallela Jr F, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatients Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338:853-860
17. Jennifer Parker, Alpen A, Patel, Charlene Dewey. Prevalence of Sinonasal Symptoms in patients with HIV infection
18. Sarah Frankel, Bruce Wenig, Alfio Ferlito. Human Immunodeficiency virus-1 infection of the lymphoid tissues of the Waldeyer's ring. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106:611-18
19. Stefan P, Kieserman, Jordan Stern. Malignant transformation of nasopharyngeal lymphoid hyperplasia. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1995; 113:474-6
20. Dennis H. Krauss, Susan J. Rehm, James P. Orlowsky, Raymond R. Tubbs. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1990; 116:738-740

ANEXOS

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Protocolo de pacientes VIH(+)⁺ e hipertrofia adenoidea
Hoja de Captura de Datos

Paciente:
Expediente:

Clave:

Sexo:

Edad:

Meses con Tratamiento Antiretroviral	0	2	4	6	—	—	—
Clase Adenoidea (0, I, II, III)							
Carga viral (copias/ml)							
CD4 (#)							
OMS (si,no)							
Otros Dx ORL							

SÍNTOMAS OTOLÓGICOS	SI	NO	O D	O I
HIPOACUSIA	()	()	()	()
Tiempo de evolución _____	Constante ()		Fluctuante ()	
OTALGIA	()	()	()	()
SENSACIÓN DE PLENITUD OTICA	()	()	()	()
TRONIDO DE OIDOS (Popping ears)	()	()	()	()
OTORREA	()	()	()	()
Tiempo de evolución _____				
Ultimo cuadro: _____				

EXPLORACIÓN FÍSICA OTOLÓGICA	O.D	O.I
TRANSPARENCIA DE LA MEMBRANA TIMPÁNICA (0=buena, 1=opacidad parcial, 2=opacidad total)	()	()
COLOR DE LA MEMBRANA TIMPÁNICA (0=aperlado, 1=discretamente amarillenta, 2=amarilla o azul)	()	()
POSICIÓN DE LA MEMBRANA TIMPÁNICA (0=normal 1=retraída 2=plana, 3=ocupada en pars flácida 4=ocupada totalmente 5=abombada)	()	()
MOVILIDAD DE LA MEMBRANA TIMPÁNICA (0=normal, 2=disminuida, 4=ausente)	()	()
NIVEL HIDROAÉREO A TRAVÉS DE M T (0=ausente, 1=presente)	()	()
REFLEJO DE CONO LUMINOSO DE M T (0=normal 1=difuso o ausente)	()	()
PUNTAJE TOTAL _____	()	()
PRONÓSTICO DE OMS <i>Ausente(0-2) Probable(3-5) Presente(>5)</i>		

<u>TIMPANOMETRIA</u>				
O.D. Tipo A	As	Ad	B	C
O.I. Tipo A	As	Ad	B	C

SINTOMATOLOGÍA NASAL

OBSTRUCCION NASAL	SI	NO
Tiempo de Evolución: _____		
Bilateral ()	Unilateral ()	Constante ()
		Fluctuante ()