

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

**VALORACION PRONOSTICA DE LAS MANIFESTACIONES
OTORRINOLARINGOLOGICAS DE LA INFECCION POR EL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN LA EDAD PEDIATRICA**

TESIS DOCTORAL
MARGARITA BARTOLOME BENITO

MADRID, MARZO 1996

**VALORACION PRONOSTICA DE LAS MANIFESTACIONES
OTORRINOLARINGOLOGICAS DE LA INFECCION POR EL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN LA EDAD PEDIATRICA**

Trabajo presentado por Dña.
Margarita Bartolomé Benito,
para optar al grado de Doctor
en Medicina y Cirugía por la
Universidad Complutense de
Madrid.

Madrid, Marzo de 1996.

Don IGNACIO VILLA ELIZAGA, Profesor Titular de Pediatría de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe del Departamento de Pediatría y Cirugía Pediátrica del Hospital General Universitario "Gregorio Marañón" de Madrid, y

Dña. M^a TERESA HERNANDEZ-SAMPELAYO MATOS, Profesora Asociada de Pediatría y Jefe de Sección de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario "Gregorio Marañón" de Madrid

CERTIFICAN:

Que Dña. MARGARITA BARTOLOME BENITO ha realizado, bajo nuestra dirección, el trabajo titulado: "Valoración pronóstica de las manifestaciones otorrinolaringológicas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la edad pediátrica" que ha terminado con el mejor aprovechamiento.

Examinado y revisado dicho trabajo, damos conformidad para su presentación y para que sea defendido y juzgado como tesis para la obtención del grado de Doctor.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Madrid, en Marzo de mil novecientos noventa y seis.

Fdo:

Prof Dr I Villa Elizaga

Fdo:

Dra MT Hernández-Sampelayo Matos

Don FERNANDO RODRIGUEZ GOMEZ, Profesor Titular y Miembro del Departamento de Cirugía II (Especialidades quirúrgicas) de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid:

CERTIFICO:

Que la Licenciada MARGARITA BARTOLOME BENITO, ha realizado bajo mi tutoría y para la obtención del grado de Doctor el trabajo titulado "Valoración pronóstica de las manifestaciones otorrinolaringológicas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la edad pediátrica" que reúne las condiciones necesarias para ser defendido ante el Tribunal correspondiente.

Y para que conste, lo firmo en Madrid en Marzo de mil novecientos noventa y seis.



Fdo: Dr. Fernando Rodríguez Gómez

Doña MARIA ROSA VILAS DIAZ, Director del Departamento de Cirugía II (Especialidades quirúrgicas) de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid:

CERTIFICO:

Que el presente trabajo de la Licenciada MARGARITA BARTOLOME BENITO, presentado para optar al Grado de Doctor en Otorrinolaringología, bajo el título "Valoración pronóstica de las manifestaciones otorrinolaringológicas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la edad pediátrica" reúne las condiciones necesarias para ser defendido ante el Tribunal correspondiente.

Y para que conste, lo firmo en Madrid en Marzo de mil novecientos noventa y seis.

A handwritten signature in cursive script, reading "Vilas Diaz", is written above a horizontal line.

Fdo: Dra. Maria Rosa Vilas Diaz

A Ricardo

A Marina

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Creo obligada una primera mención de agradecimiento para todas aquellas personas que realizan día a día la encomiable labor de cuidado y dedicación a los niños con infección por el VIH.

Agradezco al profesor D. Ignacio Villa Elízaga las valiosas directrices prestadas, y su magisterio durante la elaboración de la presente tesis.

A la doctora Teresa Hernández Sampelayo Matos por su incesante e inestimable apoyo profesional y humano.

A la Sección de Inmunopediatría del HGUGM, en especial a la doctora Maria Dolores Gurbindo y a Isabel Cordobés, sin cuya colaboración este trabajo no se habría llevado a cabo.

Al Servicio de Pediatría Lactantes del HNJ en especial al doctor Antonio Sánchez Palacín por su apoyo y participación.

A los Servicios de Radiodiagnóstico de ambos centros, en especial al doctor José Delgado por su entusiasmo y colaboración.

A los doctores Fernando Rodriguez, Manuel Manrique, Elena Bartolomé, Alberto Rábano y M^a Angeles Muñoz por su asesoramiento técnico.

A los doctores Eugenio Molina y Javier Cervera por el compañerismo demostrado.

A Esperanza Doval, Reyes Vázquez, Marisa Morcillo e Isabel Pérez, por sus muestras incesantes de cariño, apoyo y colaboración.

Al doctor Ricardo Diez García por su incondicional colaboración desde los planteamientos iniciales de este trabajo.

A mis padres y hermanos por su cariño e infinita comprensión.

**VALORACION PRONOSTICA DE LAS MANIFESTACIONES
OTORRINOLARINGOLOGICAS DE LA INFECCION POR EL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN LA EDAD PEDIATRICA**

INDICE

	Página
I.- INTRODUCCION	1
1-INFECCION POR EL VIH EN LA EDAD PEDIATRICA	2
1.1. Aspectos históricos y epidemiológicos	2
1.1.1. Aspectos historicos	2
1.1.2. Epidemiología	3
-Situación en España	5
-Mecanismos de transmisión	6
1.2. Etiopatogenia de la infección por el VIH	13
1.2.1. Virus de la Inmunodeficiencia Humana	13
1.2.2. Ciclo vital del virus de la inmunodeficiencia humana	15
1.2.3. Tropicismo del VIH	16
1.2.4. Latencia y reactivación del VIH	18
1.2.5. VIH en el tejido linfoide	21
1.2.6. Patogenia y alteraciones inmunológicas	24
1.2.7. Patogenia del SIDA en niños	28
1.3. Diagnóstico	31
1.4. Clasificación	38
1.5. Clínica	43
1.6. Tratamiento	53

	Página
2-MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLOGICAS DE LA	
INFECCION POR EL VIH	58
2.1. Generalidades	58
2.2. Manifestaciones otológicas	59
2.2.1 Oído externo	59
2.2.2 Oído medio	60
2.2.3 Oído interno. Manifestaciones otoneurológicas	63
2.3. Manifestaciones rinosinusales	65
2.3.1. Sinusitis	65
2.3.2. Lesiones cutáneas	67
2.3.3. Obstrucción nasal	68
2.4. Manifestaciones orales	68
2.5. Manifestaciones en glándulas salivares	71
2.6. Afectación linfoide	73
2.6.1 Linfadenopatías cervicales	73
2.6.2 Amígdalas palatinas. Adenoides	76
II.- HIPOTESIS Y OBJETIVO	77
III.- PACIENTES, MATERIAL Y METODO	81
1. Descripción de la muestra	82
2. Protocolo de trabajo. Datos generales	83
3. Protocolo otorrinolaringológico	90
4. Selección y estudio del grupo control	100
5. Análisis estadístico	102
IV.- RESULTADOS	105
1. Resultados del grupo control	106
2. Estudio de la población relacionada con el VIH. Datos generales	117
3. Antecedentes otorrinolaringológicos de los pacientes VIH positivos	126
4. Clínica otorrinolaringológica de los pacientes VIH positivos	136
5. Estudio radiográfico	173

	Página
6. Estudio de la población de niños serorrevertidos	198
7. Análisis estadístico	211
8. Estudio de la población menor de tres años de edad (<3 años)	221
V.- DISCUSION	225
1. Parámetros de normalidad. Grupo control	229
2. Población relacionada con el VIH. Datos generales	236
3. Clínica otorrinolaringológica de los pacientes VIH positivos	236
3.1. Patología ótica	237
3.2. Afectación parotídea	250
3.3. Patología nasosinusal	252
3.4. Afectación orofaríngea. Sintomatología obstructiva de vías altas	256
3.5. Adenopatías cervicales	262
3.6. Afectación nasofaríngea en niños infectados por VIH. Estudio radiográfico	266
3.7. Miscelánea	283
3.7.1. Lesiones dermatológicas craneofaciales	283
3.7.2. Afectación laríngea	283
3.7.3. Cuadros catarrales	284
3.7.4. Tratamiento profiláctico	284
3.7.5. Parálisis facial periférica	285
3.7.6. Estudio anatomopatológico	286
4. Población de niños serorrevertidos	290
5. Población menor de tres años de edad (<3 años) relacionados con el VIH (infectados y serorrevertidos)	295
6. Radiología lateral de cráneo en niños infectados. Valor pronóstico	298
VI.- CONCLUSIONES	310
VII.- BIBLIOGRAFIA	317
VIII.- ABREVIATURAS	361
IX.- ANEXO TABLAS	365

I. INTRODUCCION

INTRODUCCION

1. INFECCION POR EL VIH EN LA EDAD PEDIATRICA.

1.1 ASPECTOS HISTORICOS Y EPIDEMIOLOGICOS DE LA INFECCION POR EL VIH

1.1.1. Aspectos históricos

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), agente etiológico responsable del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), representa una importante amenaza para la salud de la población pediátrica. Desde los primeros casos diagnosticados a comienzo de los años 80 en Estados Unidos¹, el número de niños afectados en todo el mundo ha aumentado significativamente como consecuencia de los cambios acontecidos en la epidemiología de la población adulta. Desde que en 1981 fueron descritos² en EEUU los primeros casos de una, entonces rara, enfermedad hasta la actualidad ha pasado más de una década y el mal que en 1982 se definiría como AIDS (acquired immune deficiency syndrome) o SIDA, se difundió rápidamente hasta constituir uno de los problemas de salud pública más devastadores y trascendentes de este siglo.

El estudio minucioso de los primeros focos parece indicar que esta enfermedad surgió antes en Africa Central que en EEUU y Haití^{3,4}. Se especula con la posibilidad de que el mono verde africano fuera el reservorio de un virus denominado STLV-III, que tras una posible mutación diera lugar al denominado LAV (virus asociado a linfadenopatías) por los científicos franceses y HTLV-III (virus linfotrópico humano III) por los investigadores americanos, y que en la actualidad se conoce como VIH, del que existen dos variedades: tipo 1 (VIH-1) y el tipo 2 (VIH-2).

Así, el origen de esta pandemia altamente letal (cerca de un 50% de los afectados han fallecido), se iniciaría en Africa Central (Zaire) y de ahí pasaría a Haití en los años 70. Sería aquí, en el Caribe, donde los homosexuales norteamericanos se infectaron por el virus; de ellos pasó a otros grupos (bisexuales, drogadictos) y a otras áreas del globo (Europa Occidental). La

transmisión directa Africa-Europa, el estudio retrospectivo de la patología descrita en territorio africano, o los casos aislados de individuos de este continente con manifestaciones clínicas similares al SIDA en los años 70 en Europa⁵ serían datos que avalarían esta hipótesis de emigración viral a lo largo del planeta^{3,4}.

Se estima que el número de personas infectadas por el virus en todo el mundo es superior a los 16 millones en adultos y al millón en niños desde el comienzo de la pandemia. A la vista de los modelos matemáticos basados en la extrapolación de los resultados estadísticos obtenidos en el estudio de las poblaciones representativas, el ritmo de crecimiento es casi exponencial sin visos de control a medio plazo. Las características de los grupos de riesgo (matizando, comportamientos de riesgo), el mal pronóstico de la enfermedad, la ausencia de tratamiento etiológico o vacuna eficaz y el elevado coste humano, social y económico, obligan a considerar esta pandemia como un problema sanitario grave^{6,7}.

1.1.2. Epidemiología

El SIDA es una enfermedad endémica en países africanos, con afectación epidémica en países desarrollados (más en áreas urbanas que rurales), otras áreas del tercer mundo y del sudeste asiático con una importante actividad turística. Hay un predominio general de adultos jóvenes (20-30 años para ADVP y entre 20-40 para homosexuales masculinos) y, salvo en África Central con distribución equivalente entre sexos, es más frecuente en varones en todo el mundo. Según datos procedentes de la OMS hasta el 1 de Julio de 1994 se habían comunicado un total de 985.119 casos acumulados de SIDA lo que representaba un incremento del 37% en el último año.

Partiendo de la base de que en países desarrollados llega al 80% la tasa de detección y notificación de casos SIDA, hay que suponer que en países con menores recursos y estructura sanitaria, el subregistro será mayor por lo que la OMS estima el número de casos reales claramente superior a los oficialmente comunicados⁸.

Se han establecido tres modelos o pautas de infección por el VIH según el área geográfica y las peculiaridades epidemiológicas de las zonas referidas.

A. El patrón I es típico de los países desarrollados (Europa Occidental, Canadá, EEUU, Australia, Nueva Zelanda y parte de Iberoamérica). Hay un predominio de varones por ser los

grupos afectos más frecuentes los homosexuales o bisexuales varones y los ADVP⁹. El control de los hemoderivados y transfusiones ha reducido el riesgo en este grupo. Según las áreas, el factor de riesgo varía: en países meridionales (España, Italia) predominan los ADVP sobre los homo o bisexuales. La transmisión heterosexual va aumentando lenta pero inexorablemente. De ahí que aunque el porcentaje de mujeres infectadas es relativamente bajo y el número de casos SIDA en el niño no es muy elevado (2%), se está asistiendo a un constante incremento de los mismos^{5,10}. En nuestro país, predominan los pacientes ADVP y al igual que en EEUU y Europa se agrupan mayor número de casos en regiones industrializadas (Madrid, Cataluña, País Vasco) y, en menor cantidad, en zonas turísticas.

B. En los países africanos (subsaharianos) y Caribe -modelo o **patrón 2**- no existen grupos de riesgo claramente definidos; la diseminación de la enfermedad ha sido más precoz y la vía de transmisión más importante son las relaciones heterosexuales, traduciendo en una mayor prevalencia (4-15%) de la enfermedad, una proporción de afectación similar en ambos sexos, importante transmisión perinatal por el mayor número de mujeres afectas (el 5-10% de las embarazadas son VIH+) y en consecuencia una incrementada mortalidad infantil.

También es significativa en este patrón la vía sanguínea ya que no existen controles sistemáticos de los bancos de sangre, educación sanitaria, ni utilización adecuada de los materiales de uso parenteral. Se ha objetivado una elevada prevalencia de seropositivos en la población sana (entre el 5 y 10%). El hecho de que en menos del 20% se confirme el diagnóstico por aislamiento del virus, hace sospechar que muchos son falsos positivos quizás por reacción cruzada de antígenos parasitarios.

C. Se ha definido un tercer patrón -modelo o **patrón 3**- en zonas del Norte de África, Oriente Medio, Europa Oriental, Asia y Pacífico, donde la infección por VIH comenzó más tardíamente (mediados de los 80) por personas que han tenido contacto con sujetos de países desarrollados o por exposición a sangre importada, siendo la prevalencia escasa (1% de los casos de SIDA declarados de la OMS), diseminación incipiente y una distribución según los factores de riesgo similar al tipo 1 (en especial ADVP y promiscuidad sexual). En Tailandia y la India se está produciendo un incremento especialmente significativo.

Situación actual en España

El número total de casos acumulados de SIDA en España desde 1981 alcanza hasta Septiembre de 1995 (últimos datos disponibles) los 34.618; durante los primeros seis meses de 1995 se han notificado en nuestro país 5.098 nuevos casos de SIDA. Los pediátricos (menores de 13 años, siguiendo los criterios de los CDC) ascienden a 688 (2%) con un total de 377 varones y 311 mujeres; 62 (9,01%) secundarios a la recepción de hemoderivados, 13 (1,89%) a transfusiones hemáticas y 606 (88,08%) por transmisión vertical; en los 7 (1,02%) restantes se desconoce el mecanismo de transmisión. (Tabla I. Anexo de tablas).

En 17.057 casos (49,3%) ha sido notificado su fallecimiento¹¹; el ritmo de notificación de casos nuevos sigue aumentando, en parte debido a la incidencia todavía creciente de esta enfermedad en España, y también por la reciente ampliación de los criterios de definición de "caso". Aún así, la incidencia real será probablemente mayor que la estimada por el efecto de las nuevas infecciones que se puedan producir y de la subnotificación de infecciones¹².

El análisis de los 6190 casos con fecha de diagnóstico en 1994 refleja que la mayor parte son varones (80.5%) y tienen edades comprendidas entre 20 y 39 años (82.4%). La categoría de transmisión más frecuente continúa siendo la de usuarios de drogas por vía parenteral (66.0%). El segundo lugar es ocupado por los casos atribuidos a transmisión heterosexual (12.7%), y le siguen los hombres con prácticas homosexuales (11.0%). El 0,9% fueron casos por transmisión madre-hijo. La incidencia anual de SIDA sigue aumentando en usuarios de drogas parenterales y en la transmisión heterosexual. En hombres homo y bisexuales se observa una estabilización desde 1992.

En el conjunto de España se produce desde 1991 más de un caso al año por cada 10.000 habitantes, y más de tres casos nuevos anuales por 10.000 personas entre 20 y 39 años. En los últimos años las tasas más elevadas se presentan en la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) seguida por el País Vasco, Baleares y Cataluña.

En la CAM se han notificado y confirmado un total de 8.707 casos hasta el 30 de Septiembre de 1995, con una cifra de 5.661 fallecidos (letalidad del 65,2%), y que corresponden a 7.087 hombres (81,4%) y 1.620 mujeres (18,6%). Los menores de 13 años ascienden a 191 de los cuales 178 (93,3%) son hijos de madre seropositiva.

Mecanismos de transmisión

Los mecanismos de transmisión de la infección por VIH fueron determinados antes de la identificación del agente etiológico¹³. Los primeros casos de SIDA se describieron en Junio de 1981 en homosexuales varones^{2,14,15} y ADVP, y seguidamente en haitianos, receptores de sangre y productos sanguíneos, en compañeros heterosexuales de pacientes con SIDA, en hijos de individuos de los grupos anteriores¹⁶ y en africanos, de tal manera que se concretaron lo que en un principio se denominó como "grupos de riesgo" y que en la actualidad se prefiere llamar "comportamientos de riesgo" a fin de no estigmatizar y marginar a las personas infectadas por el VIH. Del estudio de estos primeros casos, de su propagación, características y sujetos afectos se dedujo, como se confirmó con posterioridad, que se trataba de una enfermedad infecciosa y que la inmunodeficiencia que la caracterizaba era inducida por un agente vírico.

El VIH se ha aislado en casi todos los fluidos corporales pero los estudios epidemiológicos reconocen tres mecanismos principales implicados en la transmisión viral:

- Contacto sexual a través del semen y secreciones vaginales.
- Vía sanguínea y derivados hemáticos, como ocurre con los receptores transfusionales y los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP).
- De la madre infectada al hijo recién nacido vs feto (transmisión vertical).

El esquema general de los mecanismos de transmisión queda recogido en la tabla II (Anexo de tablas).

1-TRANSMISION SEXUAL: HOMOSEXUAL. HETEROSEXUAL

Desde el primer momento el SIDA se ha relacionado^{2,14,15,17} con la homosexualidad masculina, y en los países con patrón epidemiológico tipo I son el grupo de riesgo más importante. La elevada predisposición al SIDA de los homosexuales varones se relaciona con la cantidad y calidad de sus contactos que en gran porcentaje son activos y promiscuos¹⁸; la mucosa rectal es más rica que la vagina en tejido linfático lo que convierte al recto en un terreno donde el VIH asienta con facilidad y del que se extiende al resto del organismo.

La presencia del VIH en los linfocitos presentes en el semen explica la transmisión heterosexual hombre-mujer, igual que su detección en las secreciones vaginales demuestra que la transmisión de la infección de mujer a hombre también es posible. En 1983 se comunicó el

primer caso demostrado de transmisión heterosexual de infección por VIH¹⁹; es el mecanismo fundamental en Africa, Caribe y otras zonas del Tercer Mundo (patrón 2) y desde entonces su importancia ha ido progresivamente aumentando en los países de patrón 1.

Mientras que la relación hombre-mujer en los casos de SIDA y de infección VIH es el 1/1 en Africa, en USA era 13/1 en 1987 y esta proporción va descendiendo, lo que explica el deslizamiento lento pero continuo del patrón 1 al 2. En la actualidad la relación hombre/mujer es 9/1. Según se va extendiendo el VIH entre la población el mecanismo de transmisión heterosexual es cada vez más importante^{20,21}, de hecho, los casos de SIDA por este mecanismo están creciendo en mayor proporción que los otros grupos de riesgo y con la repercusión consiguiente sobre el mecanismo de transmisión vertical²².

Las mujeres VIH+ en los países occidentales se localizan en determinadas zonas geográficas y en concretas áreas sociales. Generalmente son compañeras sexuales de hombres ADVP, son ellas mismas ADVP o sexualmente promiscuas, destacando la tendencia creciente de afectación entre las adolescentes. En muy pequeña proporción son mujeres de hemofílicos, de bisexuales o de receptores de transfusiones²³.

Parece existir relación entre la presencia de úlceras genitales y de enfermedades de transmisión sexual (infección por *Chlamydia Trachomatis*, sífilis, gonorrea, herpes) y la facilidad de transmitir la infección por el VIH. Esto se debería a las disrupciones de la mucosa que permitirían el paso del VIH o bien al aumento de los linfocitos en estas áreas. También se cree que los contraceptivos orales podrían incrementar en la mujer la susceptibilidad a la infección por el VIH. En el hombre no circuncidado podría haber una mayor susceptibilidad por las frecuentes balanitis y maceración del glande¹⁰.

Hay que recordar que una única relación con una persona infectada es suficiente para adquirir la infección. Como refieren Zunzunegui y cols.²⁴, la probabilidad de transmisión a través de este mecanismo va a estar relacionada con la infectividad del caso índice, la cual puede ser mayor en la fase de primoinfección y en la de estado avanzado de la enfermedad, con la susceptibilidad de la pareja en la que intervienen la presencia de cofactores facilitadores tales como infecciones de transmisión sexual acompañante, uso de anticonceptivos orales, relaciones sexuales durante el periodo menstrual etc, y con el tipo de relación, siendo la de mayor riesgo el coito anal por los traumatismos de la mucosa que puede ocasionar.

2-ADICCION A DROGAS POR VIA PARENTERAL

Los ADVP constituyen un colectivo difícilmente cuantificable ya que la tasa de prevalencia de toxicómanos ADVP es difícil de precisar. El mal uso del instrumental de drogadicción (jeringuillas y agujas) a veces compartido como parte de un ritual, hacen que la vía hematológica sea una de las formas de transmisión en sujetos drogadictos.

Un elevado porcentaje de ADVP están infectados por VIH y tienen una gran trascendencia en la transmisión heterosexual y materno-fetal²⁵⁻²⁷. Hay una clara dinámica en los países del patrón 1 epidemiológico de tal forma que cada día aumentan los casos de heterosexuales (especialmente en los que predominan los ADVP como primer grupo de riesgo) con lo que llegaría, de no tomar medidas oportunas a cambiar de patrón epidemiológico, produciéndose un marcado incremento de los casos de SIDA en heterosexuales y de SIDA infantil por transmisión materno-fetal.

3-TRANSFUSION DE SANGRE Y HEMODERIVADOS

La transfusión de sangre contaminada produce la enfermedad en el 90 al 100% de los casos²⁸. Las personas que han adquirido el SIDA a través de transfusiones de sangre o factores de coagulación constituyen un pequeño porcentaje; a finales de 1989 en EEUU se estimaba en un 2% de los adultos SIDA y en un 11% de los niños.

Con la exclusión desde 1983 de los donantes incluidos en los grupos de riesgo y desde que en 1985 se desarrollan tests serológicos de elevada sensibilidad y especificidad que se aplican obligatoriamente a las muestras de sangre donadas, se pueden identificar y excluir las donaciones contaminadas con lo que este factor de riesgo puede considerarse inexistente salvo en países tercermundistas. Se ha calculado que en EEUU el riesgo de infectarse con el VIH al recibir una transfusión es de 26 por cada millón de transfusiones (1/40.000), por lo que los controles, aunque imperfectos son claramente eficaces²⁹.

Dado que puede haber un falso negativo por el "periodo ventana", por falta de sensibilidad del *screening* o errores humanos y/o administrativos^{28,30} se hace necesario rechazar los donantes pertenecientes a los grupos de riesgo, independientemente de los resultados de los tests serológicos realizados sistemáticamente a las muestras sanguíneas antes de su administración³¹.

Del estudio de los casos SIDA producidos por transfusiones^{13,32} se ha podido deducir la etiología infecciosa del cuadro, se confirma a los ADVP como grupo de riesgo y la existencia de individuos portadores asintomáticos con capacidad de contagio aunque no muestren manifestaciones clínicas ni inmunológicas. El hecho de que una transfusión aislada sea mecanismo de transmisión permite precisar el periodo de incubación³³.

La sangre entera, el plasma, los componentes celulares y los factores de coagulación pueden transmitir la infección VIH. Otros productos como gammaglobulina, seroalbúmina, fracción proteica del plasma y vacuna de la hepatitis B no han sido implicadas en la transmisión ya que en el proceso de elaboración de estos productos el VIH queda destruido¹³.

La necesidad de un gran número de donantes para la obtención de una dosis de crioprecipitados de factores de coagulación (factor VIII, Hemofilia A y factor IX, Hemofilia B) hace de los hemofílicos un grupo de riesgo importante³⁴. En 1985 el 74-85% de los adultos hemofílicos eran positivos, el 58% de los niños y el 15-18% de las mujeres de hemofílicos³⁵.

También se ha descrito la transmisión de la infección VIH a través del trasplante de tejidos³⁶ o donaciones de semen, por lo que se recomienda que los donantes sean evaluados para descartar factores de riesgo y se realice un test de *screening* para detectar anticuerpos (p.ej. se han limitado los riesgos transmisivos en injertos cartilagosos en cirugía ótica³⁷). En el caso de los donantes de semen se aconseja la congelación del semen durante 6 meses y antes de inseminar repetir al donante las pruebas para confirmar su seronegatividad³⁸.

4-CONTAGIO PERINATAL. TASAS DE TRANSMISION VERTICAL

La vía de contagio perinatal madre a feto/hijo está claramente establecida³⁹⁻⁴². En la actualidad la mayoría de los niños infectados por el VIH lo están por mecanismo vertical o transmisión materno-fetal. Al no estar bien precisado el momento (prenatal, perinatal, postnatal, o lactancia) ni el mecanismo, se habla indistintamente de transmisión transplacentaria, congénita, vertical, intrauterina o materno-fetal. La transmisión en el momento del parto por vía hematológica⁴³ o por exposición a secreciones genitales es el mecanismo más probable. Sin embargo, el aislamiento del virus en tejidos de fetos extraídos por cesárea y la seroconversión de lactantes demuestran la posibilidad de contagio pre y posparto^{44,45}. Cada vez existen más evidencias para relacionar la transmisión de la infección

al niño con el estadio clínico y biológico de las madres; la forma de presentación precoz y agresiva es tres o cuatro veces mayor en niños nacidos de madres en estadios avanzados que en los niños nacidos de madres asintomáticas o con linfadenopatías persistentes, reforzando la teoría de la existencia de una relación importante entre el estadio clínico y biológico de la madre, con la forma de presentación de la infección en el niño^{40,46}.

Resulta difícil determinar el momento exacto de la infección, y hay que considerar que la transmisión pasiva de anticuerpos al hijo obliga a esperar hasta 18 meses después del nacimiento antes de considerar una serología positiva diagnóstica de VIH: al nacimiento, virtualmente, todos los recién nacidos de madre seropositiva tienen anticuerpos anti-VIH, bien por transmisión transplacentaria desde la madre, bien por síntesis propia por infección intraútero.

El riesgo real de transmisión es del 20-25% y representa más del 75% de los casos de SIDA pediátrico^{47,48}. En más del 75% de los casos, al menos uno de los padres presenta como factor de riesgo el ser ADVP. Aunque no está totalmente establecido, el riesgo de transmisión perinatal parece estar aumentado si la madre tiene enfermedad clínica o hay evidencia de inmunosupresión severa en las pruebas de laboratorio⁴⁹.

Para evitar el riesgo de transmisión a través de la lactancia materna, en países desarrollados se aconseja que una madre VIH positiva recurra a la lactancia artificial para evitar este probable mecanismo de infección. Además, estas madres pueden ser ADVP, tener una situación clínica deteriorada y abandonar con frecuencia al recién nacido, con lo que muchas veces la lactancia materna está dificultada. En países en vías de desarrollo donde hay dificultad para la lactancia artificial por disposición y riesgo, se considera que es preferible que sean alimentados al pecho y correr este riesgo antes que exponerlos al peligro que la lactancia artificial supone en este medio⁵⁰⁻⁵⁴.

El cálculo de la tasa de transmisión vertical ha sido difícil de estimar con precisión, debido a los problemas para un diagnóstico definitivo precoz en los primeros 18 meses de vida y las dificultades para mantener un seguimiento a largo plazo. Los niños no infectados, hijos de madre seropositivos, pueden mantener positivos los anticuerpos maternos hasta 18 meses. Además, los niños infectados pueden fallecer en este periodo de otras causas distintas de SIDA, problema común en África, antes de hacerse un diagnóstico definitivo. Por tanto, el

porcentaje de niños infectados ha sido variable según las poblaciones estudiadas, el tiempo de seguimiento y la metodología empleada para el diagnóstico de infección.

De acuerdo a la mayoría de las publicaciones actuales⁴⁹, que intentan eliminar los sesgos inherentes a la metodología empleada en estudios iniciales, la tasa de transmisión vertical que se cita habitualmente por la mayoría de los clínicos e investigadores, oscila entre un 15 y un 30%. Los estudios iniciales⁵⁵ arrojaban cifras del 39% o 65% probablemente en relación al elevado número de niños perdidos en el seguimiento, al corto tiempo de seguimiento de la cohorte, o a la enfermedad más avanzada de la madre. Los primeros resultados del Estudio Colaborativo Europeo⁵⁶ la cifran en 24% y los más recientes del Estudio Colaborativo Francés⁴⁵ la sitúan en el 12.9% de 372 niños con serología efectuada más allá de los 18 meses y cuya actualización⁴⁸ refleja un 14,4% de un total de 721.

Las madres con infección VIH pertenecen con más frecuencia al grupo de riesgo ADVP, pero la proporción de madres infectadas de forma heterosexual está creciendo^{57,58}. En EEUU la seroprevalencia de mujeres en edad fértil es variable según la población estudiada, oscilando entre el 0,2 y el 11% en determinadas áreas urbanas (Bronx, Nueva York)⁵⁹. En algunas zonas urbanas de Africa, donde la transmisión heterosexual es, con diferencia, la vía más importante de propagación de la epidemia, la seroprevalencia se cifra en torno al 20-40%. En grupos de riesgo seleccionado esta prevalencia es mucho más alta²⁵; así en mujeres ADVP alcanza el 56% en EEUU, y en prostitutas en Nairobi se han comunicado prevalencias tan altas como del 88%. En nuestro medio la seroprevalencia obtenida en madres parturientas en 1991 mediante *screening* anónimo fue de 2,7%, identificándose un 8,3% en las madres que no reconocían ningún factor de riesgo⁶⁰.

La inmensa mayoría de las madres infectadas están asintomáticas durante el embarazo y un gran número de ellas desconocen que son seropositivas. El embarazo *per sé* supone un estado de depresión inmunológica que se sospecha puede acelerar la evolución de la enfermedad. Se ha documentado⁶¹ un descenso fisiológico en los niveles de CD4 en el embarazo y existe controversia respecto a si causa una progresión más rápida de la infección VIH, y a su posible influencia en la tendencia a partos prematuros, rotura precoz de membranas y abortos.

En más del 80% de los niños infectados la forma de transmisión ha sido la vertical; en un 11-14% se debe a transfusión de hemoderivados⁶² y en un 5% la infección se ha producido en el curso del tratamiento de hemofilia u otro trastorno de coagulación^{58,63-65}. El porcentaje de niños infectados por transmisión vertical ha aumentado en los últimos años debido al descenso proporcional del número de casos transfusionales. Estos últimos han disminuido como consecuencia del *screening* de rutina que se efectúa en los hemoderivados desde 1985 en EEUU⁶⁶ y desde 1987 en nuestro país. Los niños mayores y adolescentes se contagian por vías similares a los adultos.

El VIH se ha aislado en numerosas secreciones y tejidos corporales: sangre, semen, secreciones vaginales, leche, saliva, LCR, lágrimas, orina, heces, líquido amniótico, médula ósea, ganglios linfáticos y cerebro. Se ha demostrado transmisión en los cuatro primeros, y aun no está claro el papel de la saliva como posible fuente de transmisión de la infección aunque el riesgo de contagio parece muy pequeño. Un estudio reciente demuestra que una elevada proporción de niños infectados tiene virus detectable en cultivos faríngeos⁶⁷, aunque la cantidad de virus en saliva parece ser escasa, como lo sugiere tanto el largo periodo necesario para el cultivo positivo⁶⁸ como la ausencia de transmisión horizontal en contactos domésticos⁶⁹. No obstante, aunque el riesgo de transmisión es muy bajo a través de la saliva, no parece que éste sea nulo⁷⁰.

5-CONTAGIO PROFESIONAL

Está documentada la infección de trabajadores sanitarios tras la exposición a sangre o fluidos corporales mediante contacto parenteral o con membranas mucosas o piel no intacta o por material médico-quirúrgico contaminado o usado incorrectamente^{71,72}.

El riesgo de transmisión es mínimo aunque existente y la posibilidad de infección tras exposición parenteral es inferior al 1%. Se ha calculado entre 3/10.000 y 90/10.000 el riesgo de infección tras un pinchazo. Valorado el riesgo de pinchazo quirúrgico y la incidencia de VIH en la población general (1/100 en alto riesgo y 1/10.000 en bajo) se calcula la tasa de transmisión por cirujano y paciente que oscila entre 1/450.000 y 1/300.000.000. Se considera que el riesgo tras un pinchazo accidental es del 0.4% y por tanto más bajo que para el virus de

la Hepatitis B que es del 12-17% tras una inyección accidental percutánea de sangre o suero HBsAg positivo⁷³.

6-TRANSMISION HORIZONTAL

Se sabe que la contagiosidad del VIH es muy baja. El seguimiento de familiares y amigos de individuos SIDA en convivencia estrecha con los mismos, sin comportamientos de riesgo, ha demostrado que no se han infectado; con ello se puede concluir que los contactos no sexuales con sujetos infectos por VIH o SIDA tienen un riesgo nulo o mínimo de transmisión horizontal de la infección¹³. El hecho de aislar el VIH de un líquido orgánico no significa que dicho fluido sea contaminante. Aunque el VIH ha podido aislarse de las lágrimas y de la orina de enfermos de SIDA no parecen jugar ningún papel en la transmisión de la infección⁷⁴. Ya hemos comentado como el riesgo de transmisión a través de la saliva es prácticamente inexistente sobre todo por la dificultad de aislar el virus en la misma⁶⁸.

1.2. ETIOPATOGENIA DE LA INFECCION POR EL VIH

1.2.1. Virus de la inmunodeficiencia humana

El VIH, agente causal del SIDA fue aislado por primera vez en 1983 en el Instituto Pasteur de Paris. Pertenece a una familia de virus cuya patogenicidad para la especie humana no ha sido demostrada hasta fechas recientes: los retrovirus (Retroviridae)^{75,76}.

El material genético de los retrovirus está constituido por ácido ribonucleico (ARN) que debe ser copiado a ácido desoxirribonucleico (ADN) bicatenario para integrarse en el núcleo celular. Este proceso de conversión del ARN en ADN es la característica que define a los retrovirus. Se trata de un proceso inverso al de la transcripción habitual y es llevado a cabo por la acción secuencial de dos enzimas (ADN polimerasa y ribonucleasa) cuya unidad funcional se denomina "transcriptasa inversa"; los miembros de esta familia de virus comparten también la forma esférica, una cápside proteínica central que rodea al RNA viral y la polimerasa, y una membrana lipídica en que están fijadas glucoproteínas específicas de la cubierta⁷⁷.

Los retrovirus ejercen sobre la célula que infectan diferentes efectos, según los cuales son clasificados. Un primer grupo lo constituyen los retrovirus transformantes cuyo prototipo es el virus de la leucemia T humana (HTLV-I) y que inducen la transformación tumoral de la célula huésped. Un segundo grupo lo constituyen los retrovirus citopáticos no transformantes o lentivirus al cual pertenece el VIH. Estos virus han sido aislados en diversas especies animales y en todas ellas producen una enfermedad lenta irreversible con afectación predominante del sistema inmune o del sistema nervioso⁷⁷.

El VIH es uno de los cuatro retrovirus que se han vinculado con enfermedad en el humano. Causan infecciones lentas que culminan en la muerte de la célula del huésped. El VIH-2 se encuentra limitado en la actualidad fundamentalmente a una zona de África occidental. Presenta una mayor homología de secuencias con el virus de la inmunodeficiencia de los simios (SIV) que el VIH-1 y causa una mínima proporción de los casos de SIDA contabilizados hasta el presente. El VIH-1 se encuentra diseminado por todos los continentes y es el agente causal de la mayoría de los casos de SIDA, por lo que en lo sucesivo al hablar de VIH nos referiremos exclusivamente al VIH-1.

Desde el punto de vista estructural, el HIV comprende dos unidades definidas: la cubierta y el núcleo o centro del virus⁷⁷.

La cubierta está integrada por una bicapa lipídica originada en la célula huésped. En dicha bicapa se encuentran dos glucoproteínas mayores de la cubierta, gp120 y gp41, producidas por el desdoblamiento enzimático de una proteína precursora gp160 y juntas forman un complejo proteínico de enlaces no covalentes. La proteína gp41 es la porción transmembrana de la molécula, en tanto que la gp120 sobresale de la superficie del virus y actúa como sitio de unión viral a la célula huésped. El núcleo o centro del virus comprende una nucleocápside y enzimas virales. La primera está compuesta de cuatro proteínas (p7, p9, p17, p24) sintetizadas juntas en la forma de una proteína precursora y desdobladas por una proteasa del VIH. Dentro de la nucleocápside hay RNA viral, además de las enzimas virales fundamentales: inversotranscriptasa (polimerasa de DNA dependiente de RNA), ribonucleasa, integrasa y proteasa viral⁷⁷.

El genoma viral consiste en RNA monocatenario que comprende dos secuencias repetitivas situadas a ambos extremos del genoma (long terminal repeat o LTR) y los nueve

productos génicos conocidos del virus de los cuales seis tienen función reguladora y tres codifican proteínas estructurales⁷⁷.

1.2.2. Ciclo vital del virus de la inmunodeficiencia humana

El virus tiene un ciclo vital complejo que pasa por las siguientes fases:

- 1- Unión del VIH a la membrana celular
- 2- Introducción de la nucleocápside vírica en el citoplasma de la célula
- 3- Desprendimiento de su envoltura proteica
- 4- Transcripción inversa
- 5- Integración del provirus en el genoma celular
- 6- Transcripción en RNA mensajero
- 7- Síntesis de proteínas virales
- 8- Modificación de proteínas virales
- 9- Ensamblaje de viriones
- 10- Salida de la célula por gemación

Como todos los virus, para que el VIH inicie su ciclo biológico, debe penetrar en las células del huésped. Para ello se une en la superficie de la célula a un receptor específico que en el caso del VIH es la molécula CD4. Esta molécula se expresa fundamentalmente en el subtipo de linfocitos T Helper o colaboradores caracterizándolos fenotípicamente. Se encuentra asimismo distribuida en menor densidad en un 40% de los monocitos, células presentadoras de antígenos, así como en ciertos linfocitos B transformados por el VEB.

Una vez producida la fijación del VIH a la superficie celular, se requiere la introducción de la partícula vírica, habiéndose propuesto para ello un mecanismo de endocitosis mediada por receptor si bien parece más probable un proceso de fusión entre el componente lipídico de la envoltura viral y la membrana celular. En este fenómeno parece intervenir la gp41, subyacente a la gp120 y que en virtud de su carácter hidrófobo tendería a introducirse en la membrana celular favoreciendo así el proceso de fusión y la entrada del virus en la célula. Dado que este proceso de entrada viral no ha sido reproducido en células animales infectadas que expresan el receptor CD4, se postula la existencia de una segunda molécula que actuaría

como "factor de fusión" para permitir el proceso de introducción celular de las partículas virales⁷⁸.

Tras la entrada del virus en la célula, el RNA vírico es convertido en DNA mediante el proceso de "transcripción inversa", para incorporarse al genoma de las células huésped. Parte del DNA sintetizado puede permanecer en forma "no integrada" en el citoplasma celular; se ha postulado que la acumulación de este DNA no integrado podría ser una de las causas del efecto citopático del VIH⁷⁸.

Después de la estimulación del linfocito CD4 en reposo y de la unión de los factores de activación celular a la región promotora viral, se aumenta extraordinariamente la rapidez y la eficiencia de la transcripción. Esta parece seguir un proceso secuencial: en primer lugar se produciría la síntesis de un RNA mensajero (RNAm) de bajo peso molecular, que codifica las tres proteínas reguladoras tat, rev y nef, y en un segundo paso se sintetizaría el RNAm correspondiente a las proteínas estructurales. El paso de la fase de transcripción "no estructural" a la "estructural" puede ser un punto crítico en la regulación de la expresión completa del VIH⁷⁸.

Los viriones originados tras el ensamblaje del RNA con las proteínas estructurales abandonarían la célula por un proceso de gemación. Así, la replicación viral productiva culmina con la muerte celular y con ello la destrucción de un gran número de linfocitos CD4.

A pesar de que la replicación puede ocurrir en muy diversos tipos celulares la muerte se produce sólo en células con elevadas concentraciones de CD4 en su superficie. Es posible que la interacción entre la gp120 de los viriones próximos a ser expulsados con la CD4 de la superficie celular, produzca la autofusión de la membrana celular, con lo que destruye la integridad de la misma y por ello la célula muere. Otro mecanismo citopático que han señalado los expertos es la fusión de linfocitos CD4 no infectados a una sola célula infectada en la que están los viriones en fase de extrusión⁷⁹.

1.2.3. Tropicismo del VIH

Aunque la principal célula en que actúa el VIH es el linfocito CD4 (T Helper) que expresa gran número de receptores CD4 en su membrana, las células de la línea de monocitos-macrófagos también expresan los receptores CD4 si bien en número muchísimo menor y

también se constituyen en células blanco. La infección de los linfocitos CD4 es la que al final culmina en infección "productiva", cuyo desenlace es la liberación de virus, la muerte del linfocito y la disminución resultante del número de células CD4 circulantes. Los monocitos y macrófagos pueden mostrar infección latente, ya que en ellos las partículas virales al parecer se organizan dentro de vacuolas intracitoplásmicas y se dividen dentro del citoplasma en vez de ser extruidas de la superficie celular. La célula no muere; los monocitos y macrófagos con infección latente que esquivan los mecanismos inmunitarios del huésped pueden transformarse en reservorios importantes del virus y pueden también ser los medios por los que el VIH es transportado al tejido encefálico. Otras células que según los expertos sirven como blanco, serían las progenitoras hematopoyéticas, los macrófagos tisulares, células del epitelio intestinal y gliales humanas en las que no se ha demostrado directamente la presencia de receptores CD4 lo que plantearía la posibilidad de que exista otro receptor o mecanismos alternativos de la entrada del virus^{79,80}. Los trabajos recientes de Pantaleo y cols⁸¹⁻⁸⁴ orientan hacia los órganos linfoides como reservorios virales en el organismo.

El hecho de que células del organismo sin receptor CD4 de superficie estén infectadas plantea la posibilidad de otros mecanismos de infección independientes del mismo. Así, las células precursoras de la médula ósea, los megacariocitos, astrocitos, macroglía y células endoteliales son infectables *in vitro* o *in vivo*, lo que podría explicar fenómenos asociados con la infección como la trombopenia, anemia, inmunodeficiencia y enfermedad neurológica. También se ha descrito la infección de fibroblastos, células de Langerhans, enterocromafines, etc. Su trascendencia en la patogenia de la enfermedad es desconocida en el momento actual.

La frecuencia de células infectadas es sorprendentemente baja, apenas un 1% de linfocitos T contienen DNA del VIH integrado, proporción que en algunos sujetos es menor. La expresión de RNA (existencia de un ciclo productivo de replicación viral) es apenas detectable: aproximadamente entre 1/10.000 y 1/100.000 células de sangre periférica contienen RNA viral detectable. Dichos hallazgos plantean una gran incógnita: ¿Cómo la infección de un número aparentemente bajo de células es capaz de destruir todo el sistema inmune?

Para responder se plantean la existencia de reservorios en otros tejidos y posibles mecanismos indirectos de inmunosupresión como la existencia de un ciclo lítico celular,

alteración en la membrana por gemación, acúmulo de DNA no integrado, complejos intracelulares de CD4 y gp120, formación de sincitios o fenómenos de autoinmunidad^{68,78,85-91}.

1.2.4. Latencia y reactivación del VIH

Una vez se ha incorporado el DNA viral en el genoma de la célula del huésped, ésta queda infectada permanentemente por el virus. Aun en esta etapa la infección parece ser latente, lo cual denota que no se sintetizan partículas virales o que la réplica del virus acaece en un nivel pequeño no detectable. Al parecer la latencia viral se traduce en una etapa clínicamente "inactiva" o quiescente de la enfermedad. Estos linfocitos CD4 con infección latente, muestran deficiencias funcionales y disminuye su respuesta a la estimulación antigénica⁹². Aun más, incluso los linfocitos CD4 no infectados pueden mostrar deficiencias funcionales por la interferencia en la interacción intercelular de proteínas virales circulantes durante la presentación antigénica.

Varios investigadores^{93,94} han intentado cuantificar el número de células infectadas en los pacientes. Por medio de la técnica cuantitativa de reacción en cadena de la polimerasa en que se amplifican y cuantifican los fragmentos génicos, se objetiva que el porcentaje de células infectadas aumenta, al parecer, al evolucionar la enfermedad. Se ha demostrado⁹² que en sujetos con una infección asintomática por VIH-1 solamente uno de cada 10.000 linfocitos T están infectados, en comparación con una frecuencia de una célula de cada 100 en sujetos con SIDA. Dicha relación entre la fase de enfermedad y el inóculo también se observa al valorar la viremia plasmática.

Se ha intentado plantear un esquema de los mecanismos por los que el VIH destruye de forma progresiva el sistema inmunológico. La dificultad estriba en comprender cómo un virus que presentan una tasa de replicación baja y que infecta una mínima proporción de sus células diana es capaz de originar el cuadro de inmunodeficiencia severa que define al SIDA.

Cuando las células mononucleares de sangre periférica (linfocitos y monocitos) de un paciente seropositivo en cualquier estadio son cultivadas "in vitro" no se detecta ninguna replicación viral de forma espontánea. Los datos experimentales obtenidos "in vitro" apuntan a que para que el VIH se replique de forma completa es necesaria la activación del núcleo del virus: en las situaciones de activación celular en las cuales se induce la síntesis de factores

nucleares capaces de unirse a las secuencias activadoras del LTR se produciría simultáneamente con este proceso de activación celular el inicio de la transcripción del genoma viral. Posteriormente será el equilibrio entre la acción de los distintos genes reguladores lo que condicione la replicación del VIH. Los virus de DNA, en particular el del herpes simple⁹⁵ y el CMV^{91,96}, activan linfocitos T y estimulan la replicación del VIH *in vitro*.

Se ha establecido que el número de células que contienen copias de DNA del VIH integrado, oscila entre 1/10.000 en los pacientes asintomáticos y 1/80000 en los sujetos con SIDA. La proporción de células que replican activamente el VIH definidas por la expresión del RNA viral, es todavía menor: se cifra entre un 1/10.000 y 1/100.000 de las células mononucleares de sangre periférica. Sin embargo la activación de las mismas "in vitro" mediante mitógenos o ésteres de forbol tiene como consecuencia una replicación viral detectable al cabo de unos días junto con un intenso efecto citopático. Esto indica que la transición del VIH de una fase de latencia a otra de replicación depende estrechamente del estado de activación de la célula huésped y que dicha replicación una vez desencadenada es capaz de destruir de forma masiva las células inmunocompetentes del individuo. Para que la replicación del VIH en las células sanguíneas sea posible es necesario que se produzca una activación de las secuencias reguladoras situada en el LTR del virus y para ello es imprescindible la propia activación celular. En ausencia de dicha activación el VIH es capaz de permanecer en un estado de latencia prácticamente absoluto⁹⁶.

Una vez integrado, el VIH puede seguir un comportamiento variable, permanecer latente durante años, replicarse de forma controlada o experimentar una replicación explosiva con la consiguiente lisis celular. Los factores capaces de mediar el paso del estado de latencia al de reactivación han sido estudiados encontrándose estímulos físicos, químicos, inmunológicos o virales (Tabla III. Anexo tablas) responsables de dicho proceso, pero aún están en fase de investigación intensa los mecanismos por los que se activa la réplica viral en células con infección latente⁹⁶.

La estrategia del virus parece consistir en situarse en un "nicho ecológico" doble: las características celulares del monocito (resistencia al efecto citopático del virus y su capacidad para sustentar la replicación crónica del VIH sin necesidad de ser activada) le permiten una replicación crónica y su diseminación en el organismo; la infección del linfocito T le sitúa en

un entorno celular que le permite la latencia y una reactivación explosiva en el curso de la respuesta inmune.

La infección de las células CD4 origina, por mecanismos mal conocidos, un defecto cualitativo en su funcionamiento desde los primeros estadios de la infección por lo que la frecuencia de infección por gérmenes, oportunistas o no, puede encontrarse aumentada. Dichos gérmenes, de manera directa como en las infecciones virales, o indirectamente, desencadenan una respuesta inmunológica, induciendo en la célula infectada la síntesis de los factores necesarios para la reactivación viral y originando un nuevo ciclo de replicación y reinfección. La lisis de las células infectadas o portadoras en su superficie de determinantes virales (ej: gp120) tiene como consecuencia la autodestrucción del sistema inmunológico. Sería un círculo vicioso ya que tanto su reacción frente al VIH como la activación linfocitaria originada en el curso de la respuesta inmune frente a las infecciones sufridas por el huésped tendería a agravar la inmunodeficiencia originada por la infección.

La célula diana preferente, el linfocito CD4, en oposición al monocito macrófago en su estado de reposo es una célula silente desde el punto de vista de la permisividad viral al no expresar constitutivamente factores de transcripción que activen secuencias reguladoras del VIH. Esa misma célula sería capaz de experimentar una transformación gigantesca en el curso de la respuesta inmune. La activación de un linfocito T conlleva la síntesis de un gran número de proteínas entre las que se cuentan receptores para linfocina, oncogenes y factores de transcripción que permiten la expresión de todos los genes necesarios para la generación de la respuesta inmune del individuo. En el curso de este proceso de transformación se inducen a su vez todos los factores que el VIH necesita para su replicación⁹⁷.

El monocito contiene los factores necesarios para iniciar la transcripción del VIH. Dada su resistencia al efecto citopático del virus y su capacidad para sustentar la replicación crónica del VIH sin necesidad de ser activado puede constituir un reservorio de la infección. Al ser una célula móvil que interacciona continuamente con otras células puede contribuir a la diseminación de la infección por un mecanismo de contacto intercelular directo. Su ciclo biológico le lleva a migrar a los tejidos donde se diferencia en macrófago sin perder su capacidad replicativa para el VIH. Se postula que además de su papel potencial como célula

reservorio y diseminadora de la infección, el monocito-macrófago podría ser la célula que media en el daño neurológico producido en el SIDA⁹⁶.

Se ha podido demostrar que los macrófagos-monocitos infectados pueden producir VIH *in vitro*. Si esto también ocurriese *in vivo*, estas células no sólo serían reservorio, sino, como refieren Fauci^{87,88} y Poli⁹⁸ podrían ser generadoras del VIH en los sujetos infectados.

1.2.5. VIH en el tejido linfoide.

Durante el periodo de latencia clínica se produce una pequeña viremia detectable. El número de células infectadas en sangre es muy bajo y es extremadamente difícil demostrar expresión viral en estas células⁸². Analizando simultáneamente la carga viral y niveles virales de replicación en sangre y en órganos linfoides de los mismos individuos en varios estadios de la enfermedad se ha objetivado en los estadios iniciales una dicotomía entre los niveles de carga viral y replicación viral en sangre periférica y en los órganos linfoides: la infección por VIH es activa en el tejido linfoide en el periodo de latencia clínica, incluso cuando se detecta una actividad viral mínima en sangre periférica. Se asocia con hiperplasia folicular que puede relacionarse con un movimiento anormal de linfocitos T CD4 (incluyendo los infectados con VIH) resultando un secuestro de células infectadas por VIH en los órganos linfoides.

Se ha observado que la mayoría de los pacientes tienen nódulos linfoides palpables incluso cuando están asintomáticos y no presentan los signos típicos de linfadenopatía generalizada progresiva. En estudios realizados por Graziosi⁹⁹ y Pantaleo^{81,82} se describe un modelo de enfermedad basado en los cambios de los parámetros biológicos y en las anomalías histopatológicas observadas en sangre periférica y en tejido linfoide en los sujetos infectados por VIH en diferentes estadios de la infección. Empíricamente se dividirían en tres grupos según las cantidades absolutas de linfocitos T CD4: estadio inicial ($> 500 \text{ CD4} \times 10^6 / \text{l}$), estadio intermedio ($200\text{-}500 \text{ CD4} \times 10^6 / \text{l}$) y estadio tardío ($< 200 \text{ CD4} \times 10^6 / \text{l}$). Se comparan la carga viral y la replicación viral en las células mononucleares aisladas de sangre periférica y tejido linfoide de esos mismos sujetos por la PCR; la distribución viral en tejido linfoide se analiza por hibridación *in situ* y microscopía electrónica de transmisión:

En el **estadio inicial** de la enfermedad se objetiva una mayor carga viral en las células infectadas de los órganos linfoides respecto a sangre periférica, diferencia aún más clara si se

analiza la replicación viral. Todos los nódulos linfoides de pacientes en este estadio tienen cierto grado de hiperplasia folicular. El análisis de la distribución viral por hibridación in situ muestra que el RNA viral corresponde a las partículas virales extracelulares del área de los centros germinales. El plexo de células dendríticas foliculares es muy denso e intacto y hay una fuerte interacción entre las células dendríticas foliculares y los linfocitos que los rodean: la función del plexo de células dendríticas foliculares como filtro de las partículas VIH es el mayor mecanismo responsable del atrapamiento viral de los nódulos linfoides. Los virus atrapados en los centros germinales puede representar un curso continuo de la infección de células T CD4 migrando a través de los órganos linfoides. En los nódulos linfoides en este estadio se objetiva además de hiperplasia folicular y expansión del plexo de las células dendríticas foliculares, una proliferación activa de células B y alta proporción de células T con marcadores de activación lo que explica la consideración de los nódulos linfoides como lugar anatómico primario para establecer y propagar la infección por VIH y aunque esta situación en parte refleja un sistema inmune que frena la extensión de la infección por VIH paradójicamente se genera un pool de células huésped que soportarán productivamente la infección por VIH. Esta descripción se corresponde con el patrón A histológico¹⁰⁰.

En el **estadio intermedio** de la enfermedad las diferencias en carga viral y replicación en sangre y órganos linfoides tienden a disminuir con la progresión de la enfermedad. Se objetivan importantes cambios en la distribución viral: aún se aísla suficientemente virus en algunos centros germinales mientras que ha disminuido en otros. El plexo dendrítico aparece desorganizado en los centros germinales, con disminución del atrapamiento viral y las células foliculares entran en un proceso de degeneración: la disolución del plexo es un importante evento en la patogénesis viral ya que la primera función inmune de las células dendríticas foliculares es atrapar y presentar el antígeno en su forma original a las células B o T seguido del procesamiento del antígeno por las células B. La pérdida y alteración de la función de las células presentadoras de antígeno (células dendríticas foliculares, células dendríticas y macrófagos) es una clara indicación de la progresiva reducción de la disposición del sistema inmune para mantener una respuesta efectiva y es la llave de eventos responsables de la transición del estado de activación inmune asociada con el estadio inicial al de

inmunosupresión asociado con los estadios avanzados de la enfermedad. El patrón histológico nodular B se correspondería con este estadio¹⁰⁰.

En los **estadios avanzados** de la enfermedad se observa el equilibrio entre la carga viral en sangre y en órganos linfoides. La replicación viral es significativamente mayor en sangre periférica comparada con los estadios iniciales e intermedios aunque sigue siendo menor que en células mononucleares de los nódulos linfoides. La arquitectura del nódulo linfoide (patrón histológico C¹⁰⁰) esta alterada y sólo se detectan vestigios de los centros germinales: en este tejido desorganizado en que la mayoría del tejido linfoide se ha sustituido por tejido fibroso o infiltración grasa, la señal de hibridación difusa correspondiente a partículas virales extracelulares está completamente perdida mientras que es posible detectar numerosas células infectadas por VIH. El plexo de células dendríticas foliculares se encuentra disuelto y se detectan células dendríticas aisladas, con signos de degeneración avanzada o muertas: se ha llegado a la situación de atrofia.

En los últimos estadios de la enfermedad los mecanismos responsables del secuestro de células infectadas por VIH y el atrapamiento de partículas virales en los nódulos linfoides está completamente alterado. Estos cambios histopatológicos son responsables del reequilibrio de la carga viral entre sangre periférica y los nódulos linfoides y junto con la pérdida de respuesta inmune VIH específica, del alto nivel de viremia observada en los estadios avanzados de la enfermedad.

Se han detectado altos niveles de VIH en todos los órganos linfoides de los individuos infectados por el VIH⁹⁷ y los niveles de expresión viral en el tejido linfoide son significativamente mayores que los observados en sangre periférica en todos los estadios de la infección. Parece confirmado que la mayor proporción viral en el tejido linfoide no se encuentra dentro de los linfocitos infectados sino atrapados extracelularmente dentro del entramado de las células dendríticas foliculares⁸³. Dado que la infección de los linfocitos T CD4 puede ocurrir dentro del tejido linfoide, los órganos linfoides pueden servir como principal reservorio del VIH en el organismo. De hecho, se han observado altos niveles de expresión del VIH en tejidos linfoides diferentes de los nódulos linfoides como adenoides y amígdalas indicando una diseminación sistémica del VIH entre el tejido linfoide y no una localización exclusiva en los gánglios⁸².

La reducción de la viremia en sangre periférica en estadios iniciales supondría la combinación del filtro mecánico y el atrapamiento de viriones por el entramado de células dendríticas y el secuestro de CD4 infectados en el nódulo linfoide hiperplásico. Más aún, la formación de inmunocomplejos (antígeno viral más inmunoglobulinas o complemento) podría contribuir a la atracción del VIH al entramado dendrítico: una buena respuesta inmune inicial por sí contribuye al aclaramiento viral de sangre periférica. En los estadios finales este mecanismo se altera y se pierde una respuesta inmune efectiva contra el VIH, conduciendo al incremento de la carga viral en las células linfoides de sangre periférica y a la aceleración de una viremia plasmática explicada al menos en parte por la salida de los virus desde los órganos linfoides.

En conclusión, durante el curso de la infección por VIH no existe un estadio de verdadera latencia microbiológica. De hecho, la enfermedad por VIH es activa y progresiva incluso cuando hay poca evidencia de actividad de la enfermedad por medidas de parámetros analíticos en sangre periférica y los pacientes experimentan latencia clínica y esta situación es objetivable con la valoración simultánea de los órganos linfoides.

Estos hallazgos confirman a los órganos linfoides como un lugar anatómico primario para el establecimiento y propagación de la infección por VIH y apoyan la idea de actividad y progresión de la enfermedad por VIH en los órganos linfoides incluso mientras la infección por VIH es clínicamente silente aún por periodos prolongados. No sólo se avanzan nuestros conocimientos sobre los mecanismos inmunopatogénicos de la infección por VIH sino que pueden tener importantes implicaciones en la valoración pronóstica y en el diseño de estrategias terapéuticas.

1.2.6. Patogenia y alteraciones inmunológicas en la infección por el VIH

La infección por el VIH se caracteriza por producir un cuadro de deterioro profundo, progresivo e irreversible de la función inmune que conlleva secundariamente el desarrollo de infecciones oportunistas (Tabla IV. Anexo tablas). La infección por el VIH origina asimismo una serie de trastornos y enfermedades no directamente ligadas a la inmunodeficiencia, aunque frecuentemente asociadas a la misma y que incluye la aparición de tumores malignos (fundamentalmente linfoma no Hodgkin y sarcoma de Kaposi¹⁰¹⁻¹⁰³) y diversos síndromes

neurrológicos. La existencia de una o varias de estas manifestaciones en presencia de infección por el VIH definen el SIDA. Los mecanismos fisiopatológicos del deterioro inmunológico, del síndrome constitucional asociado, de la enfermedad neurológica y de la producción de tumores malignos son poco conocidos hasta el momento⁸⁷.

La infección viral genera una serie de respuestas inmunológicas encaminadas a la síntesis de anticuerpos y factores que neutralicen los viriones solubles que impiden la infección de las células diana y por otra generar una respuesta celular citotóxica que destruya las células ya infectadas. En esta respuesta inmune se desencadenan una acción (respuesta) específica que incluye la síntesis de anticuerpos específicos y la generación de células citotóxicas con restricción HLA y otra inespecífica que conlleva la síntesis de factores solubles (interferones, citoquinas) y la activación de subpoblaciones celulares con actividad antiviral sin restricción HLA (célula Natural Killer). En las fases iniciales de la infección es capaz de generar en el huésped una respuesta inmune aparentemente completa.

Respuesta inmune **humoral** frente al VIH:

Es posible que en muchos casos exista un largo periodo de latencia absoluta en que la ausencia o bajo nivel de replicación viral impiden el reconocimiento inmunológico. En los casos en que puede fecharse el momento de contacto con el virus (pacientes transfundidos) la síntesis temprana de altos niveles de anticuerpos es una de las características de la infección. Tras un breve periodo de antigenemia (no siempre detectable), el huésped sintetiza anticuerpos frente a las diferentes proteínas estructurales y reguladoras del virus. Se han objetivado anticuerpos frente a proteínas estructurales del virus (gag, pol, env, tanto frente a epitopos variables como conservados entre las distintas cepas), anticuerpos neutralizantes (anti env) anticuerpos citotóxicos y frente a proteínas reguladoras (nef, tat, rev). A pesar de que los sujetos seropositivos presentan altos niveles de anticuerpos frente al VIH, la capacidad neutralizante de los mismos es mucho menor. La presencia de títulos elevados de anticuerpos neutralizantes se asocia a una situación clínica estable, siendo su disminución un factor de mal pronóstico (en estudios longitudinales se ha demostrado que la disminución del título de anticuerpos anti p24 es un marcador de la evolución del SIDA)^{87,104,105}.

La actividad ADCC (anticuerpo dependiente citotoxicidad celular) conlleva la lisis de la célula infectada por la conjunción de un anticuerpo antiviral específico y un linfocito citotóxico portador en su superficie del receptor para el fragmento FC de las Inmunoglobulinas. Este mecanismo ha sido demostrado en la infección VIH con una mayor actividad ADCC frente a epitopos gp120 y p24 en pacientes con estadios precoces de infección, asociándose su descenso a una mala evolución.

Los pacientes afectados de SIDA pueden presentar anomalías significativas de los linfocitos B que se manifiestan por activación policlonal que se expresa en forma de hipergammaglobulinemia y más rara vez hipogammaglobulinemia, presencia de inmunocomplejos circulantes y aparición de autoanticuerpos¹⁰⁶.

-Respuesta inmune celular frente al VIH:

En muchos modelos de infección viral, la respuesta inmune celular juega un papel preponderante en la eliminación de las células infectadas y puede ser capaz de controlar parcialmente la infección por el VIH en determinadas etapas de la misma; la desaparición de la antigenemia observada en la fase de primoinfección coincidiendo con la aparición de anticuerpos apoyaría esta hipótesis. Esta respuesta no parece capaz de contener a largo plazo la replicación viral. Es posible que la respuesta inmune frente a la primoinfección por el VIH se desarrolle demasiado tarde, cuando una parte de las células diana han sido ya infectadas y el virus ha iniciado su ciclo biológico entrando en una fase de latencia o de replicación controlada.

La inmunosupresión observada en la infección por el HIV no es únicamente atribuible a la destrucción de los **linfocitos helper**. Desde los estadios iniciales de la infección existe un trastorno cualitativo de la función linfocitaria que se manifiesta de forma precoz por un déficit en el reconocimiento del antígeno soluble y por una alteración de la respuesta en cultivo mixto de linfocitos.

Los **linfocitos CD8**, al contrario, parecen resistentes a la acción citopática del VIH, aumentan significativamente en términos de volumen absoluto tanto en los diferentes estadios como en los seronegativos de alto riesgo. El virus no puede replicarse en los linfocitos CD8 y pueden controlar la replicación del VIH en células blanco a través de mediadores solubles sin

que exista acción citotóxica directa sobre la célula infectada. La disminución de los linfocitos CD8 en las fases finales facilitaría la replicación del VIH.

Las **células B** se pueden alterar por acción directa del virus o resultado de la alteración de la inducción de los linfocitos CD4¹⁰⁷. Una alteración temprana es la falta de respuesta a antígenos polisacáridos aun manteniendo respuesta a antígenos proteicos. También se evidencia la falta de producción de anticuerpos frente a nuevos antígenos. La imposibilidad de las células B de producir una respuesta adecuada de tipo Ig M se traduce en susceptibilidad de los pacientes frente a bacterias piógenas y disminución de respuesta a las vacunas. La falta de respuesta humoral dificultaría el diagnóstico serológico de algunas infecciones.

Las **células "Natural Killer"** no están significativamente disminuida en los individuos infectados, incluso con SIDA desarrollado, pero la capacidad citotóxica espontánea y la dependiente de anticuerpos está disminuida comparado con sujetos normales.

Aunque se ha demostrado que los **monocitos y macrófagos** son infectados por el VIH al tener el receptor CD4 en superficie, no hay descenso cuantitativo en sangre periférica ni en tejidos. Son considerados un reservorio viral y contribuyen a su propagación en el organismo infectado. Cualitativamente los monocitos manifestarían alteraciones funcionales como disminución de la quimiotaxis, dificultad de destrucción intracelular de diferentes microorganismos y ausencia de producción de interleucina 1 en respuesta a un estímulo normal para su producción. Parecen ser debidas estas alteraciones a un defecto de inducción por parte de los linfocitos CD4 ya que el gamma-interferón producido por estos es capaz de restablecer la función normal de los monocitos (la elevación de interleucina sería influenciada directamente por el VIH)^{87-90,108,111}.

La realidad es que en el sujeto infectado la respuesta inmune generada no logra a largo plazo controlar la infección, por lo que se hace necesario postular la existencia de mecanismos de adaptación viral y escape inmune altamente eficaces.

Entre los mecanismos propuestos para explicar la ineficacia de la respuesta inmune destaca la **variabilidad genética del VIH** secundaria al alto porcentaje de error de la transcriptasa inversa viral, que se reflejaría en las diferentes manifestaciones clínicas y diversos cursos de la enfermedad; la presión inmunológica seleccionaría variantes virales capaces de escapar a la respuesta inmune generada.

Otra hipótesis que explicaría la ineficacia de la respuesta inmune sería la presencia de **células reservorio** que sustentarían la replicación viral de forma crónica sin ser destruidas por el virus ni por la respuesta inmune generada frente al mismo. Se postula que sean las células del sistema mononuclear fagocítico (se ha demostrado la infección de monocitos sanguíneos, células de Langerhans, macrófagos alveolares y cerebrales) que presentarían una baja expresividad de partículas virales en su membrana al incluirse en vacuolas citoplasmáticas y una baja actividad transcriptasa inversa en el sobrenadante. Son células con interacción célula-célula sin liberación de partículas virales al espacio extracelular con lo que transmitirían la infección sin opción a neutralizarse por los anticuerpos del huésped.

El tercer mecanismo propuesto es la existencia de una **infección latente** capaz de ser reactivada durante el ciclo biológico celular. Se ha detectado en los linfocitos de un porcentaje apreciable de pacientes en grupo de riesgo la existencia de copias del genoma de VIH en forma integrada en ausencia de antigenemia viral, anticuerpos o déficit inmunológico detectables. En estos sujetos el VIH se encontraría en una fase de latencia absoluta para los medios de detección habitualmente utilizados y el sistema inmune no reconocería la infección por ausencia de expresión antigénica. Una replicación masiva en el curso de la activación celular, destrucción de la célula infectada y reinfección de otras dianas daría lugar a la diseminación de la infección en un momento en que los bajos niveles de anticuerpos neutralizantes bloquearon dicha diseminación ^{87,89,90,108-111}.

1.2.7. Patogenia del SIDA en niños.

El denominador común de la infección por el VIH en niños y adultos es una profunda inmunosupresión que hace al huésped susceptible al desarrollo de varias infecciones oportunistas y neoplasias. El virus puede también provocar efectos directos e indirectos en el huésped que pueden ser particularmente dramáticos en niños por la posibilidad de afectar diferentes órganos como el SNC.

Aunque la sintomatología del SIDA en el niño y en el adulto es similar existen algunas diferencias cuya interpretación es en ocasiones difícil de realizar. Las lesiones observadas en el niño con SIDA^{112,113} pueden deberse fundamentalmente a tres mecanismos (Tabla V. Anexo tablas):

- Lesiones primarias por infección del VIH
- Lesiones asociadas a secuelas indirectas por infección VIH
- Lesiones de patogenia no precisada

Las **lesiones primarias** se explican por el linfotropismo y neurotropismo que presenta el VIH.(sus antígenos se han podido demostrar en el tejido linfático y en el cerebro)

Los ganglios linfáticos de los pacientes con SIDA muestran una hiperplasia folicular con o sin deplección cortical y deplección linfocitaria severa con atrofia, probablemente en relación con el estadio clínico de la infección. Por otra parte, tanto en los ganglios linfáticos hiperplásicos como en los atróficos se ha demostrado una deplección de los linfocitos T4, situación también observable en el timo, lo que explica la inmunodeficiencia y la situación de catástrofe inmunológica que presentan estos enfermos¹¹³.

A nivel del SNC el VIH es capaz de producir una encefalopatía que se manifiesta con: atrofia cerebral, calcificaciones, necrosis focal, gliosis, lesiones vasculares e infiltrados inflamatorios por células gigantes multinucleadas.

Se consideran **lesiones asociadas** en el SIDA a las secundarias a la inmunodeficiencia, al VEB, el debilitamiento crónico y los accidentes iatrogénicos.

Las infecciones oportunistas son menos frecuentes en el niño que en el adulto y muchas veces no se diagnostican en vida. En ocasiones las infecciones oportunistas son la explicación de manifestaciones como fiebre prolongada, diarrea crónica, trastornos electrolíticos, manifestaciones respiratorias y digestivas, dolor, distensión abdominal etc.

Las infecciones bacterianas graves y recurrentes son más frecuentes en los niños que en los adultos. Esto se debe a que el adulto con SIDA se infectó durante la adolescencia o en la segunda o tercera década de la vida, cuando ya su inmunidad humoral se había desarrollado normalmente. Los niños, que suelen infectarse por un mecanismo materno-fetal no tienen tiempo de desarrollar una inmunidad normal mediada por los linfocitos B lo que explica que en éstos las infecciones bacterianas sean especialmente graves y recurrentes¹¹³.

Las biopsias pulmonares en los niños con SIDA han permitido demostrar la frecuencia del complejo HPL/NIL (Hiperplasia folicular linfoide/neumonía intersticial linfoide), lo que ha supuesto su inclusión como uno de los criterios mayores para el diagnóstico de SIDA en el niño en ausencia de infección oportunista. Al establecer una correlación entre el patrón

radiológico y la biopsia pulmonar^{114,115} se ha demostrado que el patrón radiológico linear/nodular se asocia con HPL/NIL con lo que se puede obviar la biopsia pulmonar. Se adjudica un mejor pronóstico a los niños con complejo HPL/NIL que a los que tienen infecciones oportunistas.

La patogenia de las lesiones linfoides pulmonares no es bien conocida; se ha demostrado la presencia del genoma del VEB en el pulmón de niños con HPL/NIL o bien evidencia serológica, lo que sugiere que estas lesiones están producidas por el VEB, siendo el VIH un cofactor en la producción de las mismas^{113,116,117}. Se pueden producir trastornos proliferativos que van desde la hiperplasia folicular linfoide ganglionar o extraganglionar, al complejo HPL/NIL, al desorden linfoproliferativo de células B ("policlonal polymorphic B-cell lymphoproliferative disorders -PBLE-") y hasta el linfoma maligno.

La falta de ganancia ponderal en el niño, la pérdida de peso y el estado caquéctico final del adulto y del niño son manifestaciones muy frecuentes en los enfermos de SIDA, especialmente en los terminales¹¹⁸. La etiología de la malnutrición de estos pacientes es multifactorial implicandose con efecto aditivo diferentes causas tales como infecciones de repetición, anorexia, disfagia, hipercatabolismo, diarrea crónica, alteraciones del metabolismo lipídico etc.

Respecto a las **lesiones de patogenia no precisada**, el VIH es directamente o como cofactor el responsable de las mismas:

Se han referido lesiones vasculares que llegan a originar atrofia, necrosis y gliosis en diferentes órganos, por arteriopatía. Se han referido también cardiopatía con o sin insuficiencia cardíaca y nefropatía que suele cursar con síndrome nefrótico y en la que la biopsia se manifiesta una glomeruloesclerosis focal o una glomerulonefritis mesangioproliferativa con depósitos de inmunocomplejos o de complemento.

No se sabe porqué el sarcoma de Kaposi es muy raro en niños y en adultos ADVP con SIDA mientras que es frecuente en adultos con SIDA que pertenecen al grupo de homosexuales varones. Otra manifestación frecuente en niños y menor en adultos con SIDA es la trombopenia la cual tiene probablemente un mecanismo autoinmune y/o un componente de hiperesplenismo^{115,117,119-121}.

1.3. DIAGNOSTICO

Al igual que en adultos, la base del diagnóstico en niños estriba en la sospecha de infección basada en el riesgo epidemiológico o la presentación clínica y en la confirmación por pruebas serológicas.

El diagnóstico precoz de la infección es esencial para la instauración rápida de terapias preventivas de las infecciones oportunistas y de tratamientos antirretrovirales. Uno de los mayores problemas que plantea el diagnóstico de la infección infantil por el VIH en los niños de madres VIH positivas, es la limitación de las técnicas habituales de diagnóstico utilizadas en los adultos. Se basan en la detección de anticuerpos Ig G anti-VIH, que en el caso de la mujer embarazada atraviesan libremente la placenta y pueden persistir en niños infectados hasta los 15 meses de edad^{45,122}. Además, algunos niños negativizan los anticuerpos maternos, pero no sintetizan los propios hasta 12 meses después. Otros niños negativizan los anticuerpos persistiendo así durante todo su seguimiento a pesar de existir evidencia de infección detectada por otros métodos¹²²⁻¹²⁵. Esto ha llevado a la búsqueda de nuevas técnicas que permitan el diagnóstico precoz de los niños infectados perinatalmente por el VIH, con la enorme trascendencia que esto tiene desde el punto de vista terapéutico, pronóstico y probablemente muy pronto también profiláctico¹²⁶.

Diagnóstico en el recién nacido

La presencia en el recién nacido de anticuerpos maternos Ig G anti-VIH que han atravesado la barrera placentaria, impiden la utilización para el diagnóstico de los tests serológicos clásicos. Se pueden realizar dos aproximaciones diagnósticas por:

1- Búsqueda directa del virus o de sus elementos (antígeno o genoma viral): cultivo viral, PCR, detección de antígeno p24.

2- Estudio de la respuesta inmune específica frente a la infección viral: producción in vitro (test IVAP), Ig A e Ig M específicas anti VIH.

Estas dos aproximaciones no son excluyentes y con frecuencia debe utilizarse más de una técnica para llegar al diagnóstico.

Las técnicas diagnósticas utilizadas en el neonato y su rendimiento son dependientes del momento en que se produce la infección. Si la transmisión del virus se realizó precozmente en

el primer trimestre de gestación (20% de los casos) el recién nacido tendrá una gran carga viral y una respuesta inmune que se está estableciendo. En aquellos en los que la transmisión del virus se ha efectuado tardíamente durante el embarazo y aún durante el parto (80% de las gestaciones), el desarrollo de la respuesta inmune específica se hará progresivamente en los meses que siguen al nacimiento.

Actualmente se recomiendan técnicas de búsqueda directa del virus para realizar el diagnóstico en las dos primeras semanas de vida, momento en que la carga viral es mayor y menor la respuesta inmune; a partir de la edad de 2 meses, añadir la búsqueda de una respuesta inmune específica, puede contribuir al diagnóstico de la infección.

A. Técnicas de búsqueda directa del virus

a. Cultivo viral (cultivo linfocitario)

La respuesta en cultivo de los linfocitos sanguíneos infectados por el VIH y su activación, puede conducir a una producción del virus en los sobrenadantes del cultivo. Se puede evaluar esta replicación viral, midiendo la transcriptasa inversa, o mejor, los antígenos p24 producidos por los linfocitos en la replicación viral y liberados a los sobrenadantes. El mantenimiento de los cultivos se efectúa por un periodo mínimo de 28 días. La utilización de métodos más sensibles (como la concentración del virus por ultracentrifugación) puede permitir el 98% de los resultados positivos en 15 días de cultivo.

b. PCR

Esta técnica consiste en poner en evidencia regiones diana del genoma viral, después de la amplificación enzimática. La identificación del producto amplificado se podrá hacer mediante detección de banda en gel de agarosa en el caso de doble PCR, por Southern-blot, utilizando una sonda específica radioactiva, (actualmente se están realizando técnicas que utilizan marcajes fríos de las sondas). El mayor inconveniente que plantea la PCR son los problemas de contaminación que se obvian con un laboratorio montado para este fin y disponiendo del material apropiado para la realización de la técnica. La revisión de los resultados obtenidos en diferentes estudios¹²⁷⁻¹³⁴ parecen converger hacia una sensibilidad de la técnica, idéntica a la del cultivo para extracciones efectuadas en las dos primeras semanas de vida. En niños mayores de 2 meses¹³⁵ de edad la sensibilidad es mayor del 95%.

c. Antigenemia p24

Esta técnica, basada en la detección de antigenemia p24 en suero o plasma, es simple y económica y puede realizarse sin un equipo sofisticado por lo que estaría al alcance de cualquier laboratorio. La antigenemia p24 es un buen marcador de progresión de la enfermedad y de la valoración de eficacia terapéutica tanto en niños como en adultos infectados y con este fin se ha utilizado con buenos resultados^{136,137}.

Se ha podido comprobar que su utilidad es limitada en niños menores de 15 meses de edad. Estudios realizados en hijos de madres VIH positivas, durante las primeras semanas de vida, han demostrado positividad del antígeno en muy pocos recién nacidos, probablemente debido a la presencia de Ig G materna circulante^{131,136}. Cuando existe un exceso de anticuerpos circulantes prácticamente todos los antígenos virales del suero forman inmunocomplejos con los anticuerpos que no pueden ser detectados por las técnicas de laboratorio y dan falsos negativos, por tanto, su uso ha sido limitado al diagnóstico de niños que son hipogammaglobulinémicos o están en un estadio final de la enfermedad, cuando los anticuerpos anti VIH tienden a bajar y la antigenemia p24 excede los niveles de anticuerpos p24. La sensibilidad de la técnica es baja (20%) en el periodo neonatal, aunque tiene alta especificidad (100%)¹³⁵. La presencia de antigenemia p24 positiva en un recién nacido es signo inequívoco de infección; nunca se encuentra antigenemia positiva en recién nacidos no infectados, ni siquiera en aquellos en los que su madre es positiva para el antígeno p24.

Recientemente se ha demostrado que el simple pretratamiento ácido de los sueros a testar rompe los inmunocomplejos antígeno-anticuerpo, incrementando mucho la sensibilidad de esta técnica tanto en adultos como en la detección de viremia en niños. Se ha publicado cómo el tratamiento ácido de los sueros modifica la sensibilidad de la técnica desde el 18 al 89,5% con una especificidad próxima al 99,2%, en el diagnóstico de infección perinatal en niños mayores de un mes de edad¹⁰⁵.

Cualquiera que sea la técnica utilizada en el diagnóstico de infección neonatal (cultivo viral, PCR o antígeno p24) hay que subrayar la importancia de la confirmación de todo resultado positivo sobre una segunda extracción, antes de anunciar definitivamente la infección del niño.

B. Estudio de la respuesta específica

a. Producción in vitro de anticuerpos (IVAP)

El principio de estos tests es la búsqueda de anticuerpos anti VIH producido por los linfocitos B circulantes del niño (la búsqueda se hace por ELISA y Western blot).

El test IVAP consiste en el cultivo de linfocitos B de sangre periférica durante 7 días, mientras que el ELISPOT consiste en poner las células B del paciente en presencia de antígenos VIH (previamente fijadas en placas) durante algunas horas. Para este test los resultados se obtienen en 1 ó 2 días. En los dos casos, las células deben ser lavadas varias veces antes de realizar la técnica. Estas técnicas pueden dar resultados falsamente positivos en el nacimiento, debido a la presencia de anticuerpos maternos anti-VIH, fijados pasivamente sobre las células B del niño¹³⁸. Están desarrollándose diversas modificaciones de estas técnicas que permitirán sin duda en un futuro próximo la obtención de mejores resultados¹³⁹. A partir de los 3 meses de edad la sensibilidad de estas técnicas es del 95% y la especificidad parece muy buena.

b. Detección de Ig A anti VIH

Se sabe que las inmunoglobulinas A maternas no atraviesan la barrera placentaria, por lo tanto, la presencia en niños de anticuerpos específicos tipo Ig A frente al VIH pueden indicar infección infantil. Las técnicas ELISA (tipo Ig A) son simples y fáciles de manejar; sin embargo, la presencia de Ig G anti-VIH maternas compite considerablemente con el antígeno para la fijación de Ig A. Recientemente se han mejorado estas técnicas mediante la utilización de sueros pretratados que permiten eliminar las Ig G anti-VIH. Son técnicas sencillas que no precisan un equipo sofisticado y, por lo tanto, fácilmente utilizables en países en vías de desarrollo^{104,140}.

c. Búsqueda de IgM anti-VIH

Basada en el mismo principio que la detección de Ig A específica, ha planteado cuando se ha utilizado para el diagnóstico sangre de cordón problemas de contaminación importantes. Actualmente se han desarrollado técnicas de inmunocaptura en este contexto; los principales resultados muestran una sensibilidad de alrededor del 30% en las primeras semanas de vida. La producción de Ig M no es constante y no parece persistir durante más de 6 meses^{141,142}.

Diagnóstico en el niño menor de 18 meses

Es frecuente que el pediatra se encuentre en la consulta ante un niño menor de 18 meses de edad, con antecedentes de riesgo para la infección por el VIH y en el que se plantea tener lo antes posible un diagnóstico cierto de infección^{45,124,143}.

La elección de las técnicas a realizar es simple y amplia (todos los métodos descritos anteriormente tienen una sensibilidad muy buena en niños mayores de 3 meses de edad) ya que tanto las técnicas basadas en la búsqueda directa del virus (cultivo o PCR) como las basadas en la detección de anticuerpos in vitro por los linfocitos B (IVAP, ELISPOT) son útiles y fiables.

La realización de serología a la madre es siempre muy informativa si se sospecha una infección de transmisión vertical¹⁴⁴. El análisis de secuencias de sueros consecutivos por ELISA y Western blot es un método simple y fácil de realizar; la disminución de títulos de anticuerpos observado tanto por ELISA como por Western blot evoca una seronegativización en curso. Esto puede observarse a partir de la edad de 9 meses en algunos niños. Un gran número de ellos han perdido los anticuerpos maternos a la edad de 12 meses, aunque hay descritos seronegativizaciones tan tardías como a los 18-20 meses⁴⁵.

En general, el conjunto de niños no infectados seronegativizan (son serorrevertidos) antes de la edad de 16 meses. Parece definitivamente aceptado que estos niños no están infectados. Las diferentes técnicas utilizadas para la detección de virus en esta población (cultivo y PCR) han dado resultados repetidamente negativos¹⁴⁵, aunque autores como Wiznia en estudios recientes¹⁴⁶ insisten en la necesidad de confirmar el diagnóstico con pruebas repetidas para evitar falsos positivos y negativos.

El hallazgo de un título estable de anticuerpos en los primeros meses de vida es, por sí mismo, poco significativo de infección y no puede interpretarse como que sea debido a la producción de anticuerpos por el propio niño. En este contexto habría que recurrir a las técnicas de búsqueda del virus o las de producción de anticuerpos in vitro.

Diagnóstico del niño mayor de 18 meses

Por encima de la edad de 18 meses, haya sido el niño infectado por vía materna o sanguínea, su respuesta inmunitaria frente a la infección viral está plenamente establecida y los

métodos diagnósticos son los utilizados clásicamente para los adultos. Las técnicas serológicas (ELISA y Western blot) son las técnicas de referencia para el diagnóstico de infección en ese momento^{124,138,147}.

Actualmente se utilizan test ELISA capaces de detectar un amplio abanico de anticuerpos tanto frente a VIH-I como a VIH-2. Los test de confirmación por el método Western-blot son indispensables para caracterizar los anticuerpos dirigidos frente a las diferentes proteínas virales. Un resultado debe considerarse positivo si el suero contiene anticuerpos dirigidos contra las proteínas de la envuelta (gp 160, gp 120, gp 140), asociados a anticuerpos frente a las proteínas internas del virus (p18, p25, p34, p55, p68). Las reglas establecidas para el diagnóstico son idénticas a las aplicadas en los adultos.

Hoy parece definitivamente aceptado que entre los 3 y 6 meses de edad la mayoría de los niños infectados pueden ser diagnosticados por uno u otro método¹²⁶. El análisis de la información que dan todas las técnicas diagnósticas llevan a apoyar cada vez más la hipótesis de que en la mayoría de los casos la transmisión del virus es muy tardía. Queda patente por una tasa débil del virus circulante en el momento del nacimiento (dificultad para obtener PCR y cultivos positivos) que va incrementándose y un desarrollo tardío y progresivo de la respuesta inmune¹²⁶.

El diagnóstico de infección se basa en criterios clínicos y de laboratorio, dictados por el CDC y actualizados en 1994¹⁴⁸.

Diagnóstico de la infección VIH en niños (CDC, 1994)

Niños infectados por el VIH

A- Niños de edad inferior a 18 meses que son seropositivos para el VIH o son hijos de madres infectadas por el VIH y:

Presentan resultados positivos en dos determinaciones separadas al menos 2 semanas (excluyéndose sangre de cordón), frente a una o más de las siguientes pruebas:

Cultivo o cocultivo para el VIH

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el VIH

Antígeno VIH (p24)

o

Cumplen criterios clínicos de diagnóstico de SIDA, basados en la definición de caso de SIDA de 1987¹⁴⁹.

B- Niños de edad superior o igual a 18 meses e hijos de madres infectadas por el VIH o niños infectados con sangre, productos sanguíneos u otros mecanismos conocidos de transmisión (contacto sexual) que:

Presentan anticuerpos persistentemente positivos para el VIH por enzimoimmunoanálisis (EIA-ELISA) y por pruebas confirmatorias (p. ej. Western blot (WB) o inmunofluorescencia (IFA).

o

Cumplen cualquiera de los criterios expuestos en A

Niños expuestos perinatalmente

Niños que no cumplen los criterios de infección mencionados hasta ahora, que:

Son seropositivos por ELISA y pruebas confirmatorias (p. ej. WB o IFA) y son menores de 18 meses en el momento de efectuar la prueba

o

Se desconoce su serostatus, pero son hijos de una madre infectada por el VIH

Niños serorrevertidos: SR

Niños hijos de una madre infectada por el VIH y que:

Son seronegativos para el VIH (p. ej., dos o más ELISA negativos realizados entre los 6 y 18 meses de edad, o una prueba negativa después de los 18 meses)

y

No han presentado ninguna otra prueba de laboratorio que demuestre la infección por el VIH (no han presentado dos pruebas de detección viral positivas, si fueron realizadas)

y

No presentan ninguna condición de definición de SIDA.

1.4 CLASIFICACION

La clasificación inicial por sistemas de la infección por el VIH estaba basada en las manifestaciones clínicas de los adultos¹⁵⁰. Este sistema de clasificación no fue apropiado para clasificar a los niños, puesto que era excesivamente restrictivo en cuanto a sus requisitos diagnósticos, dejando sin diagnosticar entre el 50 y el 75% de los niños sintomáticos¹⁵¹. Pacientes con neumonitis intersticial linfoide, infecciones bacterianas de repetición, retraso de crecimiento o involución del desarrollo psicomotor no eran incluidos en la clasificación. Fallaba también la clasificación de los niños menores de 15 meses con anticuerpos positivos, al no diferenciar por la serología los infectados de los no infectados. Por todo ello, en Abril de 1987, los CDC propusieron una nueva clasificación de infección por el VIH para niños menores de 13 años, basada en las pruebas diagnósticas hasta entonces disponibles¹⁵². Esta definición fue realizada en un momento en que se conocía poco la validez (sensibilidad y especificidad) de algunas pruebas diagnósticas como la PCR, para el diagnóstico de infección vertical en los primeros 15 meses de vida. Por ello, en Agosto de 1987, los CDC revisaron la clasificación de SIDA pediátrico y ampliaron el abanico de pruebas de laboratorio, para documentar la existencia de infección¹⁵³.

Considerando el extenso espectro de manifestaciones clínicas de la infección por el VIH en la infancia, y que un amplio número de pacientes pueden ser sintomáticos, sin tener SIDA manifiesto, los CDC elaboraron un sistema de clasificación *standard* para la infección pediátrica. Este sistema de clasificación en clases y categorías ofrecía además una significación pronóstica en cuanto a la evolución de la enfermedad^{122,154}. Tabla VI anexo de tablas¹⁴⁹.

En Septiembre de 1994 los CDC¹⁴⁸ revisan nuevamente la clasificación clínica de la infección por VIH en pacientes menores de 13 años de edad incluyendo a los niños infectados con VIH o expuestos perinatalmente al VIH dentro de cuatro categorías mutuamente excluyentes basadas en signos, síntomas, o diagnósticos relacionados con la infección por VIH y en los estados de exposición y de serorreversión. La idea de esta nueva clasificación es facilitar un estadiaje clínico de los pacientes y posibilitar un valor pronóstico de la infección por VIH a esta edad:

E: Estado de exposición

Hijo de madre con infección por VIH de edad inferior a 18 meses, con serología VIH-positiva, sin evidencia clínica ni biológica de infección por VIH.

SR: Serorreversión

Niño/a nacido/a de madre con infección por VIH que ha serorrevertido y no está infectado cuando: disponemos de 2 o más ELISA VIH negativos después de los 6 meses de edad, no muestra dos pruebas positivas de detección del VIH y no se encuentra en la categoría C.

Categoría N : Asintomáticos

Niños sin signos ni síntomas secundarios a la infección por VIH y/o sugestivos de inmunodeficiencia o que presentan una sola de las condiciones señaladas en la Categoría A.

Categoría A: Poco sintomáticos

Niños con dos o más de las condiciones relacionadas a continuación pero ninguna de las condiciones incluidas en las categorías B y C.

-Linfadenopatias (mayor o igual a 0.5 cm en 2 o más localizaciones; la localización bilateral se considera única).

- Hepatomegalia.

- Esplenomegalia.

- Dermatitis.

- Parotiditis.

- Infección de vías respiratorias superiores persistente o recurrente, sinusitis u otitis media.

Categoría B: Moderadamente sintomáticos

Niños con sintomatología atribuible a la infección por VIH diferente a la incluida en las categorías A o C. Algunas manifestaciones clínicas son:

- Anemia (<8 g/dL), neutropenia (<1000/cc), o trombocitopenia (<100.000/cc) durante más de 30 días.
- Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis (único episodio).
- Candidiasis orofaríngea persistente (>2 meses) en niños mayores de 6 meses.
- Cardiomiopatía.
- Infección por citomegalovirus de comienzo antes del mes de edad.
- Diarrea recurrente o crónica.
- Hepatitis.
- Estomatitis recurrente por virus del herpes (más de dos episodios en un año).
- Bronquitis, neumonitis o esofagitis por herpes virus de comienzo anterior al mes de edad.
- Herpes varicela zóster afectando a más de un dermatoma o al menos dos episodios diferentes.
- Leiomiosarcoma.
- Neumonía intersticial linfoide (NIL) o complejo relacionado con hiperplasia pulmonar linfoide (HPL).
- Nefropatía.
- Nocardiosis.
- Fiebre persistente (duración mayor de 1 mes).
- Toxoplasmosis de comienzo anterior al mes de vida.
- Varicela diseminada.

Categoría C: Severamente sintomáticos

Niños que presentan alguna de las condiciones enumeradas en la definición de SIDA de 1987¹⁴⁹, con excepción de la neumonía intersticial linfoide.

-Infecciones bacterianas graves, múltiples o recurrentes (cualquier combinación de al menos dos infecciones confirmadas con cultivo positivo en un período de 2 años) del siguiente tipo: septicemia, neumonía, meningitis, osteomielitis o artritis, o abscesos de órganos internos (excluyéndose otitis, abscesos cutáneos o de mucosas, e infecciones relacionadas con catéteres).

- Candidiasis esofágica o pulmonar (bronquios, tráquea y pulmones).
- Coccidiomicosis diseminada (en una localización distinta o además de pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Criptococosis extrapulmonar.
- Criptosporidiasis o isosporidiasis con diarrea persistente durante más de 1 mes.
- Citomegalovirus activa de inicio después del primer mes (en otra localización distinta a hígado, bazo o ganglios linfáticos).
- Encefalopatía (como mínimo uno de los siguientes hallazgos progresivos presentes durante al menos 2 meses, en ausencia de otras enfermedades concurrentes con la infección por el VIH que puedan explicar estas alteraciones): a) pérdida o retraso en las adquisiciones propias de la edad o disminución de la capacidad intelectual verificadas mediante la escala normal de desarrollo evolutivo o pruebas neuropsicológicas; b) alteración del crecimiento del cerebro o microcefalia adquirida, demostrada mediante la medición del perímetro craneal, o atrofia cerebral, evidenciada mediante tomografía axial computarizada o resonancia nuclear magnética (se requieren alteraciones importantes en estas pruebas para el diagnóstico en niños menores de 2 años); c) déficit motores simétricos puestos de manifiesto por dos o más de los siguientes hallazgos: paresia, reflejos patológicos, ataxia o alteración de la marcha.
- Infección por herpes simple con úlcera mucocutánea persistente durante más de 1 mes, bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración que se inicie después del mes de vida.
- Histoplasmosis diseminada (en una localización distinta o además de pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma primario de SNC.
- Linfoma de Burkitt o inmunoblástico o linfoma de células B o de fenotipo inmunológico desconocido.
- Infección por *Mycobacterium tuberculosis*, diseminada o extrapulmonar.
- Infección por otras especies de *Mycobacterium* o especies no identificadas, diseminada (en una localización distinta o además de pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Neumonía por *Pneumocystis carinii*.

En la tabla VII. (Anexo de tablas) se recoge la correlación entre las clasificaciones establecidas por los CDC en 1987 y 1994^{148,149}.

Cada una de las anteriores categorías se divide en 3 subcategorías en relación a la inmunidad celular valorada según el recuento de linfocitos CD4/mm³ según la edad (tablas VIII y IX).

Tabla VIII.- Categorías inmunológicas basadas en el recuento de linfocitos T-CD4 específicos para cada edad en número total y en porcentaje.

Categoría inmunológica	Edad de los niños					
	<12 meses		1-5 años		6-12 años	
	µl	%	µl	%	µl	%
1-Sin inmunodepresión	>1500	>25	>1000	>25	>500	>25
2-Inmunodepresión moderada	750-1499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
3-Inmunodepresión severa	<750	<15	<500	<15	<200	<15

Tabla IX.- Clasificación de la infección por el VIH en la edad pediátrica*.

Categorías inmunológicas	Categorías clínicas			
	N	A	B**	C
1-Sin inmunodepresión	N1	A1	B2	C2
2-Inmunodepresión moderada	N2	A2	B3	C3
3-Inmunodepresión severa	N3	A3	B3	C3

* Los niños cuya situación serológica para el VIH no está confirmada se clasifican usando la tabla anterior con la letra E (expuestos perinatalmente) precediendo el código de clasificación correspondiente.

** Las condiciones clínicas de la categoría C y la neumonía intersticial linfoide de la categoría B deben declararse a los Departamentos de Sanidad de las Comunidades Autónomas y/o al Registro Nacional de SIDA como casos de SIDA.

1.5. MANIFESTACIONES CLINICAS

Todo hijo de madre VIH positiva, por definición será serológicamente positivo en el momento del nacimiento y sólo un 15 a 20% de los mismos serán pacientes infectados por VIH mientras que los restantes se seronegativizarán antes de los 18 meses¹⁵⁵. Tras los primeros 18 meses serán seropositivos los paciente infectados salvo aquellos niños severamente inmunocomprometidos que en fases muy avanzadas de la enfermedad pueden negativizar la serología anti VIH. Algunos niños infectados perinatalmente pueden fracasar en la producción de niveles significativamente altos de anticuerpos tras la pérdida de los anticuerpos maternos y pueden presentar alto riesgo de desarrollar SIDA¹⁴⁷. Es de vital importancia el diagnóstico precoz de la infección por VIH dado que un seguimiento exhaustivo, el inicio de medidas profilácticas y el tratamiento específico cambiarán el pronóstico de estos niños^{146,156}.

Dado que la mayor parte de los niños son infectados perinatalmente, debemos considerar a la infección VIH como una enfermedad de lactantes y niños pequeños. Aproximadamente un 40-50% se diagnostican en los primeros doce meses y un 80% de los niños antes de los 3 años⁶⁵. Estudios retrospectivos de niños con SIDA que fueron infectados en el periodo perinatal sugieren que el tiempo medio para desarrollar síntomas clínicos fue de 5 a 10 meses^{122,154,157}. El mayor periodo asintomático comunicado en estos estudios fue de 7,3 años. Aproximadamente un 80% de los niños desarrollan síntomas a la edad de 2 años.

La infección inicial en niños mayores y adultos puede ser tanto asintomática como producir un cuadro agudo, autolimitado, semejante a la mononucleosis, 2 a 4 semanas tras la infección inicial y resolverse en 1 ó 2 semanas. Tanto el cuadro agudo como la infección asintomática se siguen de producción de anticuerpos anti-VIH que habitualmente aparecen 6 a 12 semanas tras la infección. Después de la seroconversión se presenta una fase asintomática que en adultos puede durar entre varios meses a años, con una latencia media estimada en aproximadamente 11 años²⁵.

Aunque hay ciertas semejanzas entre adultos y niños, la infección por VIH en la infancia no es equiparable a la del adulto por varias razones fundamentales: el periodo de incubación es más corto, las manifestaciones inmunológicas son distintas, a menudo menos ostensibles, el

espectro de la enfermedad netamente diferente y el pronóstico peor que en adultos con un 52% de los casos de SIDA pediátricos declarados fallecidos a los CDC en los diez primeros años de evolución de la enfermedad¹⁵⁸. El curso de la enfermedad es variable, puede haber largos periodos asintomáticos, pero se caracteriza por una disfunción inmunológica y un deterioro progresivo. Se describen a continuación los aspectos clínicos más relevantes de la infección VIH pediátrica.

Los niños infectados pueden ser clasificados en dos diferentes patrones clínicos de presentación:

-El **primer patrón** incluye pacientes que inician sintomatología (infecciones oportunistas y afectación neurológica) e inmunodeficiencia severa durante el primer año de vida, siendo el pronóstico de estos niños infausto. Supone un 30% aproximadamente del total esta forma grave y precoz. Ocasionalmente cursan con hipogammaglobulinemia (y por tanto con serología negativa) y presenta problema de diagnóstico diferencial con una inmunodeficiencia primaria, siendo de gran ayuda la serología VIH positiva de la madre. Parece corresponder a niños infectados en fase intrauterina precoz o con cepas virales muy agresivas.

-El **segundo patrón** incluye niños con infecciones bacterianas de repetición y sintomatología inespecífica que suele aparecer después del primer año de vida. La supervivencia en este grupo es más prolongada. Este grupo planteará problemas diagnósticos ya que al no presentar sintomatología específica ni alteraciones inmunológicas importantes durante el primer año de vida, son pacientes que podrían ser infradiagnosticados. Podría corresponderse, por comparación con el primer patrón, con infección perinatal.

Embriopatía asociada a VIH

En 1986 Marion describe un síndrome clínico asociado con la infección intrauterina por VIH en 12 de 20 recién nacidos (60%), hijos de madres seropositivas caracterizado por retraso de crecimiento intrauterino, microcefalia, hipertelorismo, frente ancha y prominente, puente nasal plano, oblicuidad palpebral, fisuras palpebrales largas, escleróticas azules, filtrum largo, vermillón prominente en labio superior y labios patulosos¹⁵⁹. Este síndrome dismórfico, inicialmente descrito como embriopatía por HTLV-III no se ha visto confirmado en estudios posteriores y hoy está sujeto a controversia^{45,160}.

Manifestaciones no específicas

Inicialmente se consideró que los recién nacidos infectados eran indistinguibles clínicamente de los no infectados⁴⁵. Parece que los neonatos infectados son con más frecuencia de bajo peso y pretérminos que los no infectados. Excluida la drogadicción materna como factor de riesgo, se ha pensado que podría ser la misma infección por el VIH la causa de esta mayor tasa de bajo peso y prematuridad en el recién nacido.

La mayoría de los niños infectados comienzan hacia el tercer a sexto mes con un cuadro clínico inespecífico de linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia, candidiasis oral persistente, estacionamiento ponderoestatural, dermatitis seborreica, fiebre inexplicada, diarrea prolongada y sudoración profusa. A veces la pérdida de peso es tan importante que lleva a la desnutrición grave.

Las manifestaciones más precoces y frecuentes de los niños infectados son la linfadenopatía generalizada y la candidiasis oral, habitualmente asociada a hipergammaglobulinemia. Otras manifestaciones frecuentes en estos niños a diferencia de los adultos incluyen parotiditis y otitis de repetición¹⁶¹; dado que los linfocitos B son inmaduros, la infección por VIH altera su desarrollo normal y con ello la adecuada producción de inmunoglobulinas, tanto por defecto como por exceso, con anticuerpos pobres en cualidad y especificidad. Se traduce en una tendencia a presentar infecciones frecuentes y severas por agentes virales y bacterianos. Los episodios óticos y sinopulmonares asemejan los vistos en niños con formas hereditarias de hipogammaglobulinemia. Al mismo tiempo, el fallo en la función y desarrollo de los linfocitos T provoca manifestaciones similares a las encontradas en los adultos.

A medida que los periodos de seguimiento de los niños infectados son más largos, se conoce mejor la historia natural de la enfermedad y se identifica un grupo de individuos que permanecen asintomáticos por periodos prolongados. Se estiman cifras de hasta un 24% de pacientes asintomáticos tras un seguimiento medio de 28 meses¹²².

Infecciones víricas

Los lactantes infectados son más susceptibles a infecciones víricas comunes en la infancia, y por su inmunosupresión existe un riesgo de diseminación y aislamiento prolongado

de los virus. Con frecuencia existen reactivaciones que se comportan como una infección primaria como ocurre en el caso del herpes simple en forma de gingivostomatitis de repetición de curso tórpido y prolongado. El riesgo de diseminación de herpes simple, sarampion¹⁶² y CMV¹⁶³ es alto, así como del virus herpes varicela-zóster que con frecuencia es atípico y recurrente¹⁶⁴. Además existen datos epidemiológicos y de laboratorio que demuestran que la infección por el VIH puede acelerarse por infecciones víricas comunes¹⁶⁵.

Infecciones bacterianas

Este es uno de los aspectos clínicos más diferentes entre adultos¹⁶⁶ y niños; éstos últimos padecen infecciones bacterianas recurrentes, con frecuencia asociadas a bacteriemia^{167,168}, por patógenos comunes en la infancia como salmonella¹⁶⁹, *neumococcus*, *Haemóphilus influenzae*, *N. meningitidis*, *E. Coli*, así como por patógenos típicos de los inmunodeprimidos como *Staphiloccocus aureus* y *Pseudomona aeruginosa*¹⁷⁰. Son frecuentes las otitis medias y las sinusitis, a menudo recurrentes, producidas en general por los patógenos más comunes y en ocasiones por gérmenes más agresivos^{168,171-173}.

Infecciones oportunistas

En los niños la infección oportunista más común es la neumonía por *Pneumocystis Carinii* (PNC) que suele ser precoz y de mal pronóstico¹⁷⁴. Otras infecciones oportunistas como toxoplasmosis, tuberculosis¹⁷⁵, infección por micobacterias atípicas o criptococosis son menos frecuentes que en adultos¹⁷⁶, probablemente por el menor tiempo de exposición del niño a estos gérmenes.

Es muy frecuente la candidiasis oral y esofágica, muy difícil de tratar y con recaídas continuas. Varias infecciones por protozoos como *Giardia lamblia*, *Isospora Belli* y *Criptosporidium* productoras de diarrea prolongada son menos comunes que en adultos¹⁷⁷.

Manifestaciones pulmonares

La afectación pulmonar constituye la causa más frecuente de morbimortalidad en el niño infectado. Además de las neumonías de repetición, existen dos enfermedades pulmonares

principales con un patrón netamente diferente: neumonía por *Pneumocystis Carinii* (NPC) y neumonía intersticial linfoide (NIL)¹¹⁹.

La NPC es la manifestación pulmonar más frecuente en los niños con infección por VIH. Ocurre en el 30 a 50% de los niños con SIDA^{174,178} y frecuentemente es la primera manifestación de la enfermedad. En general debuta precozmente, en el primer año de vida, y es de comienzo agudo, con dificultad respiratoria franca progresiva, fiebre, tos, hallazgos auscultatorios, hipoxemia con elevado gradiente alveolo-capilar de oxígeno y con un patrón radiológico intersticial difuso, habitualmente sin adenopatías mediastínicas¹⁷⁴. Tiene una elevada mortalidad en los primeros 3 a 6 meses desde el comienzo¹⁶³ al igual que en adultos y cuando mejoran recaen con frecuencia al no erradicarse el microorganismo con el tratamiento, lo cual obliga a profilaxis secundaria de por vida.

Aproximadamente el 35 a 40% de los niños con SIDA padecen una NIL a lo largo de su evolución. Esta entidad es excepcional en adultos¹⁷⁹. En algunos niños es asintomática durante periodos prolongados, mientras que en otros es lentamente progresiva con un patrón radiológico reticulonodular difuso bilateral, frecuentemente acompañado de adenopatías hiliares. La sintomatología es escasa, aunque puede seguir un curso lento de insuficiencia respiratoria crónica con hipoxemia progresiva y acropaquias. La NIL se ha asociado con mucha mayor frecuencia a la existencia de adenopatías generalizadas, parotiditis y cifras muy elevadas de inmunoglobulinas. No está claro el papel que desempeña el VEB en su etiología^{180,181}. El diagnóstico se confirma por biopsia, pero los hallazgos clínicos y radiológicos son tan típicos que, en general, se puede hacer un diagnóstico de presunción sin confirmación histológica. Tiene un pronóstico mucho más favorable con una mediana de supervivencia de 72 meses¹⁸² que cuando las manifestaciones clínicas están dominadas por los gérmenes oportunistas¹⁸¹.

Manifestaciones neurológicas

La afectación neurológica en la infección sintomática infantil es muy frecuente. En algunas series amplias hasta el 90% de los niños infectados sintomáticos tienen afectación del SNC con retraso psicomotor¹⁸³⁻¹⁸⁵. El curso es variable, algunos niños tienen una encefalopatía estática, en ocasiones con periodos de mejoría y en un 15% de los casos

desarrollan lo que se ha denominado encefalopatía progresiva asociada al VIH. Las manifestaciones clínicas son variables observándose más a menudo una encefalopatía subaguda progresiva intermitente, aunque el curso puede ser también rápidamente progresivo o estático. Se piensa que la penetración viral en el SNC es un evento temprano y común en el curso de la infección por VIH en niños, de ahí que la mayoría de esos pacientes tengan una infección crónica del SNC y que pacientes con inmunodeficiencia severa temprana tienen alto riesgo de encefalopatía¹⁸⁶.

El retraso mental se acompaña en la mayoría de los casos de piramidalismo, pudiendo existir ataxia y afectación del tono muscular, parálisis pseudobulbar y a veces microcefalia en los lactantes. Aunque un cierto grado de alteración cognitiva, motora o de conducta es la norma, existe con frecuencia gran discrepancia entre la afectación motora y del desarrollo, con una gran variabilidad individual^{187,188}.

Las convulsiones son poco comunes. El LCR puede ser normal o presentar leve pleocitosis o hiperproteíorraquia, y el EEG muestra habitualmente un enlentecimiento difuso. Por TAC se puede evidenciar aumento del tamaño ventricular con atrofia cerebral, así como aumento de contraste e incluso calcificación de ganglios basales.

Hay referencia¹⁸⁹ de mejoría clínica y radiológica en la encefalopatía con el tratamiento con zidovudina en perfusión continua, aunque con frecuencia, tan sólo de manera transitoria.

No son frecuentes las neoplasias en niños, ni las infecciones oportunistas del SNC a diferencia de lo que ocurre en adultos donde habitualmente representan reactivaciones. La afectación del SN periférico es menos conocida en el niño que en el adulto.

Enteropatías

La diarrea crónica y recurrente es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes en niños con infección VIH. Con frecuencia se aíslan patógenos habituales como *Salmonella* o *Campylobacter* que pueden producir bacteriemia. En otras ocasiones se trata de gérmenes oportunistas como CMV, Micobacterias atípicas que sobreviven en estadios de inmunosupresión avanzados. Pueden aislarse protozoos como *Cryptosporidium*, *Isospora Belli*, *Microsporidium* o *Giardia lamblia*. Con frecuencia no se aísla ningún patógeno, constituyendo la llamada enteropatía asociada a VIH¹⁹⁰.

Hepatopatía

Los niños con infección por VIH con frecuencia presentan hepatomegalia en el primer año de vida, acompañándose a menudo de aumento moderado y persistente de transaminasas. Según Tovo¹²² la hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía, parotiditis, enfermedades de la piel y enfermedades recurrentes del tracto respiratorio constituían el patrón de enfermedad más leve. Con frecuencia es secundaria a las múltiples infecciones que padecen estos pacientes, sobre todo CMV¹⁹¹, micobacterias atípicas, hepatitis C o también a la medicación recibida. A veces no consigue identificarse ningún patógeno, correspondiéndose histológicamente a una hepatitis crónica agresiva¹⁹². En otras ocasiones se presenta con infiltrado linfoplasmocitario y transformación de células gigantes. En algunas series la existencia de hepatopatía se ha asociado a mal pronóstico en cuanto a supervivencia del enfermo^{48,122}.

Nefropatía

La afectación renal en los niños con infección perinatal por VIH ocurre aproximadamente en un 8% de los casos¹⁹³. Habitualmente se detecta clínicamente por la aparición de proteinuria en estadios avanzados de la enfermedad. La mortalidad no se ve alterada por la nefropatía, puesto que ocurre en niños con infección avanzada y suelen fallecer por otras causas.

Manifestaciones cardiovasculares

En niños se han descrito alteraciones cardíacas entre el 27 y el 60% de los casos¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ y no siempre guardan relación con el grado de deterioro inmunológico aunque suelen aparecer en estadios avanzados de la enfermedad. En los pacientes afectos las manifestaciones clínicas encontradas han sido fundamentalmente insuficiencia cardíaca congestiva con cardiomegalia y cambios electrocardiográficos sugestivos de hipertrofia ventricular izquierda con evidencia ecocardiográfica de dilatación de las cuatro cámaras¹⁹⁵. Se han descrito arteriopatías¹⁹⁷, aneurismas, y, al igual que en adultos, la predisposición de los niños con infección VIH a desarrollar una miocarditis tóxica inducida por drogas de probable mecanismo inmunológico por depósito de inmunocomplejos.

Alteraciones hematológicas

La afectación hematológica es muy frecuente en los niños con infección por VIH, muchas de ellas resultado de las alteraciones inmunológicas, que hacen más frecuente en estos pacientes las alteraciones autoinmunes. Cabe destacar las trombocitopenias¹⁹⁸, en general periféricas, las anemias¹⁹⁹, en ocasiones con prueba de Coombs positiva; la leucopenia y las neutropenias²⁰⁰, y alteraciones de la coagulación²⁰¹, resultado de factores anticoagulantes circulantes²⁰². La trombocitopenia se cifra en un 13,33% de los casos de infección pediátrica²⁰³; según Tovo¹²² es, junto con la NIL una manifestación intermedia de la infección por el VIH.

Alteraciones dermatológicas

En adultos es frecuente la aparición de un exantema generalizado en el momento de la primoinfección. En niños se piensa que puede existir, en algunos casos, un cuadro mononucleosis-*like* en los primeros seis meses, como forma de primoinfección, aunque el exantema como tal no ha sido descrito asociado a este síndrome²⁰⁴. Es frecuente la dermatitis seborreica que puede evolucionar a eritrodermia generalizada, y está descrita la hipersensibilidad al TMP-SMX en un 15-30% de los enfermos²⁰⁵. Aunque las manifestaciones cutáneas son muy comunes en pacientes con infección VIH, ocurren más frecuentemente cuanto mayor es el deterioro inmunológico.

Manifestaciones endocrinas

La mayoría de los niños con infección por VIH tienen retraso en el crecimiento que parece ser debido fundamentalmente a factores posnatales. Aunque en estudios iniciales no se observó al nacimiento diferencia en el peso entre los niños infectados y no infectados¹²⁴ se ha demostrado una diferencia franca en el crecimiento en el primer año de vida¹²² más importante en aquellos niños con un mayor deterioro inmunológico e infecciones oportunistas. La causa de este retraso no está clara y más bien parece multifactorial.

Neoplasias

A diferencia de los adultos, la aparición de neoplasias ha sido poco comunicada en niños con infección por VIH. No obstante, la incidencia de procesos malignos puede incrementarse a medida que aumenta el número de niños infectados y que la esperanza de vida sea más prolongada. Se ha descrito sarcoma de Kaposi en el 1% de los casos de SIDA infantil comunicados a los CDC. Los niños con sarcoma de Kaposi no suelen tener las lesiones cutáneas típicas agresivas de los adultos¹⁰¹, presentando ocasionalmente la forma linfadenopática diseminada del sarcoma pudiéndose diagnosticar tan solo en la autopsia²⁰⁶.

Los linfomas también son raros en niños, aunque se han descrito linfomas no Hodgkin del SNC, linfomas de Hodgkin, linfoma de Burkitt¹⁹⁹ y un trastorno linfoproliferativo generalizado que podría estar relacionado con el desarrollo de linfomas en fases posteriores de la enfermedad²⁰⁷.

Marcadores biológicos de progresión de la enfermedad

La mayoría de los niños con infección por el VIH acaban por desarrollar signos y síntomas del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. La identificación de los marcadores de evolución de la enfermedad es fundamental tanto para diseñar ensayos clínicos con fármacos antirretrovirales como para ayudar en la toma de decisiones sobre el momento idóneo y el tipo de actuación terapéutica a realizar en cada paciente²⁰⁸.

El marcador biológico de estado y evolución de la enfermedad más útil es la **cifra de linfocitos CD4**^{111,209,210}. Existen diversos factores que dificultan su interpretación, como son variaciones circadianas, influencia de infecciones intercurrentes y diferencias en las determinaciones entre laboratorios. Recientemente se han reconocido los valores absolutos y relativos de linfocitos CD4 indicativos de inmunodeficiencia moderada y grave en niños de distintas edades (tabla X. Anexo de tablas).

Los recuentos de CD4 que indican una situación de inmunodeficiencia moderada establecen la conveniencia de iniciar el tratamiento antirretroviral, mientras que los valores interpretados como de inmunodeficiencia severa constituyen criterio para instaurar profilaxis frente a *P. carinii*.

Otros parámetros inmunológicos que se han relacionado con progresión de la enfermedad pero que aún no están bien estudiados o cuyos resultados son poco concluyentes son:

- Reducción de la **cifra de IgG** a valores normales tras haber estado elevada. La hipogammaglobulinemia, aunque poco frecuente, suele asociarse a mala evolución (tabla XI. Anexo de tablas).

- Pérdida de **anticuerpos frente a la proteína del core p 24**.

- Disminución de las **respuestas linfoproliferativas in vitro** a mitógenos y antígenos²¹¹.

- Se ha intentado correlacionar la **cantidad de virus** en las células mononucleares de sangre periférica y plasma con la etapa evolutiva de la enfermedad.

- Las **propiedades biológicas de las cepas infectantes** tienen influencia en el pronóstico; los VIH son muy heterogéneos in vitro respecto a su patrón de replicación, su capacidad de inducir la formación de sincitio y su tropismo celular. Las cepas aisladas en personas asintomáticas suelen tener una replicación lenta en los cultivos y son monocitotrópicas. Las cepas de pacientes con SIDA muestran replicación rápida, capacidad de inducir la formación de sincitio y citotropismo amplio. Se ha comprobado que el patrón de replicación in vitro sobre células mononucleares está relacionado con la carga viral in vivo.

- La **cuantificación del antígeno p24** como medición de la carga y la replicación vírica se ha relacionado parcialmente con el desarrollo de síntomas y signos de SIDA; el antígeno p 24 se encuentra aumentado en los primeros días de la infección por VIH, para posteriormente descender hasta concentraciones prácticamente indetectables durante el periodo de infección silente. En etapas avanzadas de la infección vuelve a elevarse, de forma que cuando se detecta -sobre todo a concentraciones altas- constituye un importante marcador de progresión de la enfermedad del SIDA²¹². La presencia de antígeno p 24 en el líquido cefalorraquídeo guarda una estrecha asociación con la aparición de encefalopatía progresiva.

A medida que el antígeno p 24 se eleva en sangre puede observarse un descenso paralelo de los anticuerpos frente a dicho antígeno. Este hecho es también un buen predictor de evolución hacia el SIDA y suele asociarse a un descenso de los linfocitos CD4.

- La **Beta-2 microglobulina**, polipéptido que se encuentra en la superficie de las células nucleadas (membrana celular de los linfocitos T, monocitos y macrófagos) y forma las cadenas

ligeras del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) de clase I, aumenta su concentración al producirse un incremento del recambio celular, en especial del sistema linfopoyético, por lo que asciende al progresar la infección por VIH y destruirse mayor cantidad de linfocitos²¹³.

- La **neopterina**, sustancia producida por los monocitos y macrófagos humanos en respuesta a la activación por el interferón gamma que mide la activación de mecanismos inmunes mediados por células, aumenta su concentración en orina en algunos pacientes al progresar la enfermedad.

- El **factor de necrosis tumoral (TNF)** es una citocina producida y liberada por determinados macrófagos y linfocitos que juega un importante papel en la respuesta inflamatoria. Estudios preliminares han puesto de manifiesto elevaciones del TNF en el suero de pacientes con SIDA y existen indicios de que pudiera ser un marcador precoz de afectación del SNC en niños con infección por VIH²¹⁴.

El marcador biológico ideal debe satisfacer la definición de "sustituto de las manifestaciones clínicas". Las variaciones en los valores del marcador a lo largo del tiempo se deben relacionar estrechamente con el riesgo de progresión clínica y cualquier efecto del tratamiento sobre la evolución clínica ha de ser explicado y previsto por sus efectos en el marcador. En el momento actual, los marcadores de función inmune, tanto directos como indirectos, parecen ser excelentes indicadores pronósticos y son prometedores como indicadores de la eficacia terapéutica²¹⁵⁻²¹⁹.

1.6. TRATAMIENTO DEL NIÑO CON INFECCION POR EL VIH

El tratamiento que se dispone para la infección VIH en el niño, si bien no erradica totalmente la infección sí puede proporcionar una mejor calidad de vida y mayor supervivencia. El inicio temprano de los tratamientos actuales por el avance en las técnicas de diagnóstico precoz es probablemente el factor que más ha influido en aumentar la supervivencia de los niños afectados²²⁰. Hoy por hoy las bases del tratamiento en los niños infectados por VIH incluyen:

- Medidas generales.
- Reconstitución de la función inmune.

- Tratamiento antirretroviral.
- Profilaxis primaria y secundaria.

Medidas generales

Incluiría el control nutricional de estos niños que suelen mantenerse por debajo de los percentiles de peso esperados. Se tendrán en cuenta las dietas hiperproteicas hipercalóricas y/o suplementos nutricionales y en ciertas situaciones clínicas (vómitos, diarrea, insuficiencia pancreática, malabsorción, infecciones oportunistas y procesos febriles) considerar la alimentación parenteral.

Otro aspecto del cuidado general es el control de las infecciones intercurrentes. Ya que se consideran inmunodeprimidos y son frecuentes en ellos los cuadros febriles recidivantes se profundizará el estudio de todo síndrome febril con afectación del estado general, solicitándose: cultivos bacterianos de los líquidos orgánicos, serologías virales, coprocultivos y exámen de parásitos en heces, antígenos bacterianos en sangre, LCR y orina, frotis (ótico, conjuntival, de secreciones, etc.), bioquímica hepática y sedimento de orina así como radiografía de torax y senos paranasales. Inicialmente, hasta la identificación del germen el tratamiento antibiótico será parenteral y bactericida de amplio espectro, de elección cefalosporinas de tercera generación asociadas o no a aminoglucósidos. En los pacientes portadores de catéteres, la vancomicina es el antibiótico de elección.

Reconstitución de la función inmune

Las alteraciones de la inmunidad humoral aparecen en el niño antes que las de la inmunidad celular¹⁸⁹. Los primeros fallos inmunológicos que se detectan son una alteración de la respuesta linfocitaria a mitógenos y una hipergammaglobulinemia como consecuencia de la activación policlonal de los linfocitos B²²¹. Estas alteraciones condicionan que el niño con infección por VIH se comporte muchas veces como un paciente hipogammaglobulinémico con infecciones bacterianas frecuentes, especialmente por gérmenes encapsulados^{222,223}. En base a estos datos una de las armas terapéuticas consiste en la administración de gammaglobulina intravenosa.

La indicación de la gammaglobulina ha sido muy discutida; sería en niños infectados menores del año de edad y en aquellos mayores de un año que presentan infecciones bacterianas de repetición, en especial en los menos inmunodeprimidos ($CD4 > 200/mm^3$). La dosis estaría comprendida entre 250-400 mg/Kg de peso cada 3-4 semanas.

El mecanismo de este efecto inmunomodulador de las gammaglobulinas intravenosas es desconocido. Es sabido que la activación de los linfocitos CD4 por estímulos antigénicos conducen a una mayor replicación del VIH y secundariamente a una mayor destrucción linfocitaria; el efecto beneficioso de las inmunoglobulinas podría estar mediado por el bloqueo de algunos agentes infecciosos antes de que pudiesen activar a los linfocitos T cooperadores²²⁴. Algunos trabajos demuestran una disminución de los cuadros séptico-bacteriémicos^{225,226} y mejoría de parámetros inmunológicos²²⁷ con incremento del número de linfocitos CD4, y del cociente CD4/CD8, aumento de las respuestas proliferativas a PHA y PW y disminución de la activación policlonal de los linfocitos B. También disminuyen los inmunocomplejos circulantes y se recupera la función supresora.

Más recientes y en fase de experimentación, son los estudios sobre el empleo de interleuquina-2 que in vitro induce la proliferación y diferenciación de las célula mononucleares periféricas de pacientes infectados por el VIH^{228,229}.

Tratamiento antirretroviral

Los niños con infección por VIH representan un pequeño porcentaje (2-3%) de todos los pacientes infectados. Esto ha condicionado que los protocolos terapéuticos infantiles estén mucho menos desarrollados que los de los adultos y que no existan en la actualidad estudios comparativos que permitan determinar la eficacia de los distintos tratamientos. El fármaco de elección en el tratamiento antirretroviral en la infancia es también la zidovudina (ZDV) ó 3-azido-2',3'dideoximidina (AZT).

Basandose en los efectos beneficiosos de la ZDV en adultos²³⁰, en Octubre de 1986, un mes despues de concluir el primer estudio controlado con placebo en adultos, se iniciaron los primeros estudios de tratamiento de ZDV en niños¹⁸⁹. Los primeros estudios farmacocinéticos en niños se realizaron administrando AZT en perfusión intravenosa continua¹⁸⁹. Los resultados fueron satisfactorios pero se hizo evidente que esta forma de

administración no se podía perpetuar. Su buena absorción oral dió lugar al desarrollo de nuevos estudios con distintas dosis de ZDV, encontrando que las dosis de 600-720 mg/m²/día se situaban en el intervalo de mayor confianza²³¹. Se ha establecido también la eficacia de la droga administrada a intervalos de 12 horas.

En casi todos los casos se constata una mejoría evidente de la calidad de vida, apetito, desarrollo ponderoestatural²³² y reducción de adenopatías y visceromegalias durante los primeros 6-8 meses de tratamiento, con estabilización o deterioro posterior²³³. La terapia antiviral con AZT parece prometedora en la prevención de infección o a frenar la progresión de la enfermedad en niños infectados con VIH²³⁴. Clínicamente se observa disminución en el número de infecciones bacterianas, no pudiendo obtener datos concluyentes acerca de las infecciones oportunistas por no existir grupos controles²³⁵. La mejoría clínica más evidente es la de la afectación del SNC, encontrándose los mejores resultados en casos de encefalopatía progresiva. En algún caso la progresión de los desórdenes neurológicos se frena con AZT²³⁴. Son importantes los ensayos clínicos encaminados a reducir el riesgo de transmisión madre-hijo²³⁶⁻²⁴².

La ddI (Dideoxinosina) es un desoxinucleósido con actividad antirretroviral cuyo mecanismo de acción es inhibir la replicación del VIH, actuando a nivel de la transcriptasa inversa²⁴³. A diferencia de la ZDV el ddI no presenta toxicidad hematológica e incluso parece mejorar las cifras de leucocitos y hematíes. Se administra en caso de intolerancia a la AZT o falta de respuesta demostrada a la misma.

Vacunación del niño con infección VIH

La vacunación es un pilar fundamental en una enfermedad en que la mayor morbimortalidad está causada por las infecciones. Al plantearse la inmunización de los niños con infección sintomática surge inmediatamente la preocupación por los posibles efectos secundarios graves. Se ha sugerido que los antígenos vacunales, mediante el estímulo y activación de los linfocitos CD4, podrían activar secundariamente la replicación viral. Además las vacunas constituidas por gérmenes vivos pueden producir enfermedades graves en sujetos inmunodeprimidos, por lo que, en principio, estarían contraindicadas, sin embargo, varios estudios retrospectivos y prospectivos²⁴⁴ han demostrado que la administración de vacunas

de gérmenes vivos (Triple vírica, antipoliomielítica oral y BCG) a niños con infección asintomática o sintomática no produce complicaciones graves ni acelera el curso de la enfermedad.

Es importante no retrasar innecesariamente la administración de las vacunas ya que el deterioro inmunológico progresivo puede originar una pérdida de la eficacia inmunógena de las mismas. De hecho se ha demostrado que los niños con infección sintomática por VIH producen menores títulos de anticuerpos frente a toxoides y vacunas de virus vivos que los niños normales, siendo la respuesta tanto menor cuanto más avanzada está la enfermedad. El estado de inmunosupresión no ha de ser obstáculo para la vacunación ya que la respuesta puede ser adecuada incluso en niños con SIDA²⁴⁵. Actualmente se aconseja que en estos niños se siga el mismo calendario vacunal que en el resto de la población, siempre que su estado clínico no contraindique la administración de la vacuna.

Profilaxis de la infección por *Pneumocystis carinii*

La posibilidad de infección por *P. carinii* aumenta a medida que disminuye el recuento de linfocitos CD4. Por esta razón se recomienda profilaxis con TMP-SMX en todos los niños con infección por VIH cuyo recuento de linfocitos sea inferior a 200/mm³ y en todos los niños menores de dos años con recuento de CD4 inferior a 300/mm³.

Dado que la recaída de los niños con neumonía por *P. carinii* es muy frecuente tras el cese del tratamiento, la profilaxis continua con TMP-SMX es obligada^{246,247}. Las pautas y dosis profilácticas no está bien determinadas pero la administración de TMP-SMX tres días por semana parece eficaz y bien tolerado. La pentamidina en aerosol sólo se administrará en los mayores de 5 años y con broncodilatador previo para evitar el broncoespasmo.

La dosis de TMP-SMX es de 5mg/Kg/día cada 12 horas, 3 días en semana (Pentamidina: 4 mg/Kg/día intravenoso, mensual).

Profilaxis de las infecciones micóticas

Las infecciones micóticas son frecuentes en los niños con infección por VIH. Debe realizarse profilaxis en todos aquellos niños que presenten candidiasis mucocutáneas recidivantes. Cuando sea preciso mantener una antibioterapia de amplio espectro, se efectuará

también profilaxis de las infecciones micóticas (candidiasis oral y del área del pañal). Se utilizará miconazol o nistatina tópicos, y en los casos en que no resulten efectivos, ketoconazol (5mg/Kg/día) o fluconazol (3mg/Kg/día).

2. MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLOGICAS DE LA INFECCION POR EL VIH.

Con frecuencia, los niños infectados por el VIH son remitidos al especialista en otorrinolaringología con cuadros óticos, sinusales, parotídeos, catarrales y otras manifestaciones ORL pediátricas comunes. Estas afecciones se presentan a menudo antes de que ocurran las infecciones por gérmenes oportunistas inusuales o de que las condiciones pulmonares o neurológicas desencadenen el diagnóstico de SIDA, y es aquí, en esta fase, en la que habitualmente son valorados por el otorrinolaringólogo.

Las enfermedades de cabeza y cuello que se asocian al SIDA pueden ser la manifestación inicial del mismo o formar parte de una afectación sistémica del avance de la infección por el VIH.

La cabeza y el cuello representan un microcosmos del cuerpo entero en lo que respecta a las manifestaciones del SIDA²⁴⁸. Cada proceso patológico concebible en asociación al SIDA puede encontrarse en varias localizaciones de cabeza y cuello, además de procesos patológicos relacionados con el SIDA que son únicos en la localización cérvicocraneal.

Como ocurre en otras inmunosupresiones, también serán remitidos a consulta de ORL cuando la severidad de las manifestaciones otorrinolaringológicas precisen la práctica de broncoscopias, drenajes sinusales, timpanocentesis u otros procedimientos quirúrgicos. En las series de pacientes adultos VIH positivos aproximadamente un 40% presentaban inicialmente patología a nivel de cabeza y cuello²⁴⁹. En niños esta incidencia es probablemente similar o mayor, por las adenopatías, los crecimientos parotídeos inexplicables y por las infecciones bacterianas de repetición; estas últimas son el síndrome VIH-relacionado más frecuente. Las neumonías recurrentes, las otitis medias y otras infecciones comunes en la población pediátrica son habituales en los niños VIH positivos. En la mayoría de las ocasiones los

patógenos habituales causan estas infecciones y suelen mejorar o resolverse con los tratamientos habituales²⁵⁰. Por otra parte, las anomalías inmunológicas asociadas con la infección por VIH contribuyen a aumentar la frecuencia y severidad de las infecciones otorrinolaringológicas ya de por sí comunes en la población pediátrica no infecta y producir manifestaciones atípicas y pobre respuesta a las terapias convencionales. En esta situación en que afecciones habituales cursarán con síntomas inusuales o respuesta anormal al tratamiento debe hacer sospechar y por tanto descartar la posibilidad de una infección por VIH, más aún si se asocian otros signos clínicos relacionados con la misma o se encuentra incluidos en la población de riesgo²⁵¹.

Se estima que un 40 a 70% de los sujetos con SIDA muestran signos o síntomas en la región cefalocervical²⁵²⁻²⁵⁴ y a la vista de las nuevas valoraciones dicha frecuencia aumenta a cifras cercanas al 100% durante el curso de la enfermedad²⁵⁵.

2.2 MANIFESTACIONES OTOLÓGICAS

2.2.1. Oído externo

La otitis externa surge en el sujeto con SIDA pero no representa una manifestación directa de la infección por el virus. La incidencia de la otitis externa bacteriana no aumenta significativamente en la población de pacientes infectados por VIH²⁴⁹. Esta forma de otitis mejora con las medidas terapéuticas corrientes y muestra resolución rápida^{256,257}.

En el paciente inmunodeprimido la otitis externa puede evolucionar a otitis externa maligna o a osteomielitis de base de craneo. El germen involucrado es la *Pseudomona aeruginosa*. Aunque se ha comunicado algún caso, en concreto de un niño SIDA con otitis externa maligna²⁵⁸, en términos globales la incidencia de otitis externa que evoluciona hasta transformarse en osteomielitis bacteriana o micótica de base de cráneo, al parecer, no aumenta en personas con SIDA²⁵⁵. Se han descrito²⁵² en individuos VIH positivos micosis resistentes en el conducto auditivo externo (CAE) que precisan tratamiento antimicótico intenso y sistémico.

El sarcoma de Kaposi, afectación neoplásica frecuente en los adultos con SIDA se ha descrito afectando al CAE, membrana del tímpano y oído medio²⁴⁹; no hay datos referentes a población pediátrica. En raras ocasiones las formaciones tumorales relacionadas con el SIDA

afectan al oído externo, y se ha señalado un caso de linfoma no Hodgkin del lóbulo de la oreja²⁵⁹.

2.2.2. Oído medio

La otitis media es una de las afecciones más comúnmente diagnosticadas en los niños. La patogénesis de la otitis media se atribuye a disfunción de la trompa de Eustaquio²⁶⁰. Las anomalías en la inmunidad local o sistémica son factores predisponentes para el desarrollo de enfermedades recurrentes²⁶¹. Precisamente la obstrucción de la trompa de Eustaquio por una hipertrofia del tejido linfoide nasofaríngeo²⁵² o por formaciones tumorales nasofaríngeas como el sarcoma de Kaposi²⁶² y las anomalías inmunológicas en especial la respuesta humoral, puede conducir a un incremento en la frecuencia de otitis media y a una pobre respuesta a la terapia antimicrobiana en los pacientes infectados por el VIH²⁵¹.

La mayoría de las revisiones de manifestaciones clínicas pediátricas del VIH reflejan la frecuencia de otitis media^{65,251,263} aunque no hay datos concluyentes sobre una diferenciación significativa de la población general^{249,253}. Así, si el pico de prevalencia en la población infantil sana se encuentra entre los 6 y 36 meses, disminuyendo la frecuencia significativamente tras los 6 años de edad²⁶⁰, de la misma forma parece apreciarse en las series de niños infectos por VIH^{263,264}.

La otitis media crónica y recurrente parece ocurrir con una frecuencia estimada entre el 7% y el 19% respectivamente en los niños sintomáticos VIH positivos²⁶⁵. No hay datos contrastados en los niños VIH positivos asintomáticos, ni con la población general²⁵⁰, y según Brady, su presencia no parece tener significado pronóstico en los niños infectados por el VIH²⁵¹.

La otitis media aguda simple o múltiple no es específica del VIH y no debería considerarse manifestación de la infección por VIH²⁵¹. En la población adulta o bien no se objetivan diferencias^{249,261} o se describe que la otitis media es a menudo problemática en adultos infectados pero no refieren su frecuencia relativa^{249,257,266}.

El *Streptococcus pneumoniae*, el *Haemophilus influenzae*, el *Streptococcus B-hemolítico* y la *Branhamella catarrhalis* son los agentes patógenos más frecuentemente identificados en los cuadros de otitis media aguda en niños^{170,260}. Basándonos en el hecho de la similar respuesta

clínica de los niños VIH positivos a las terapias convencionales, estos agentes son probablemente los responsables de sus cuadros óticos²⁵¹. Agentes poco frecuentes como *Pneumocystis carinii*, *Pseudomona aeruginosa* y *Cándida albicans* son raramente documentados en adultos VIH positivos^{263,267}. En las otitis medias crónicas además de los reseñados en otitis medias agudas se incluyen *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, enterococos Gram negativos y anaerobios^{268,269}, cambio atribuido a la resistencia a los múltiples tratamientos antibióticos. En los niños VIH positivos el panorama microbiológico no cambia significativamente aunque, en ellos, una resistencia a la evolución favorable con terapia adecuada debe desviar la atención hacia la posibilidad de otros gérmenes poco habituales u oportunistas^{251,253}.

Las manifestaciones clínicas son comunes para todos: frecuentemente tras un cuadro de rinorrea y tos presentan fiebre, irritabilidad, otalgia, hipoacusia, y con frecuencia decaimiento y pérdida de apetito. Cualquier niño con fiebre sola o con síntomas compatibles con otitis media debe ser explorado otoscópicamente. Una membrana hiperémica, mate y protuida es patognomónica de otitis media aguda; una membrana deslustrada, retraída, con o sin niveles hidroaéreos o burbujas es compatible con otitis media crónica con efusión²⁶⁰.

La timpanocentesis debería realizarse selectivamente tanto en huéspedes inmunodeprimidos como inmunocompetentes para resolver problemas de diagnóstico y tratamiento. Realizada con las condiciones adecuadas es el medio más eficaz para el control del agente etiológico²³⁴. En el niño VIH positivo estaría indicada si presentara afectación clínica importante y hubiera desarrollado otitis media mientras se le administra tratamiento antibiótico, si persiste con ella tras tres días de tratamiento antibiótico, si se sospechara clínicamente de un patógeno oportunista como coincidencia con neumonía por *Pneumocystis carinii* (Kohan²⁵⁷ describe un caso en adultos) o sepsis por *Cándida*, si presenta una otitis media crónica con efusión que no responde a las terapias convencionales o si desarrolla una complicación supurativa (mastoiditis, absceso cerebral o empiema subdural)²⁵¹ con unos criterios similares a los descritos por Bluestone²⁶⁰ para la población pediátrica general. En la práctica, dado que puede considerarse predecible la microbiología de la OMA en un caso usual de niño infectado por el VIH, la timpanocentesis debería generalmente ser reservada para

los niños severamente sintomáticos (P2, B3, C) con episodios múltiples, recurrentes o problemáticos de otitis media^{250,270}.

El tratamiento empírico inicial para la otitis media aguda no difiere del empleado en niños inmunocompetentes (amoxicilina como primera elección, o, en su caso, eritromicina, amoxicilina más ácido clavulánico, cefaclor y TMP-SMX para salvar las resistencias de *Haemophilus influenzae* y *Branhamella catarralis*) durante un periodo mínimo de diez días, a las dosis terapéuticas habituales. En caso de mal estado puede emplearse ceftriaxona intramuscular (o cefotaxima intravenosa si precisa ingreso hospitalario) para alcanzar rápidos niveles terapéuticos. Si se asocia otorrea se añadirá antibioterapia local²⁵⁰. La persistencia de efusión en oído medio tras diez días de tratamiento antibiótico es común^{271,272}; en estos casos se efectúa un segundo ciclo de antibióticos activo contra B-lactamasas producidas por *H. influenzae* o *B. Catarralis*. Se puede realizar terapia adyuvante con lavados nasales con suero fisiológico seguidos de vasoconstrictores nasales, antihistamínicos orales y aerosolterapia que incluya antibiótico, mucolítico, vasoconstrictor y corticoides²⁷³.

Para niños con otitis media recurrente (más de tres episodios en seis meses) el tratamiento antibiótico de cada episodio suele ser satisfactorio. Para la mayoría de los niños con otitis media recurrente o crónica (efusión persistente al menos tres meses) la profilaxis antibiótica es efectiva en la prevención de la enfermedad²⁷⁴. La antibioterapia puede administrarse durante las infecciones del tracto respiratorio superior o durante los periodos de alto índice de viriasis respiratoria. También se aboga por la infusión regular de inmunoglobulinas intravenosas cuando comienzan estos cuadros sintomáticos^{171,227,275}. Según Chow²³⁴ los casos de SIDA pediátrico con OM recurrente deben ser tratados agresivamente para prevenir potencialmente complicaciones fatales.

La miringotomía con inserción de tubo de drenaje se ha recomendado en aquellas otitis medias crónicas o recurrentes en las que ha fracasado la terapia médica. Mejora de inmediato la audición y con ella el lenguaje y desarrollo²⁷⁶. Los efectos adversos como extrusión, timpanosclerosis, drenaje prolongado, otitis media recurrente, infección del tubo y condiciones anestésicas limitan la aplicación sistemática de la misma. Se especula con las dudosas ventajas de los drenajes sobre la antibioterapia prolongada en la prevención de secuelas anatómicas y funcionales²⁷⁷.

Las complicaciones o secuelas de las otitis medias agudas y crónicas como mastoiditis, colesteatoma, petrositis, laberintitis, complicaciones supurativas intracraneales, timpanosclerosis e hipoacusia no ocurren con más frecuencia en los niños VIH positivos que en la población pediátrica no infectada^{249,250,263}, por tanto, su evolución y manejo clínico no difiere del seguido para niños inmunocompetentes.

2.2.3. Oído interno. Manifestaciones otoneurológicas

Se ha estimado, con estudios en población adulta²⁷⁸⁻²⁸⁰ que la pérdida neurosensorial de la audición en individuos VIH positivos varía de 18.8% a 49%^{249,281,282}; se han descrito casos de hipoacusia brusca en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

En estudios realizados con PEAT²⁷⁹ las ondas mostraron una degradación importante. El SIDA se acompaña de una latencia de ondas I normal y la latencia de ondas V notablemente prolongada, con aumento consiguiente de las interlatencias I-V. Asemejaría la respuesta a las afecciones de tallo encefálico de enfermedades desmielinizantes y pudiera deberse a la mielopatía descrita en el SIDA. No se hace referencia al sitio de lesión que ocasionaría la pérdida auditiva en el SIDA pero podría incluir la cóclea, el sistema nervioso central o ambos. Los pacientes VIH positivos sin datos clínicos de SIDA tendrían patrones menos anormales²⁵². También se especula con que sea por efecto yatrogénico frente a la patología infecciosa o neoplásica o por efecto directo del virus en el SNC; piensese en agentes antimicóticos como anfotericina B, antineoplásicos como vincristina o cisplatino, inmunomoduladores como isoprinosina, radiación o antibióticos aminoglucósidos y azidotimidina, que se han vinculado con déficits auditivos²⁸³.

Puede involucrarse a gérmenes oportunistas que afectan al SNC como el *Cryptococcus neoformans*^{284,285} que asocia a su infección una pérdida auditiva repentina o progresiva en el 27% de los enfermos. La sífilis suele ser grave en el individuo infectado por VIH; tras la infección primaria pueden surgir con ritmo acelerado otosífilis y neurosífilis^{286,287}; la otosífilis puede aparecer en cualquier fase de la infección por VIH y el diagnóstico es reforzado por la anamnesis sugerente, pérdida neurosensorial uni o bilateral en bajas frecuencias e hidropesía laberíntica.

La audición puede afectarse con infecciones del SNC por CMV, virus del herpes simple y del herpes varicela zóster²⁸⁸ o papovavirus que desencadenan leucoencefalopatía multifocal progresiva^{289,290}.

Las neoplasias primarias y metástasis en el SNC también pueden explicar la pérdida de audición; la mayoría corresponden al linfoma primario del SNC y al linfoma generalizado. Producen encefalopatía o meningitis neoplásicas seguidas de neuropatías de múltiples pares craneales²⁸⁵. Las metástasis del sarcoma de Kaposi son menos comunes que el linfoma.

Accidentalmente en sujetos VIH positivos y con SIDA se han encontrado neuromas acústicos²⁵⁵. Los primeros síntomas, pérdida neurosensorial unilateral de la audición, tinnitus y trastornos del equilibrio, y el tamaño de los tumores son similares a los observados en la población inmunocompetente.

Se ha sugerido que la infección directa del SNC por el VIH es una causa posible de pérdidas auditivas de origen central, fenómenos relacionados con la encefalopatía y el complejo de demencia por SIDA^{291,292}.

Hart²⁹³ describe un caso de afectación vertiginosa con confirmación electronistagmográfica en un paciente que con posterioridad realizó una encefalopatía por SIDA. Aunque no se ha hallado su frecuencia real, quizás es común en encefalitis subagudas o en el complejo de demencia por SIDA. Puede ser el efecto adverso de fármacos que se utilizan para combatir la infección por el VIH o infecciones oportunistas concomitantes (aciclovir, aminoglucósidos, anfotericina B, azidotimidina, flucitocina, pentamidina, perimetamina, TMP-SMX) o secundaria a neoplasia del SNC²⁸⁹; es probable que se identifiquen con frecuencia menor que la real vértigos y alteraciones del equilibrio en la población con SIDA.

Se han publicado casos de parálisis facial en individuos con SIDA afectados de linfomas y otros tumores del SNC, infecciones bacterianas, virales y parasitarias del SNC, herpes varicela zóster ótico, polineuropatías inflamatorias del SIDA como la polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria o la mononeuritis múltiple, leucoencefalopatía multifocal progresiva y encefalopatía del SIDA²⁹⁴⁻²⁹⁷.

La parálisis facial puede ser consecuencia de la infección directa del nervio facial o de su ganglio geniculado por el VIH aunque puede sospecharse la afección por otros virus²⁹⁴. La prevalencia de parálisis del nervio facial en pacientes con infección por VIH parece ser mayor

que la observada en la población general²⁹⁴ desde un 4,1% (Schielke 1989) a un 7,2% aportado por Sooy²⁵⁵ tras una revisión de 640 individuos con SIDA y afectación neurológica. La toxoplasmosis fue en ellos la alteración concomitante más frecuente del SNC.

El diagnóstico más común en la parálisis del VII par asociada a la infección por VIH es la parálisis idiopática o de Bell, en la que no se detecta causa alguna del trastorno después de una exploración minuciosa, como ocurre en la población general, con una incidencia de 15 a 40 casos por 100.000 personas²⁹⁵.

2.3. MANIFESTACIONES RINOSINUSALES

Una de las manifestaciones iniciales más comunes del SIDA son las alteraciones en vías nasales y senos paranasales. No se conoce con exactitud el porcentaje de pacientes con síntomas localizados específicamente en ellas, pero los estudios prospectivos de individuos infectados por el VIH señalan una prevalencia del 30 al 68% de sinusitis²⁹⁶⁻²⁹⁸ que incluye sinusitis aguda, aguda recurrente y sinusitis crónica con engrosamiento de la mucosa²⁹⁹. Otros problemas rinosinuales descritos incluyen lesiones cutáneas, obstrucción de vías nasales, rinitis alérgica y crónica y neoplasias³⁰⁰.

2.3.1. Sinusitis

La sinusitis en los niños constituye un cuadro clínico complejo y controvertido que a menudo pasa desapercibido y queda sin tratamiento³⁰¹. La retención de secreciones en un seno puede ocurrir como resultado de la interferencia con la actividad ciliar de la mucosa que lo recubre o por obstrucción de los ostium de drenaje. Esta última se produce por hiperemia, edema o hipersecreción de la mucosa nasal que rodea el orificio de drenaje durante infecciones del tracto respiratorio superior, síndromes de dismotilidad ciliar, traumatismos, cuerpos extraños, pólipos o reacciones alérgicas. El drenaje inadecuado del seno favorece las infecciones bacterianas secundarias en su interior, que a su vez aumenta cíclicamente el componente inflamatorio epitelial³⁰¹. Si el proceso inflamatorio sinusal persiste conduce a una sinusitis subaguda (2-3 meses) o crónica (> 3 meses).

Dado que hay una frecuente asociación de la sinusitis crónica con inmunodeficiencias humorales o celulares²⁵¹ en los niños VIH positivos hay un riesgo aumentado de sinusitis

crónica y recurrente, y aunque su frecuencia en estos niños no ha sido bien definida la experiencia sugiere que es una enfermedad relativamente común en niños VIH positivos³⁰².

Los patógenos responsables en la afección sinusal en niños VIH positivos parecen ser los mismos de la población general. Entre ellos se incluye *H. Influenzae*, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *S. aureus* grupo A y estreptococos^{301,302}. Como en otros pacientes inmunocomprometidos³⁰³, en los niños VIH positivos debe esperarse patógenos oportunistas e inusuales. Por ejemplo está descrita una sinusitis por *Legionella pneumófila* en adulto SIDA sin infecciones del tracto respiratorio inferior³⁰⁴ o los dos casos de sinusitis por *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) en dos niños VIH positivos con MAI diseminada referidos por Brady²⁵¹.

La rinorrea, dolor facial, cefalea, fiebre y congestión son síntomas habituales en adultos y escolares con sinusitis aguda. La manifestación sinusal en niños menores es más sutil; puede reducirse la sintomatología a fiebre y abundante drenaje nasal más o menos purulento. La fiebre puede no estar presente y sólo manifestarse en los más pequeños con cuadro agudo: la tos es frecuente y con más intensidad por la noche o primeras horas del día. La halitosis sin evidencia de sinusitis o caries dental puede coincidir en los niños afectos de sinusitis.

Igual que la sintomatología, la exploración clínica ayuda en casos de niños mayores pero raramente facilita el diagnóstico en los más pequeños³⁰¹. La descarga nasal mucopurulenta, el edema y el eritema de la mucosa y cornetes no es específico de la sinusitis; pueden encontrarse en las infecciones del tracto respiratorio superior y en las rinitis alérgicas.

El diagnóstico de sinusitis puede basarse en signos clínicos como tumefacción facial sobre áreas sinusales y descarga purulenta en meato durante un periodo mayor de 7 días. En el estudio radiográfico de chicos mayores con datos radiográficos como opacificación completa, niveles hidroaéreos o engrosamiento mucoso se puede hablar de enfermedad inflamatoria sinusal³⁰⁵. Con RNM y TC se puede llegar a un diagnóstico más exacto; sus indicaciones en pediatría no están claramente delimitadas.

Los cultivos bacterianos tomados de narina, vestíbulo nasal, nasofaringe y orofaringe no se correlacionan con los cultivos obtenidos de los aspirados sinusales³⁰¹. Se presenta mejor correlación de los obtenidos de meato medio. Las indicaciones de aspiración sinusal en niños VIH positivos incluirían la presencia de una complicación vital o intracraneal, la persistencia

de síntomas tras una terapia adecuada, la evidencia o sugerencias clínicas de una infección por patógeno oportunista o poco común o por cuadros de dolor severo.

Se recomienda terapia antimicrobiana dirigida a los patógenos comunes, como ampicilina, amoxicilina, amoxicilina con clavulánico, TMP-SMX y cefalosporinas de segunda generación. El fallo en la respuesta a amoxicilina sugiere la necesidad de administrar un antibiótico activo contra *S. aureus*, o *H. influenzae* ampicilín resistente; el TMP-SMX es ineficaz frente al *Streptococcus* del Grupo A. Se aconseja antibioterapia por un periodo mínimo de 3 a 4 semanas en niños VIH positivos. Si es crónica o recurrente se administrará durante 4 a 6 semanas. Se pueden asociar descongestionantes nasales, antihistamínicos, mucolíticos y aerosolterapia con antibióticos, mucolíticos, vasoconstrictores y, en controversia, corticoides. Sólo cuando falla el tratamiento médico se considerará la cirugía³⁰⁶.

Las complicaciones de la sinusitis que incluyen celulitis orbitaria, absceso epidural, absceso cerebral, meningitis, trombosis del seno lateral o cavernoso, osteomielitis osea adyacente, neuritis óptica y aneurisma carotídeo son poco comunes y no ocurren con mayor frecuencia que en la población pediátrica no infecta por el VIH.

2.3.2. Lesiones cutáneas

Los trastornos cutáneos que afectan la piel de la nariz o la cara suelen ser la manifestación inicial de la infección por VIH. Los tres trastornos cutáneos más frecuentes son el sarcoma de Kaposi, las infecciones herpéticas y una dermatitis similar a la seborreica.

En niños son escasas las referencias de sarcoma de Kaposi²³⁵ o de herpes varicela zóster de distribución trigeminal por reactivación del virus varicela-zóster consecuencia del deterioro de la inmunidad celular que acompaña a la infección progresiva por VIH y que genera dolor lacerante, disestesias y erupciones vesiculares en la distribución del dermatoma trigeminal. Si se ven²⁷⁹ úlceras herpéticas gigantes de nariz y cara, éstas se suelen iniciar en vestíbulo nasal. El aspecto clínico de esta infección por el herpes simple basta para hacer su diagnóstico; es mejor confirmar su identidad por un frotis de Tzank o con cultivo viral. El tratamiento con aciclovir suele acortar el curso de la infección en el caso de virus zóster-varicela y a veces es útil para evitar la neuralgia postherpética.

2.3.3. Obstrucción nasal

La obstrucción y congestión nasales son comunes en el curso de la infección por VIH. En este complejo sintomático deben diferenciarse cuadros heterogéneos que incluyen hipertrofia adenoidea, rinitis alérgica intensa, poliposis nasal, sinusitis y neoplasias que afectan las vías nasales, los senos paranasales o la nasofaringe, como (en adultos) el sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgkin.

Además de la anamnesis, que incluiría la valoración de obstrucción, rínoresaca y en su caso epistaxis, y de la exploración, se realiza en adultos con sintomatología sugerente de patología a este nivel, TC, RNM y obtención de biopsia de las tumoraciones o del tejido linfático aumentado o asimétrico de la nasofaringe que precisara descartar un linfoma.

En el conjunto de alteraciones inmunitarias hay una elevación de inmunoglobulinas. Un aumento de la IgE que podría producir sintomatología de rinitis alérgica. Se ha descrito un aumento de la incidencia de sintomatología alérgica en varones VIH positivos que pasa de un 41% a un 87% de incidencia tras la infección²⁹⁸. Algunos autores han corroborado este incremento^{106,307} mientras que otros no han confirmado la asociación³⁰⁸.

El tratamiento, aunque no se conoce la fisiopatología de este proceso, no difiere del empleado en los pacientes alérgicos (aerosolterapia, antihistamínicos como terfenadina y astemizol). No se recomienda inmunoterapia aunque se necesitan más estudios para el conocimiento de la anomalía subyacente y una mejor orientación del tratamiento.

2.4. MANIFESTACIONES ORALES

Desde el comienzo de la epidemia las lesiones orofaríngeas se han reconocido como habituales y como rasgos importantes de la infección por VIH^{2,309}. El espectro de lesiones es variado y puede ocurrir en cualquier momento de la infección, aunque dada su relación con las afecciones inmunes, su frecuencia y severidad aumenta con la progresión de la infección y se caracterizan por su severidad y pobre respuesta a la terapia convencional. La faringitis en los niños infectados por VIH coincide con la afección del tracto respiratorio superior, común en la población pediátrica, con frecuencia causada por *Streptococcus* del grupo A, adenovirus y VEB o extensión de las infecciones orales como la candidiasis o infección por Herpes simple.

Entre los agentes etiológicos más frecuentes implicados en las afecciones orales encontramos:

-Hongos: Cándida , Histoplasmosis, Geotricosis, Criptococosis.

-Bacterias: *Mycobacterium avium intracelulae*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, Actinomycosis y gingivo-periodontitis inespecíficas.

-Virus: Herpes simple, Epstein Barr, Varicela-zóster, Papilomavirus humano, Citomegalovirus.

-Misceláneas: Sarcoma Kaposi, linfoma no Hodgkin, úlceras aftosas recurrentes, xerostomía.

A. Candidiasis

La más común y frecuentemente la afección inicial entre los niños infectados por VIH es la candidiasis oral, que llega a hacerse casi general con la progresión de su inmunosupresión. La forma más fácilmente reconocible es la candidiasis pseudomembranosa. Otras manifestaciones clínicas son la candidiasis atrófica, frecuente en adolescentes, la queilitis angular y la candidiasis hiperplásica o leucoplaquia candidiásica, indistinguible de la leucoplaquia oral villosa²⁵¹.

El muguet o candidiasis pseudomembranosa se caracteriza por la presencia de placas o exudado blanco-amarillento sobre una mucosa eritematosa; al rasparlas aparece una superficie sanguinolenta. Su extensión puede variar desde unas placas aisladas a la afectación mucosa generalizada (lengua, mucosa genilabial, paladar y orofaringe). La extensión a la piel y labios puede ocurrir en niños pequeños que salivean. Es frecuente el malestar oral y la disminución de la ingesta. Si se asocia disfonía, estridor, disfagia y dolor retroesternal hay que pensar en la extensión al espacio retrofaringeo, laringe o esófago^{251,310}.

La forma atrófica se caracteriza por áreas eritematosas friables de preferencia en paladar blando y también, menos frecuente en paladar duro, mucosa oral y lengua. Dada la poca sintomatología que producen pasan fácilmente desapercibidas; tienen buena respuesta al tratamiento antifúngico, aunque si no se controlan pueden convertirse en esofagitis candidiásica.

La candidiasis leucoplásica o hiperplásica, indistinguible de la leucoplasia oral villosa, se constituye por placas blanquecinas sobre una mucosa normal que no puede retirarse por raspado. Pueden no causar sintomatología; se distingue de la leucoplaquia oral villosa por la presencia de *Cándida* en la preparación de hidróxido de potasio y por la respuesta a la terapia antifúngica. Tanto la forma pseudomembranosa como la eritematosa presentan unas proporciones similares de progresión al SIDA³⁰⁹.

La queilitis angular causada por *Cándida albicans* produce eritema y fisuras en las angulaciones de la boca. Puede verse sola o asociada a otras formas candidiásicas.

El tratamiento se realiza con Nistatina oral (2 a 5 ml, 4 a 6 veces al día) en lactantes y niños pequeños; en los mayores con nistatina, cotrimazol, ketoconazol y fluconazol. Debe seguirse el tratamiento durante 1 a 2 semanas tras la remisión clínica; si la recurrencia es la regla, se seguirá terapia profiláctica con nistatina, cotrimazol o ketoconazol.

B. Herpes simple

El Herpes simple crónico y recurrente se ha objetivado en un 5% de niños con SIDA¹⁵⁷. Produce lesiones vesiculares y ulcerativas en labios y en toda la superficie oral. Frecuentemente la afectación de los individuos VIH positivos es extensa, severa y prolongada¹⁴ a pesar de largas terapias intravenosas y tópicas con aciclovir. Se tratará con aciclovir oral o intravenoso según la severidad y posibilidad de ingesta oral³⁰⁹ y se continuará 7 a 10 días tras finalizar la sintomatología.

C. Leucoplaquia oral villosa (LOV)

Se caracteriza por lesiones blancas difícilmente extraíbles, con preferencia en la superficie lateral de la lengua^{311,312}. Aunque es una manifestación frecuente en adultos raramente es comunicada en población infantil.

La etiología de la LOV es desconocida, aunque se ha asociado con VEB, papilomavirus y otros herpesvirus³¹³. La biopsia puede estar indicada para su diagnóstico. El tratamiento consiste en altas dosis de aciclovir³¹⁴ que se continuará tras la mejora clínica.

La leucoplaquia oral villosa³¹² igual que el sarcoma de Kaposi²³⁵ son escasas y esporádicas en niños respecto a la población adulta.

D. Virus varicela zóster

Las lesiones orales suelen asociarse a una erupción cutánea generalizada. La afección oral del zóster resulta por afección trigeminal y produce lesiones limitadas a la cavidad oral y orofaringe produciendo molestias al tragar³⁰⁹. Si se produce afección trigeminal puede producir dolor en parte de la arcada dentaria que puede persistir a las 2 ó 3 semanas tras remitir las lesiones mucosas.

E. Enfermedad periodontal

La infección periodontal y las alteraciones en el desarrollo dentario son menos comunes en los niños VIH positivos que en adolescentes y adultos, que pueden presentar formas severas de gingivitis y enfermedad periodontal. Son infrecuentes en niños³⁰⁹. Las encías se tornan eritematosas, con necrosis de las puntas de las papilas interdetales a menudo con formación de ulceraciones. Con la progresión de la enfermedad se puede llegar a la pérdida de piezas dentarias. Se tratará con antisépticos (pavidona iodada, clorhexidina), ciclos de antibioterapia e higiene dental.

F. Ulceraciones

Además del herpesvirus, otras etiologías pueden producir ulceraciones orales en individuos infectos por VIH incluyendo úlceras aftosas recurrentes, *Criptococcus*, MAI, Histoplasmosis y *Escherichia coli* ³⁰⁹ y, salvo las aftas recurrentes suelen asociarse a infección sistémica por dichos gérmenes.

Las aftas orales pueden ser únicas o múltiples y medir de 1 a 10 mm. Se localizan en la mucosa oral no queratinizada y orofaríngea. Producen dolor, interfieren con el habla, en la deglución y pueden durar varias semanas.

Hay que diferenciar el Herpes virus de la lesión aftosa; si falla la anamnesis, las manifestaciones clínicas y el cultivo, se indica biopsia.

2.5. MANIFESTACIONES EN GLANDULAS SALIVARES

La afectación de la parótida y de las glándulas salivares se ha reconocido como un rasgo distintivo de la infección por VIH en niños desde las primeras descripciones de la enfermedad.

El crecimiento parotídeo se estima que ocurre en un 10 a 30% de los niños con infección VIH sintomática^{143,275}. Este proceso es diferente de la parotiditis aguda²⁵¹ que también son comunes en niños con SIDA, que suelen ser bilaterales, duran meses o años, remiten espontáneamente o recidivan tras aparente resolución. La amilasa sérica está a veces elevada y no se suele asociar a fiebre¹⁷². Las glándulas salivares están difusamente agrandadas y firmes sin evidencia de signos inflamatorios. Es un cuadro crónico, dura meses, y puede ser uni o bilateral. A menudo se asocia con neumonitis intersticial linfoide y linfadenopatía difusa; probablemente representa un estadio linfoproliferativo de la infección por VIH en niños. Algunos niños sufren xerostomía³⁰⁹; la función salivar es anormal y el flujo salivar reducido.

En la serie de niños VIH positivos con enfermedad pulmonar estudiada por Rubinstein¹¹⁵ todos los niños con neumonitis intersticial linfoide presentaban linfadenopatía generalizada y crecimiento de la parótida y de las glándulas salivares mientras que ningún niño con neumonía por *Pneumocystis carinii* presentaba afección de las parótidas ni de los nódulos linfoides.

El estudio histológico del crecimiento parotídeo demuestra infiltración linfoide como la que presenta el pulmón en la neumonitis intersticial linfoide¹¹⁵ y como en ella se especula con que sea causada por el VEB, el VIH o la interacción entre ambos ya que el genoma de ambos se ha aislado de los nódulos linfoides, pulmones y glándulas salivares (tejido linfoide)^{115,117}. Se diferencia esta afección de la parotiditis por no presentar el comienzo brusco de crecimiento, dolor, fiebre y malestar causada por los virus del sarampión, parainfluenza tipo 3, coxsackie e influenza tipo A; las parotiditis agudas supurativas están causadas a menudo por *Staphylococcus aureus*. Hay medicaciones que causan hipertrofia adenoidea como ioduros, fenilbutazona, tiouracilo, isoproterenol, bromuro, metales pesados, sulfisoxazol y fenotiacida.

Se ha descrito en adultos crecimiento parotídeo unilateral causado por linfoma o sarcoma de Kaposi, por lo que debería ser tenido en cuenta en la población pediátrica³¹⁵.

El cuadro de hipertrofia no precisa tratamiento aunque en alguno de los pacientes que han recibido tratamiento con zidovudina la parotiditis se resuelve en ocasiones sólo transitoriamente. Si no hay alteraciones sólo requerirá un seguimiento periódico; si crece unilateralmente, una inflamación brusca que no cede a la terapia antibiótica convencional o una masa de crecimiento rápido, se realizará toma de biopsia.

2.6. AFECTACION LINFOIDE

Se han detectado altos niveles de virus en los órganos linfoides de los individuos infectados por VIH⁸¹⁻⁸³. Los niveles de expresión del VIH en los tejidos linfoides son significativamente mayores que los observados en sangre periférica en todos los estadios de la enfermedad. En los tejidos linfoides, el mayor porcentaje del VIH no se encuentra dentro de los linfocitos infectados sino atrapado extracelularmente en el entramado de las células dendríticas foliculares⁸³. Dado que la infección de los linfocitos T CD4 por el VIH puede ocurrir dentro del tejido linfoide, los órganos linfoides pueden servir como el principal reservorio del VIH en el organismo⁹⁷.

Cabeza y cuello constituyen una región rica en tejido linfoide, de aquí que se manifieste en desórdenes linfoproliferativos relacionados con el SIDA que pueden representar la manifestación inicial de la infección por VIH o ser parte de un proceso latente y progresivo. La linfadenopatía puede considerarse un signo de infección por VIH en aquellos pacientes con riesgo.

En localizaciones extranodales como el anillo de Waldeyer y las glándulas salivares pueden encontrarse desórdenes linfoproliferativos tanto benignos como malignos.

2.6.1. Linfadenopatías cervicales

El crecimiento de los nódulos linfoides es común en niños y adultos con infección VIH sintomática habitualmente como parte de una linfadenopatía generalizada. En los niños infectados sintomáticos la linfadenopatía se estima con una frecuencia entre 75 a 90%¹⁵¹.

El amplio espectro de la afectación de los nódulo linfoides en individuos VIH positivos va desde la linfadenopatía persistente generalizada, también llamada síndrome linfadenopático, comunmente encontrado en pacientes con estadios iniciales de infección por VIH a la linfadenopatía generalizada encontrada en el complejo relacionado con el SIDA (adultos) y en el SIDA. Los hallazgos histopatológicos varían según la severidad de la enfermedad linfoproliferativa desde la hiperplasia folicular a la atrofia linfoide y al linfoma maligno. Los nódulos linfoides de los pacientes VIH positivos pueden albergar procesos patológicos no linfoides que incluyen infecciones oportunistas, sarcoma de Kaposi y carcinoma metastásico.

Los trabajos de Kaplan y Mather-Wagh^{316,317} estudiaron pacientes adultos infectados con linfadenopatía y documentaron progresión de LGP a SIDA en 29% de los pacientes en un periodo de 5 años de observación. La progresión a SIDA se incrementa a 50% en los pacientes con LGP que experimentaban los síntomas constitucionales como fatiga crónica, sudor nocturno, pérdida de peso y bajas cantidades de linfocitos T4. Además de éstos, otros estudios^{210,318} intentan definir si la presencia de linfadenopatías en el momento de presentación clínica incrementa el riesgo de progresión de LGP relacionada con el VIH a SIDA.

El estudio anatomopatológico de los nódulos linfoides refleja un cambio en los patrones histológicos que representa una continuidad en la progresión de la enfermedad linfoproliferativa²⁴⁸. Por otra parte, en personas que permanecen libres de enfermedad durante muchos años con infección por VIH detectada, la carga viral es baja, pero la replicación viral persiste. La arquitectura de los nódulos linfoides y la función inmune aparenta permanecer intacta, pero incluso durante el periodo de infección VIH clínicamente latente hay una replicación viral activa y cambios histológicos en el tejido linfoide⁸³.

La linfadenopatía es un signo temprano de la infección por el VIH y puede incluso estar presente al nacimiento en niños de madres VIH positiva o formar parte de un proceso latente y progresivo²⁴⁸. No es un hallazgo específico y es común en niños no infectados. De hecho la linfadenopatía sólo no es criterio de los CDC para infección VIH sintomática¹⁴⁹.

La forma más común de linfadenopatía vista en niños infectados por VIH es la asociada con la propia infección por VIH. Es difusa, con múltiples nódulos de 1 a 2 cm de diámetro mayor. Son duras, firmes, sin signos inflamatorios. La hepatoesplenomegalia suele estar presente y con frecuencia la parótida y glándulas salivares están también aumentadas de tamaño²⁵⁸.

El crecimiento nodular es crónico, puede durar meses o años. Según progresa la enfermedad, coincidiendo con la depleción del tejido linfoide, el tamaño de las adenopatías decrece. Histológicamente se refleja en la progresión de la hiperplasia folicular a la atrofia^{113,319}. Hay una depleción de linfocitos CD4 en los folículos y paracortex posiblemente causada por la infección de las células T4 por el VIH.

Por otra parte se ha descrito un verdadero desorden linfoproliferativo de pulmón, hígado, bazo y riñones como de los nódulos linfoides en los niños infectados^{113,119}. Ha sido llamado desorden linfoproliferativo policlonal polimórfico de células B en el SIDA pediátrico y puede representar un estadio intermedio entre la situación benigna y maligna posiblemente relacionado con la coinfección del VIH y el VEB. La historia natural de esta situación es poco conocida.

El diagnóstico diferencial de la linfadenopatía en los niños infectados por VIH incluye las infecciones oportunistas y neoplasias que se añaden a la situación de inmunodeficiencia de estos pacientes y que también pueden encontrarse en los niños no infectos (Tabla XII. Anexo tablas).

La linfadenopatía difusa crónica en los niños infectados por VIH no precisa una evaluación extensa especialmente cuando se asocia con otras evidencias de linfoproliferación como parotiditis, neumonitis intersticial linfoide y organomegalia. Se debe descartar la enfermedad tuberculosa (tests cutáneos tuberculínicos en los estadios iniciales, radiografía y estudio familiar). La punción-aspiración con aguja fina y la biopsia linfoide puede ser precisa para un diagnóstico definitivo en una linfadenopatía atípica, y además de los estudios histológicos rutinarios se deben efectuar cultivos y tinciones especiales para bacterias, hongos y micobacterias^{320,321}.

Aunque en la población general se indica una biopsia abierta ante una linfadenopatía generalizada, hay desacuerdo sobre la necesidad de biopsias rutinarias en pacientes VIH positivos: sólo un 3-15% de los pacientes a los que se han realizado biopsias han tenido lesiones importantes encubiertas (Sarcoma de Kaposi, linfoma, micobacterias)³²². Los argumentos contra biopsias rutinarias descansan en dos observaciones: por una parte el diagnóstico de infección u otro desorden puede a menudo ser hecho de forma menos invasiva (historia de los pacientes, examen físico, tests de sangre y piel, estudios radiológicos³²³ y PAAF). El segundo argumento es la necesidad previa de valorar cómo la información histopatológica obtenida de las biopsias puede mejorar el diagnóstico y afectar decisiones sobre el tratamiento^{85,86,322-325}.

La linfadenopatía asociada al VIH no precisa un tratamiento específico y puede incluso resolverse con terapia antirretroviral. El tratamiento de las infecciones oportunistas o neoplasias depende del diagnóstico microbiológico e histológico específico.

2.6.2. Amígdalas palatinas y adenoides

La hipertrofia adenoidea es frecuente en la población adulta infectada por VIH^{323,326}. El cuadro inicial en estos pacientes es de linfadenopatía y proliferación generalizada del tejido linfoide incluyendo adenoides y amígdalas lingual y palatinas. Esa relación es tan notable en la población de adultos VIH positivos, que la aparición de hipertrofia adenoidea en un paciente no pediátrico, aunque por lo demás esté asintomático, siempre plantea la posibilidad de infección oculta por VIH.

La adenoamigdalitis recurrente y la hipertrofia que causa apnea obstructiva del sueño se han descrito en alguna serie pediátrica³²⁵ y aunque no hay datos que comparen la incidencia de apnea obstructiva del sueño en los niños VIH positivos y en los no infectados se sospecha que no hay más alta incidencia en los niños afectados.

No se conoce la causa exacta de la hiperplasia linfoide pero parece intervenir la activación de linfocitos B policlonales por infección por los virus de la inmunodeficiencia humana, Epstein-Barr o CMV.

Se recomienda adenoidectomía para aquellos adultos que precisen alivio sintomático por la obstrucción adenoidea considerando que en las series analizadas³²⁷ los pacientes sometidos a adenoidectomías para descartar linfoma el diagnóstico fue generalizado de hiperplasia linfoide benigna. Los individuos asintomáticos con agrandamiento asimétrico u otro signo que sugieran linfoma u otros procesos neoplásicos son valorados por medio de biopsia de aspiración con aguja fina o biopsia local de tejido.

II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Desde el comienzo de la pandemia producida por el VIH se ha pasado de un desconocimiento absoluto de la nueva enfermedad a un conocimiento bastante aproximado de su agente causal, patogenia, clínica y marcadores de laboratorio. En los últimos años, a la vista de la evolución de los pacientes y de los hallazgos anatomopatológicos se está replanteando la patogenia de la infección por el VIH resaltando la importancia de los órganos linfoides como reservorios del virus^{84,88,98} a la vez que se están buscando parámetros o marcadores clínicos de progresión de la enfermedad que sean fáciles de interpretar y accesibles en los diferentes medios.

De acuerdo con las últimas clasificaciones de infección pediátrica por VIH realizadas en un intento por abordar la historia natural de la infección en la población infantil, la mayoría de los pacientes se integrarían dentro del grupo de infección demostrada y hallazgos inespecíficos. Esto apoya la necesidad de definir parámetros clínicos y de laboratorio que permitan seleccionar aquellos pacientes que precisen la pronta instauración de tratamiento adecuado y establecer un factor pronóstico.

Pretendemos valorar las manifestaciones otorrinolaringológicas de la población pediátrica infectada por el VIH en los diferentes estadios de la enfermedad, su relación con la evolución clínica general de estos niños y las diferencias con la población sana y los seronegativizados.

La importancia del tejido linfoide y la accesibilidad del mismo en la región cérvicocraneal nos hace plantearnos la necesidad de la valoración especial del mismo en la exploración otorrinolaringológica; la alta incidencia de hipertrofia de tejido linfático nasofaríngeo durante algunos estadios de la enfermedad, cuando los nódulos linfáticos cervicales están aumentados^{326,328,329}, sugiere que el comportamiento del tejido nasofaríngeo extranodal es el mismo que el de los nódulos linfoides. Esta idea nos orienta a objetivar su medida a través de la radiología lateral de cráneo tanto en el niño infectado como en el serorrevertido y compararla con la valoración de dicho tejido linfoide realizada en el niño normal sano no relacionado con factores de riesgo para el VIH.

En base a lo expuesto y dada la importancia creciente de la infección por VIH en nuestro medio, así como el interés en un mejor conocimiento de su patocronia y en la evaluación de marcadores de la misma, nos propusimos los siguiente objetivos para la realización de este trabajo:

1-Estudiar la incidencia de manifestaciones clínicas otorrinolaringológicas en pacientes pediátricos infectados por el VIH.

2-Comparar dichas manifestaciones clínicas con las presentadas en niños serorrevertidos y con la población general.

3-Describir las distintas alteraciones otorrinolaringológicas que aparecen en los niños infectados por el VIH en función de los estadios clínicos de la enfermedad, correlacionándolos con parámetros clínicos, de laboratorio y terapéuticos.

4-Dadas las particularidades clínicas y sociales de esta población, se pretende valorar con mediciones objetivas y sencillas en la radiología simple de cavum la incidencia de hipertrofia y/o atrofia del tejido linfoide nasofaríngeo en pacientes pediátricos infectos por el VIH y la variación de estos parámetros en la evolución clínica del cuadro.

5-Relacionar los parámetros clínicos y radiológicos estudiados con la valoración clínica otorrinolaringológica del paciente afecto por el VIH.

6-Comparar dichos parámetros clínicos y radiológicos de los pacientes infectados por el VIH, con los rangos de normalidad hallados en población sana y con los encontrados en el grupo de control de niños serorrevertidos.

7-Dada la cronopatía de la infección por el VIH en la infancia, pretendemos valorar la variación de los parámetros estudiados en los niños menores de tres años de edad (<3 años) expuestos al virus, analizando los diferentes grupos clínicos y su evolución individual en el tiempo.

8-Determinar la posible utilidad de los anteriores parámetros como marcadores pronósticos en relación con los factores biológicos y clínicos más habitualmente empleados.

La consecución de estos objetivos significaría la utilidad de la exploración otorrinolaringológica básica al servicio de los pediatras que realizan el seguimiento habitual de estos niños. De esta idea inicial y con este fin práctico se plantea la realización de este trabajo.

III. PACIENTES, MATERIAL Y METODO

PACIENTES, MATERIAL Y METODO

1. Descripción de la muestra.

Se realizó un estudio observacional y transversal de la población pediátrica afecta por el VIH tratada en el Departamento de Pediatría del Hospital General Universitario "Gregorio Marañón" (HGUGM) y en el Servicio de Pediatría del Hospital del Niño Jesús (HNJ) de Madrid desde Enero hasta Noviembre de 1995. Se analizaron factores biológicos, clínicos y radiológicos y se compararon con los presentados en la población sana y con un grupo control de niños seronegativizados.

Siguiendo la última clasificación de los CDC¹⁴⁸ se clasificó la muestra en grupo de serorrevertidos (SR), prefix-E (infección indeterminada) y pacientes VIH positivos diagnosticados como tales por métodos de laboratorio (PCR: reacción en cadena de la polimerasa, Western-Blot, antígeno p24 y cocultivo viral) y criterios clínicos de infección según los CDC¹⁴⁸. La muestra control de pacientes sanos, se seleccionó entre la población pediátrica de nuestro medio no relacionada con factores de riesgo para el VIH, con el fin de determinar los rangos de normalidad de los parámetros analizados en la serie objeto de estudio.

Al comenzar el estudio se dispuso de un total de 60 niños VIH positivos, 23 varones (38,33%) y 37 mujeres (61,67%). En el Hospital General Universitario Gregorio Marañón se realizó el seguimiento de 51 de los pacientes y en el Hospital del Niño Jesús el de los 9 restantes. El número de serorrevertidos fué de 27 (23 y 4 respectivamente de cada centro) que corresponden al 28,72% del total; y las infecciones indeterminadas en ese momento ascienden a 7 (7,45% del total). Entre los serorrevertidos 8 (29,63%) son varones y 19 mujeres (70,37%); y entre los prefix-E, 3 son los varones (42,86%) y 4 las mujeres (57,14%).

En el curso evolutivo se producen 5 éxitos en la serie (4 varones y 1 mujer), que se incluyen en el estudio al haberse sometido al protocolo completo de exploración ORL; así mismo, se definió la infección o serorreversión del total de la muestra, concluyendo el estudio con un total de 55 pacientes VIH positivos (7 del HNJ, y 48 del HGUGM) y 34 serorrevertidos.

La edad media de los pacientes VIH al comienzo del estudio es de 6,89 años con un rango de edad entre los 8 meses y los 15 años. La edad media de la población inicial de serorrevertidos y de seropositivos con infección indeterminada es de 2,135 años con un rango de edad comprendido entre 6 meses y 10 años.

2. Protocolo de trabajo. Datos generales.

Se realiza un análisis retrospectivo de las historias clínicas de los niños infectados por el VIH, de los serológicamente comprometidos y de los serorrevertidos, haciendo especial hincapié en la patología otorrinolaringológica referida y en las imágenes radiológicas de cabeza y cuello archivadas en sus historiales clínicos hasta el momento de comenzar el estudio. En este punto se realiza una exploración otorrinolaringológica completa a los pacientes atendidos en consultas externas y a los ingresados en ambos centros de la CAM con un seguimiento evolutivo de los mismos hasta el momento de concluir la recogida de datos del estudio; el intervalo medio entre exploraciones fue de 6 meses. Este esquema básico es independiente del efectuado ante la presencia de procesos patológicos intercurrentes que precisaran en cada caso un seguimiento evolutivo más estrecho con el fin de controlar y curar dichos cuadros clínicos.

Al elaborar el protocolo, se planteó reevaluar a los enfermos a los seis meses de la primera exploración. Los primeros resultados demostraron, como se expondrá oportunamente, que no había diferencia significativa en los niños con estabilidad clínica y si en aquellos con cambios en su situación clínica durante el intervalo entre estudios, por lo que, con el fin de no radiar innecesariamente a los niños sólo se sometió nuevamente a dicha exploración a aquellos que experimentaron una evolución en su estado clínico y a aquellos niños menores de dos años en los que, en virtud de la patocronía de esta infección y de las características evolutivas naturales del tejido linfoide, se preveían unos resultados significativos para la consecución de los objetivos planteados.

El tiempo invertido en el estudio transversal de toda la serie es de 11 meses, lo que refleja el tiempo empleado en la exploración completa de toda la muestra con el margen de medio año necesario para definir la evolución clínica de los niños seropositivos hijos de madres infectadas con infección VIH indeterminada que se incluyeron en el estudio, y la

variación o estabilidad clínica del resto de la serie, que condicionó, según se ha explicado previamente, una segunda valoración clínica.

En la revisión de las Historias Clínicas interesó conocer además de la patología otorrinolaringológica de todos los pacientes, la correlación de dichas manifestaciones con cada momento evolutivo de la infección VIH y los datos necesarios para cumplimentar el protocolo que se expone más adelante, comenzando por los datos personales y de filiación, las enfermedades padecidas hasta el momento, el tratamiento efectuado y el estadio clínico en que se encontraban cuando fueron sometidos a la exploración otorrinolaringológica. Se han seleccionado de las determinaciones analíticas del protocolo de seguimiento pediátrico las más próximas a la exploración otorrinolaringológica, incluyendo datos del hemograma, serológicos e inmunológicos.

Nos ha parecido fundamental a la hora de elaborar los protocolos de exploración otorrinolaringológica obviar aquellas pruebas que a pesar de poder proporcionar interesante información científica supusieran una agresión para estos niños y no fueran requeridas en el seguimiento clínico de los mismos por ausencia de sintomatología patológica valorable con ellas. Con esta medida se ha pretendido un doble objetivo: por una parte sacar el mayor partido evolutivo de la exploración ORL rutinaria utilizable por los pediatras que controlan habitualmente a estos niños y por otra determinar la situación otorrinolaringológica de nuestra serie sin abusar de unos niños que por la particularidad socio-familiar y patológica que padecen no se prestan fácilmente (ni deben prestarse) al afán científico que suelen entender desde su situación particular como gratuito.

Por tanto, interesó orientar la exploración básica hacia aquellos datos recogibles fácilmente por los especialistas en pediatría que no requieran el manejo clínico especial otorrinolaringológico (otoscopia, rinoscopia, exploración cervical y parotídea); se centra la anamnesis en la patología obstructiva de vías altas y se solicitó colaboración para realizar pruebas radiológicas (radiografía de senos en mayores de tres años y radiografía lateral de cráneo), estudios microbiológicos de *screening* que completaron los específicos de los cuadros patológicos y pruebas audiológicas: impedanciometría, audiometría en mayores de cuatro años y potenciales evocados auditivos de tronco.

Las fichas se diseñaron para funcionar como base de datos global que recoja la información completa del paciente y que posteriormente nos permita seleccionar aquellos datos objeto de análisis que serán introducidos en el ordenador para su procesamiento estadístico, circunstancia que nos ha permitido obtener un tratamiento más rápido, fiable, selectivo y al tiempo más completo de los datos recogidos.

Partiendo de las premisas mencionadas se elaboró un cuaderno de recogida de datos que se expone a continuación (tabla XIII).

Tabla XIII.- CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD).

I.-FILIACION:

- Nº de ficha:
- Nº historia:
- Fecha de nacimiento:
- Antecedentes familiares: padres:
- hermanos:
- Mecanismo de transmisión:
- Condiciones sociales-cuidados:
- Fecha:
- Iniciales:
- Edad actual:
- Nº de enfermo:
- Sexo:

II.- HISTORIA CLINICA PREVIA:

- Edad seronegativización:
- Edad cambio estadiaje:
- Episodios ORL:
 - Edad:
 - Evolución:
 - Tratamiento:
 - Analítica: PCR:
 - Leucocitos/Linfocitos:
 - CD4/CD8:
 - IgG:
 - Nº episodios/año:
- Rx: Senos:
 - Lateral de cráneo previa:
 - Edad:
 - Mediciones Rx lat cráneo:
 - Analítica: PCR:
 - Leucocitos/Linfocitos:
 - CD4/CD8:
- Area afecta:
- Germen:
- AgP24:
- W-Blot:
- CD4:
- CD8:
- IgA:
- IgM:
- Estadiaje clínico:
- AgP24:
- W-Blot:
- CD4:
- CD8:

- | | | |
|--|-------------------|-------|
| IgG: | IgA: | IgM: |
| - Enfermedades significativas: | | |
| - Tratamientos previos: | | |
| - Mejoría sintomatología ORL tras tratamiento: | | |
| - Valoraciones auditivas previas: | Audiometría: | PEAT: |
| | Impedanciometría: | |
| - Medicación ototóxica: | | |
| - Epistaxis: | | |
| - Sintomatología previa de insuficiencia respiratoria nasal: | | |

III.- SITUACION GLOBAL:

- | | | | |
|---|--------|---------|----------|
| - Estadío clínico actual: | | | |
| - Patologías intercurrentes actuales: | | | |
| - Datos exploración general significativos: | | | |
| - Analítica actual: | | | |
| PCR: | AgP24: | W-Blot: | |
| Leucocitos/Linfocitos: | CD4: | CD8: | CD4/CD8: |
| IgG: | IgA: | IgM: | |
| - Tratamiento actual: | | | |
| - Índice nutricional de McLaren: | | | |

IV.- PROTOCOLO OTORRINOLARINGOLOGICO:

- | | | |
|--|---------------------------------|---------|
| - Exploración ORL: | | |
| Otoscopia: | Oído D: | Oído I: |
| Rinoscopia: | | |
| Orofaringe: | Focalidad: | |
| | Tamaño amigdalas: | |
| | Pared posterior de orofaringe: | |
| Adenopatías cervicales: | | |
| Tamaño aprox (cm) de la mayor: | | |
| Parótida: | Crecimiento: | |
| Nódulos: | | |
| Infecciones orales: | | |
| - Estado dental: | | |
| - Episodios catarrales: | | |
| - Manifestaciones de insuficiencia respiratoria nasal: | | |
| - Exudados: | | |
| Faringeo: | | |
| Nasal: | | |
| - Rx: | Senos: | |
| | Lateral de cráneo (mediciones): | |

- Impedanciometría:
- Audiometría:
- PEAT:

Para organizar los CRD se ha adjudicado a cada paciente un número de enfermo por orden alfabético. Posteriormente, según la información obtenida de cada niño se abren, en primer lugar, una ficha base cuyo número se adjudica según el orden en que se someten a exploración otorrinolaringológica y, en el caso de que en el Historial Clínico archivado apareciese una radiografía lateral de cráneo, se abre una nueva ficha de ordenador que conservará el número de enfermo asignado a su CRD base; del mismo modo, en aquellos en que se ha efectuado estudio control posterior con su correspondiente exploración radiográfica, se abre una nueva ficha que, de igual forma, conservará el número de enfermo correspondiente.

Descripción general. Antecedentes personales

En cada CRD figura además del referido número de enfermo, la fecha en que se realiza la exploración, el número de Historia Clínica correspondiente del registro general del HGUGM o del HNJ (añadiendo en este último caso, para evitar confusiones, las siglas HNJ a continuación del último número de la historia clínica), el sexo y las siglas del nombre y apellidos que aparecen en las historias clínicas; en caso de ser adoptados se ha tomado el nombre y apellidos utilizados tras la adopción. La fecha de nacimiento se recoge de forma numérica en día, mes y año respectivamente. La edad se expresa en años con dos decimales para los menores de dos años y para los mayores de esta edad en años sin decimales si la exploración corresponde a los 6 primeros meses, o en años y medio si se efectuó en los 6 siguientes.

Se recoge en el protocolo el mecanismo de transmisión: vertical, si se produce a través de la madre; hematológica, si se ha producido por transfusión sanguínea o de derivados hemáticos; sexual, si fue consecuencia de prácticas o abusos sexuales; o por ADVP. Nos ha parecido importante reflejar el medio en que viven estos niños: núcleo familiar común, familiares allegados, colegio comunitario, o familia de adopción, por cuanto pueda afectar a los

cuidados del niño y muy especialmente a la patología otorrinolaringológica, así como la situación clínica especial que puedan presentar padres y hermanos.

En la revisión de la Historia Clínica se anotarán las patologías previas a la exploración, las cirugías a que se ha sometido y los tratamientos efectuados, obviando aquellos tratamientos de duración menor a 1 mes, reflejando la repercusión de los mismos especialmente en la posible mejoría de la sintomatología ORL que presentaba hasta dicho momento. Se recoge, según los casos, la edad de seronegativización y los cambios de estadiaje significativos.

Antecedentes otorrinolaringológicos

Se presta especial atención a las referencias a sintomatología otorrinolaringológica recogidas en las historias clínicas pediátricas y muy significativamente a las interconsultas cursadas a los servicios de otorrinolaringología de cada centro hospitalario. Se registrarán datos referentes a insuficiencia respiratoria nasal, episodios catarrales, epistaxis, medicaciones ototóxicas y episodios patológicos del area ORL haciendo mención a la edad del cuadro clínico, area afectada, germen implicado, analítica y estadio clínico correspondiente. Como ya se ha explicado previamente, en el caso de que se localicen radiografías laterales de cráneo, además de anotarlo en la hoja de protocolo originaria se le adjudicará un nuevo número de ficha donde se correlacionará con los datos clínicos de dicho momento referidos en la historia clínica y anotados en el cuaderno de recogida de datos del niño.

Estadio clínico

En cuanto a la situación global actual se anota el estadio clínico según la clasificación más reciente de los CDC¹⁴⁸, que los divide según la sintomatología general y la inmunodepresión analítica en asintomáticos (N1, N2, N3), levemente sintomáticos (A1, A2, A3), moderadamente sintomáticos (B1, B2, B3) y muy sintomáticos (C1, C2, C3), serorrevertidos (SR) y seropositivos con infección indeterminada (Prefix-E). Los criterios de inclusión en las mencionadas categorías se han expuesto con anterioridad en la introducción (pg 39-42).

Se anotan los tratamientos actuales, las patologías intercurrentes y los datos de exploración general más significativos.

Determinaciones analíticas

Las determinaciones de laboratorio incluyen la recogida de parámetros hematológicos e inmunológicos. Entre los primeros destacan los valores de leucocitos (células/mm³), linfocitos (% de leucocitos y número total/mm³) realizadas con analizador diferencial Coulter JS. Entre los parámetros inmunológicos recogemos los linfocitos T CD4 (células/mm³ y %), linfocitos T CD8 (células/mm³ y %), cociente CD4/CD8 e inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM (mg/dl). La cuantificación de las subpoblaciones linfocitarias se ha realizado por inmunofluorescencia directa, utilizando anticuerpos monoclonales de la serie T y citometría de flujo (FACScan, Becton-Dickinson). La concentración sérica de inmunoglobulinas (IgA, IgG e IgM) se ha cuantificado por nefelometría (Array Protein System, Beckman). Estas dos últimas se han llevado a cabo en los laboratorios de inmunología de sus centros respectivos.

Utilizando como referencia los valores normales del manual Harriet Lane²⁴⁵, se ha considerado hipergammaglobulinemia, el aumento de Ig G, Ig A, e Ig M, por encima de 2 DS, respecto a los valores normales para la edad. De la misma manera hemos considerado patológica la caída por debajo de 2DS de los linfocitos CD4, del cociente CD4/CD8 y del porcentaje CD4 respecto al total, referidos a los valores normales para su edad suministrados por el servicio de Inmunología del hospital. Asimismo se han considerado patológicos los niveles de CD8 por debajo o por encima de 2DS respecto a estos valores de referencia. Para el ajuste por edades se ha dividido el resultado obtenido entre el valor medio correspondiente a la edad. En la tabla X (Anexo tablas) aparecen los valores de las subpoblaciones, por edades, utilizados en el Servicio de Inmunología, similares a los publicados por Denny recientemente³³⁰. Para la cuantificación analítica de los linfocitos T CD4 se recurre a la clasificación por edades de los CDC que determinan la diferenciación en categorías de la inmunodeficiencia (pg 42).

Se han incluido en el apartado de estudios de laboratorio las pruebas PCR, Western-Blot y Ag p24, todas realizadas en los laboratorios de inmunología. La presencia de anticuerpos anti-VIH en el suero de los niños se determinó por inmunotransferencia o Western-Blot (Pasteur-Sanofi). La PCR se llevó a cabo a partir de células mononucleares de sangre periférica (CMSP) y se utilizaron oligonucleótidos para amplificar las regiones pol (JA17-20), env

(JA9-12) y gag (SK380-390) del genoma del virus VIH-1. La detección de Ag p24 en el suero fue evaluada por enzimo inmuno ensayo (Elavia-Ag I, Diagnostics Pasteur).

Estado nutricional

Para valorar el estado nutricional de los niños se ha elegido el índice nutricional IN de McLaren³³¹, que se calcula:

$$IN = (\text{Peso del paciente} \times \text{Talla del paciente} \times 100) / (\text{Peso del P50\%} \times \text{Talla P50\%})$$

Los valores obtenidos de cada paciente se clasifican como variable cualitativa según los siguientes grupos de referencia que se muestran en la tabla XIV:

TablaXIV: Clasificación del índice nutricional según McLaren.

> 120%	Obesidad
110-120%	Sobrenutrición
90-110%	Rango de la normalidad
85-90%	Malnutrición leve
75-85%	Malnutrición moderada
<75%	Malnutrición severa

3. Protocolo otorrinolaringológico

Exploración ORL básica.

Consta de 18 variables que tratan de determinar la situación en que se encuentra el paciente a la vista de una exploración otorrinolaringológica básica, consistente en la valoración otoscópica, faringoscopia directa, rinoscopia, parótidas y cuello.

OTOSCOPIA: Para seleccionar las variables del protocolo se ha tenido en cuenta el caracter dinámico de la patología ótica especialmente en la edad pediátrica: la otitis media representa un proceso inflamatorio que puede o no ser de origen infeccioso, implicando en el primero de los supuestos una etiología microbiana; es un proceso dinámico en el que puede cambiar el término diagnóstico específico. Así, una otitis media serosa crónica puede

transformarse en una otitis media aguda purulenta, con la posibilidad de que se origine una perforación que cursaría con otorrea y podría dar lugar a una otitis media crónica purulenta con perforación^{272,274,332,333}.

Teniendo en cuenta este importante aspecto dinámico se elige una descripción gradual de la exploración otoscópica y se valora por separado el oído izquierdo del derecho. Se considera la posibilidad de no llevar a cabo la exploración por la no colaboración del niño, la presencia de tapones de cerumen que precisan extracción, cuerpos extraños en el conducto auditivo externo y tubos de drenaje transtimpánicos.

Las opciones clínicas incluyen: normalidad, membrana timpánica retraída y/o deslustrada, membrana timpánica congestiva con caja libre, membrana timpánica esclerosada, otitis media seromucosa, otitis media aguda con efusión, otitis media supurada, otitis externa y otros hallazgos, que incluyen la posibilidad de bolsas de retracción, perforaciones residuales, colesteatomas, timpanosclerosis, y otros.

AMIGDALAS PALATINAS: Ha interesado valorar la focalidad y el tamaño amigdalar. En el primer punto se registra la normalidad, existencia de restos caseosos, eritema y la presencia de placas y/o lesiones ulcerosas. En cuanto al tamaño se realiza una clasificación gradual de opciones que van desde amígdalas engastadas, normales, hipertróficas y contactantes, valorando la posibilidad de amigdalectomía con o sin restos amigdalinos residuales.

PARED POSTERIOR OROFARINGEA: Se valora el estado de normalidad de esta zona, presencia de secreciones provenientes de rinofaringe, nódulos linfoides hipertróficos, mucosa atrófica y la posibilidad de combinación de las tres últimas opciones.

CAVIDAD ORAL: Una de las variables recoge la presencia o ausencia de infección candidiásica clínica con sus formas eritematosa, atrófica, leucoplásica y villosa; en otra se hace referencia a la presencia o ausencia de caries dentales con la posibilidad de periodontitis, y en una tercera se registra la normalidad de la mucosa oral o la presencia de lesiones orales como aftas, glositis, queilitis, lesiones herpéticas y la combinación entre las mismas.

RINOSCOPIA ANTERIOR: Se valora por un lado la presencia o no de secreciones nasales, con la posibilidad de exudado seroso, mucoso, mucopurulento y hemorrágico y por otro las características mucosas y estructurales, con las siguientes opciones: normalidad, alteraciones osteocartilaginosas, mucosa atrófica, lesiones costrosas, mucosa hiperplásica edematosa, congestiva o polipoidea y la posible de asociación entre las opciones.

PAROTIDAS: En tres variables diferentes se recoge la presencia de crecimiento parotídeo, de nódulos linfoides y la interurrencia de parotiditis aguda.

PALPACION CERVICAL: Se analizan los datos aportados por la palpación cervical concretando los hallazgos en la ausencia o presencia de adenopatías y en este último caso anotando con variable numérica el diámetro en centímetros de la adenopatía de mayor tamaño.

LESIONES CUTANEAS EN CABEZA Y CUELLO: Igual que se hizo con los antecedentes clínicos dermatológicos del area cérvico-craneal, se recogen las siguientes opciones de la exploración actual: ausencia de lesiones, moluscum contagiosum, eczema, sudamina, impétigo, lesiones verrucosas, exantema cutáneo viral facial, dermatitis seborreica y angiomas.

CUADROS CATARRALES: Englobados en el protocolo otorrinolaringológico y siguiendo el esquema planteado por otros autores³³⁴ se registra la cantidad de cuadros catarrales (infecciones del tracto respiratorio superior considerados como episodios de resfriado con descarga nasal, no atribuible a alergia, con o sin aumento de temperatura o dolor de garganta) que presenta el niño en el último año, clasificándose en tres categorías: menos de tres episodios anuales, tres a seis episodios y más de seis cuadros catarrales.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA DE VIAS ALTAS: Se registra la presencia o ausencia de ronquido nocturno, considerado un síntoma mayor de obstrucción en criterios metodológicos de selección de otros autores³³⁴ y en una última variable se intenta objetivar el grado de obstrucción respiratoria, basándonos en los datos aportados por los acompañantes

de los niños de manera que se adjudica el valor de un punto a cada uno de los datos clínicos sugerentes de obstrucción respiratoria, como ya se ha realizado en trabajos precedentes (facies adenoide, respiración oral nocturna, respiración oral permanente, rinolalia, halitosis y ronquido nocturno)³³⁵⁻³³⁹. El valor que se adjudica a la variable será el correspondiente a la suma de los signos-síntomas positivos.

Impedanciometría.

Con un impedanciómetro automático GRASON-STADLER modelo 6 SI-38 con inscriptor incorporado, se realiza timpanograma a todos los niños que accedieron a colaborar en esta prueba y que por su patología ótica no estuviera contraindicada.

Siguiendo la clasificación de Jerger y colaboradores^{340,341} se recogen como variables la normalidad (curva tipo A, que incluye los timpanogramas con puntos de máxima compliancia situados entre 0 y -50 mm de H₂O), curva de compliancia desplazada (incluye los timpanogramas con presiones entre -50 y -200 mm de H₂O y los comprendidos entre -200 y -400 mm H₂O, C1 y C2 respectivamente) y registro plano (tipo B, oídos con presiones más bajas de -400 mm H₂O)³⁴².

Audiometría tonal liminar.

Esta exploración se realiza en cabina insonorizada con un audiómetro diagnóstico MAICO modelo MA-32 con realización de vía aérea y ósea, y constará de dos variables, una para cada oído. En la posibilidad de opciones que se adjudican a esta variable encontramos: ausencia de estudio audiométrico por falta de colaboración del paciente, decisión de no realización de la misma por corta edad del paciente, por mal estado del niño o por negativa familiar a colaboración en este estudio concreto, normalidad audiométrica, hipoacusia transmisiva con gap entre vía aérea y ósea menor o igual a 20 decibelios (dB), hipoacusia transmisiva con gap entre 20 y 50 dB, hipoacusia neurosensorial, hipoacusia mixta y hallazgos inespecíficos.

Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEAT).

Se realizan con el niño en decúbito dorsal y sueño fisiológico; si no se consigue espontáneamente se administra hidrato de cloral (50 mg/Kg de peso hasta 10 cc) a los menores de 10 años y Diacepán oral (5 mg) a los mayores. Se efectúa el registro de los PEAT con un equipo Bio-logic BLSC DCN UV-EP 405-0690 Evoked potentials v4 (4,04) situando los electrodos en vértex y ambas mastoides y rechazando los registros obtenidos con impedancias superiores a 1,5 kohms. Se utilizan clicks microfiltrados a razón de 21,1 por segundo, promediando un total de 2048 estímulos libres de artefactos, con una ganancia de 150.000 y ventana de 10.24 ms. El filtro alto se situó en 3000 Hz y el bajo en 100, sin enmascaramiento (previendo su posibilidad) y con estímulos de intensidad decreciente en 80, 60, 40, 30, 20 y 10 decibelios (hasta que el componente de onda V no fuera detectable).

Se ha estudiado el umbral, las latencias y amplitudes de la ondas I y V y el intervalo I-V. Los resultados se compararon con los valores control de sus edades para determinar el grado y tipo de pérdida auditiva presente³⁴²⁻³⁴⁴.

Microbiología.

En primer lugar se revisa en las historias clínicas la presencia de cultivos previos positivos tanto nasales como faríngeos y/o exudados óticos y se correlacionan con los estadios clínicos del momento.

Se solicita colaboración para realizar frotis nasal y faríngeo; las muestras se cultivaron en placas de Petri con medios de Agar-sangre (Miller Hinton al 5%), agar-chocolate para la búsqueda de *Haemophilus* (a 37° C durante 24 horas) y Albicans para Cándida. Se toma muestra para cultivo de los cuadros de otorrea.

Se identificaron aquellos microorganismos que son considerados como patógenos, por estar muy implicados en los procesos faríngeos, nasosinusales y óticos, como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus* beta hemolítico del grupo A y *Staphylococcus aureus*. Además se identificaron numerosas especies consideradas como flora saprófita (*Streptococcus viridans*, *Streptococcus* no hemolíticos, *Neisseria* -no meningitidis-, Difteroides, *Brahmella catarrhalis*, *Klebsiella*, *E.*

coli). Se estima la posibilidad de cultivos negativos y la presencia de *Cándida albicans* y otros gérmenes.

Radiología.

En el estudio radiológico es preciso realizar dos apartados, uno para el estudio de los senos paranasales y otro para el estudio del cavum.

Senos paranasales:

Se valora una radiografía de senos con proyección maxilar de Waters, realizada con 125 miliamperios, 80 kilovoltios pico, a un metro de distancia (80 cm), 47 mA x tiempo. Se solicita estudio radiográfico de senos a los niños mayores de tres años³⁰².

Se considera la posibilidad de normalidad nasosinusal, de edema de mucosa, formaciones polipoideas, niveles hidroaéreos o mucocelos. El nivel de afectación de la patología infecto-inflamatoria se clasifica en cuatro grados en función del área sinusal afectada^{345,346}: 1. Normal; 2. Edema de mucosa menor del 25%; 3. Veladura entre el 25 y el 75%; y 4. Veladura mayor del 75%; considerándose cada seno maxilar como independiente y eligiendo el más afectado como valor único de cada paciente.

Evaluación radiológica de la nasofaringe

La evaluación radiográfica de la nasofaringe se establece como un método simple para determinar el tamaño, forma y posición de las adenoides (amígdala de Luschka³⁴⁷). Se plantea valorar la masa adenoidea de los niños infectados por el VIH mediante una radiografía lateral de cráneo en un intento por realizar medidas objetivas y contrastables del tejido linfoide en el área cérvico-craneal, para lo cual se recurrirá a una serie de mediciones representadas en cada una de las variables que se analizarán posteriormente.

La impresión de que el asesoramiento clínico sólo puede orientar a la hora de decidir una adenoidectomía ya que los síntomas y signos no son factores predictores fiables del tamaño adenoideo y es incorrecto basar la decisión de adenoidectomía sólo en hallazgos clínicos^{336,348}, ha estimulado a los clínicos a encontrar hallazgos radiológicos para confirmar

el diagnóstico: aprovechamos esta circunstancia para utilizar dichos hallazgos radiológicos en la consecución de nuestros objetivos.

Se han sugerido varias técnicas radiológicas^{349,350} pero su uso rutinario no se ha extendido ya que la interpretación radiográfica ha variado entre autores y siempre ha habido una divergencia de opinión sobre lo que serían unas adenoides anormalmente grandes; por otra parte muchas de estas técnicas son caras e inviables en muchos centros médicos. De entre las medidas contrastadas³³³ utilizadas para la valoración de la masa adenoidea y del espacio aéreo nasofaríngeo como son la relación entre la superficie adenoidea/superficie del cavum, medida de Capitano y Kirpatrick³⁵¹, medidas P-R de Eller³⁵², o índice A/N de Fujioka³⁵³, se elige ésta última para valorar el grado de atrofia o hipertrofia del tejido nasofaríngeo, partiendo de la base de que radiológicamente no es posible diferenciar el tejido linfoide de otros tejidos blandos de densidad agua que se encuentran a nivel de la nasofaringe (músculos vertebrales anteriores, constrictor faríngeo superior, rafe fibroso de la faringe y membrana atlanto-occipital anterior)^{347,354}. Por lo tanto, las medidas obtenidas representan el espesor relativo y no el real del tejido linfoide adenoideo, pero, a efectos prácticos, valoraremos los resultados obtenidos como tejido linfoide.

La valoración radiográfica de la nasofaringe se efectúa con el paciente en posición erguida y la cabeza mantenida con un cefalostático de pared orientado en el plano horizontal de Frankfort. Las exposiciones se realizaron con 80 Kilovoltios y 125 miliamperios. El tiempo de exposición variaba entre 0,4 y 0,6 segundos dependiendo de la edad del niño. La distancia al tubo de disparo era de un metro y ochenta centímetros.

RELACION A/N:

En 1979 Fujioka³⁵³ describe el índice adenoide-nasofaringe (A/N) que mide en una serie de 1398 niños normales el tamaño adenoideo y la permeabilidad aérea. Su validez se ha confirmado en trabajos posteriores³⁵⁵ en que se ha valorado la reproductibilidad entre diferentes observadores y su valor real predictivo para determinar los candidatos a la adenoidectomía y la repercusión en la patología ótica, que ha constituido el motivo principal de este tipo de trabajos.

Figura 1: Medidas A y N de Fujioka. Medidas E y P.

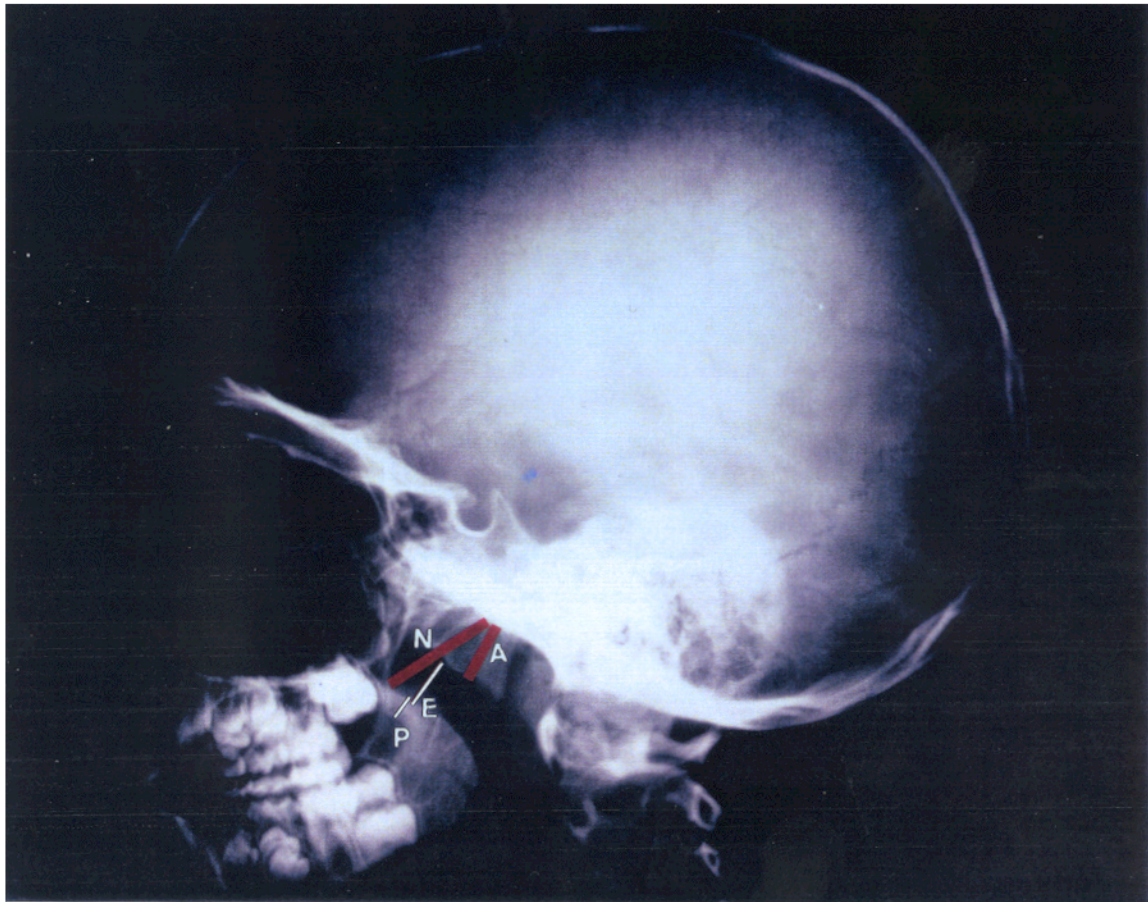
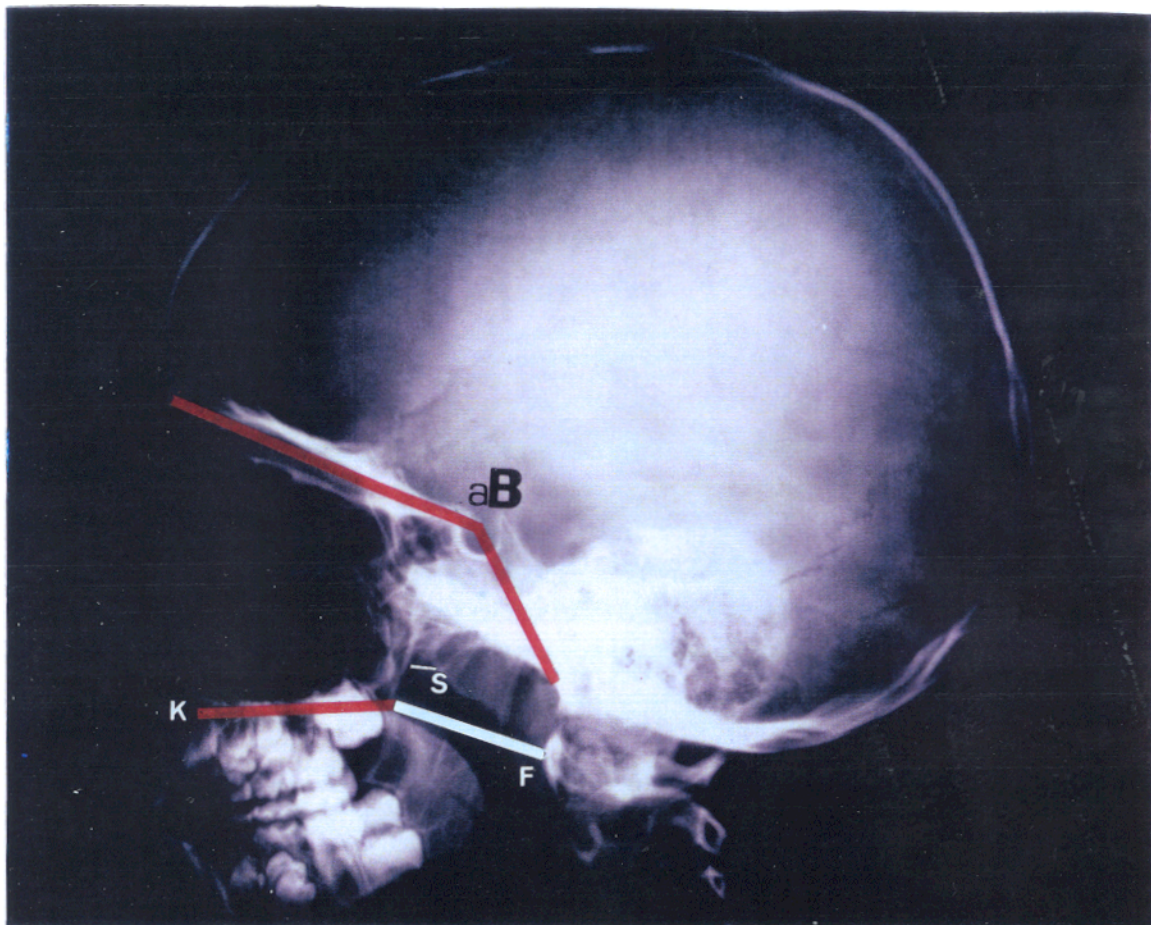


Figura 2: Espacio S. Angulo de Boogart. Medidas F y K.



La medida adenoidea, A (figura 1), representa la distancia entre el punto de máxima convexidad de la sombra adenoidea perpendicular al margen anterior de la base occipital. La medida nasofaríngea N (figura 1), es la distancia entre el borde posterior del paladar duro y el borde anteroinferior de la sincondrosis esfenobasioccipital. Cuando la sincondrosis no está claramente visualizada, el punto esfenobasioccipital se determina como el punto en el borde anterior de la base occipital que se encuentra más próximo a la línea A. Se ha encontrado que ésta es una marca más fácil que la original de Fujioka del punto de cruce del borde posterior de la lámina pterigoidea y la base occipital³⁵⁵. El índice A/N se obtiene dividiendo la medida de A entre el valor de N. Todas las medidas se hicieron con un compás con un margen de +/-0,1mm.

Cada radiografía fue valorada por dos observadores en dos ocasiones diferentes; cuando coincidían tres valores se tomó éste como la medida válida; cuando coincidían solo dos, y siendo las diferencias entre los valores medidos inferiores a 0,1 unidades se realizó la media aritmética entre las cuatro determinaciones; en los casos en que la diferencia entre los valores obtenidos fué superior a 0,1 se desestimó la imagen radiológica.

VALORACION SUBJETIVA:

Paralelamente se realizó, por tres observadores diferentes, una valoración global subjetiva del tamaño adenoideo y de la vía aérea nasofaríngea valorando la sombra adenoidea como normal, hipertrofiada y atrófica estableciendo una escala de valores que las clasifica en hipertrofias I, II y III y atrofas I, II y III. Se aceptaba como válida la coincidencia entre 2 de los observadores y la uniformidad de criterios.

RELACION E/P

Cohen y Konak³⁵⁶ consideran que aunque son varios los métodos que muestran buena correlación con la hipertrofia adenoide, éste método es fácil de usar y enseñar y ha demostrado ser útil en determinadas placas en que otros métodos son difíciles de interpretar. Se valoró la vía aérea nasofaríngea por detrás del paladar blando trazando una línea perpendicular al mismo a un centímetro de distancia del borde posterior del paladar duro. Clasificaron las adenoides en tres tamaños: si la vía aérea es más ancha que el paladar las adenoides serán clasificadas como pequeñas; si es más estrecha pero mayor que la mitad del grosor palatino serán intermedias y

si son mayores que esa mitad, serán grandes. Encontraron que solamente cuando la columna de aire es menor que el paladar blando empieza a causar dificultades, si la columna llega a la mitad del grosor del paladar blando los síntomas obstructivos son marcados y si son menores de la mitad reflejan obstrucción. En un reciente estudio³³⁵ se ha confirmado la eficacia y sensibilidad de este método para corroborar la imagen radiológica, con la clínica obstructiva y los estudios de imagen fibroscópicos.

En un intento por cuantificar esta medida, aprovechando su facilidad de realización, denominamos E al espacio entre el paladar blando y la sombra adenoidea, definido por Cohen y Konak³⁵⁶, y al grosor del paladar blando al mismo nivel, P. Se dividirá el valor del primer espacio entre este último (figura 1).

Aunque posteriormente³⁵⁷ se propugnó la medida del espacio aéreo palatino, definida como la distancia más estrecha entre el tejido blando nasofaríngeo y el paladar blando, en un intento por que las medidas nasofaríngeas si se van a usar regularmente debían ser simples de realizar y fácilmente reproducibles y aunque el espacio aéreo palatino satisficaría ese criterio, las circunstancias que habitualmente concurren en su realización (llanto, bostezo, movimientos respiratorios) debían tenerse en cuenta al valorar los resultados. Por otra parte se trataba de un valor absoluto, no relativo, sujeto a las variaciones de cada técnica y parámetros empleados. Aunque era más sencilla no parecía mejor parámetro.

ESPACIO NASOFARINGEO SUPERIOR:

Como una variante de la referencia anatómica descrita por Hibbert³⁵⁸ y con el fin de facilitar su medida ya que con frecuencia se pierden las líneas de referencia en la radiografía, se ha realizado la medida del espacio nasofaríngeo superior (S) definido por la distancia desde el borde posterior de la lámina pterigoidea, en la mitad de su longitud, y el borde anterior de la masa adenoidea paralela a la base craneal (figura 2).

ANGULO DE BOOGART:

Mediante un transportador de ángulos se ha realizado la medida del ángulo basal de Boogart, configurado por dos líneas que teniendo como vértice el centro de la silla turca van, una hasta el nasión y otra hasta el borde anterior del agujero occipital o basión. Esta es una

medida para valorar la relación existente entre el desarrollo de la base del cráneo y la función tubárica (figura 2).

RELACION F/K:

Se elige la relación F/K ³³³ para valorar en esta serie el desarrollo del macizo facial a nivel del paladar óseo en relación al espacio velo-faríngeo en orden a despistar la existencia de posibles insuficiencias velo-faríngeas y espacios nasofaríngeos anómalos: F representa la longitud de la línea situada entre el borde posterior del paladar óseo y el tubérculo anterior del atlas, y K la distancia comprendida entre los bordes anterior y posterior del paladar óseo ubicando el primero a nivel de la apófisis alveolar del maxilar superior. Se obtiene el valor de la relación F/K dividiendo una por otra (figura 2).

4. Selección y estudio del grupo control

Con el fin de comparar los datos de la muestra objeto de estudio, enfermos infectados por el VIH menores de 16 años, y su grupo natural de control, niños serorrevertidos, con los de la población sana de nuestro medio sin factores de riesgo para el VIH y sin patología otorrinolaringológica se procedió a medir un total de 1033 radiografías laterales de cráneo realizadas en el servicio de urgencias a niños que acudieron por causa no otorrinolaringológica a nuestros centros y sin antecedentes quirúrgicos de adenoamigdalectomía o miringotomía.

Explicado el motivo de este estudio se solicitó a aquellos que accedieron a colaborar en el mismo y a los que en el propio acto médico no precisaran estas pruebas, la realización de radiografías laterales de cráneo y de senos a los mayores de tres años. Se les sometió a exploración ORL básica, que incluyó otoscopia, rinoscopia y faringoscopia directa y se efectuó anamnesis a los padres orientada a registrar los procesos infecto-inflamatorios otorrinolaringológicos y la sintomatología obstructiva de vías altas. Se valoró la obstrucción respiratoria de vías altas adjudicando puntuación a cada signo o síntoma relacionado con las mismas: respiración oral nocturna, respiración oral permanente, facies adenoide, ronquido nocturno, rinorrea, halitosis y rinolalia. Se consideró focalidad orofaríngea en aquellos niños que presentaron más de cinco episodios de amigdalitis anuales.

A las radiografías laterales de cráneo obtenidas se les efectuaron las mismas medidas que a nuestra población objeto de estudio: índice de Fujioka, espacios E, S y medida P, relación F/K y ángulo de Boogart. También se estimó la ocupación nasofaríngea por tejido adenoideo según la valoración subjetiva de tres observadores tomando como válida la uniformidad de criterios o la coincidencia de dos de los facultativos.

En las radiografías de senos se valoró el seno más afectado clasificando la patología infecto-inflamatoria en función del área sinusal afecta en cuatro grados que van de la normalidad a la opacidad total pasando por la ocupación-edema menor del 25% y veladura del 25 al 75%.

En la exploración orofaríngea se estimó la focalidad y el tamaño de las amígdalas palatinas, clasificándolas en engastadas, normales, hipertróficas y contactantes. Se anotó la otoscopia objetivada por facultativos suficientemente experimentados

Hay que considerar que posteriormente se rechazaron aquellas placas que no cumplían los criterios de uniformidad de resultados aplicadas en la población de VIH positivos: las medidas se realizaron por dos observadores en dos momentos diferentes; cuando coincidían tres valores se tomó éste como la medida válida; cuando los valores no eran idénticos y siendo las diferencias entre los mismos inferiores a 0,1 unidades se realizó la media aritmética entre las cuatro determinaciones; en los casos en que la diferencia entre los valores obtenidos fue superior a 0,1 se desestimó la imagen radiológica. Este criterio supuso la exclusión del estudio de un total de 30 niños.

Para ser estrictos en la elaboración de los parámetros de normalidad se descartaron de la muestra resultante (1003 niños que incluía 584 varones -58,34%- y 417 mujeres -41,66%-, con una edad media de 5,72 con rango de 0,083 a 15 años y DS de 3,946) aquellos niños con historia clínica de otitis seromucosa y antecedentes de otitis media supurada, adenoiditis crónica, amigdalitis crónica o patología sinusal sintomática, y aquellos que presentaran patología de oído medio y focalidad orofaríngea en el momento de la exploración. Del mismo modo se desestimaron aquellos niños que presentaran más de cuatro puntos en la valoración de la sintomatología obstructiva de vías altas; se adjudicaba doble valor a la presencia de ronquido nocturno.

La muestra resultante ascendió a 692 niños con un total de 386 de sexo masculino (55,78%) y 306 de sexo femenino (44,22%) repartidos entre los 0,4 y los 15 años de edad.

Para enriquecer el estudio se aprovechará la valoración del total de la muestra en aquellos aspectos que precisan incluir en el grupo control los niños sintomáticos en el área ORL: grados de obstrucción respiratoria de vías altas, focalidad amigdalar, tamaño amigdalar y patología sinusal en relación con los índices radiológicos estudiados.

5. Análisis estadístico

Para evaluar el ajuste a una distribución normal de los datos observados en las variables estudiadas se ha utilizado la prueba de Shapiro-wilk, y se ha aplicado la prueba de Levene para determinar la homogeneidad de las varianzas³⁵⁹.

En el análisis descriptivo de los datos, se ha calculado la media, desviación típica (DS), la mediana y el rango intercuartílico para las variables no paramétricas. Las variables cualitativas se han definido por su frecuencia absoluta y relativa.

Los datos han sido analizados globalmente y por grupos homogéneos de casos mediante el método Quick Cluster. Para la determinación de estos grupos se ha utilizado el método de las K medias de tal manera que la varianza dentro de cada grupo final va a ser mínima. Se ha empleado la distancia euclídea y su diseño se ha realizado con las siguientes variables tipificadas: Índice AN, CD4 totales, CD8 totales, Índice Nutricional y edad³⁶⁰.

El análisis estadístico consta de las siguientes pruebas:

1.- Para la comparación de medias entre dos o más grupos de datos se ha realizado el análisis de la varianza. Para ello se han comprobado previamente las asunciones de representatividad, normalidad y homocedasticidad. Para las comparaciones múltiples se ha utilizado un método a posteriori de "Student Neuman Keuls".

En aquellas situaciones en las que además se ha pretendido recoger la influencia de una covariable se ha utilizado el modelo ANCOVA³⁶¹. Cuando las variables no reúnan las asunciones previamente planteadas se ha utilizado técnicas no paramétricas.

Para la comparación de dos variables independientes continuas se ha recurrido a la prueba de Mann Whitney y para aquellas situaciones en las que se han comparado más de dos variables continuas se ha utilizado la prueba de Kruskal Wallis³⁶².

2.- Cuando se han comparado dos variables continuas relacionadas (Índice A/N medido en el período basal y a los seis meses en los pacientes serorrevertidos y VIH positivos) se ha utilizado la prueba de Friedman³⁶³.

3.- Para el estudio de la concordancia entre los estadios clínicos y la valoración subjetiva de la hipertrofia (o en su caso atrofia) se ha utilizado el coeficiente de concordancia de Kendall³⁶⁰.

4.- Con el fin de identificar los factores en función de los cuales varía el Índice A/N y de determinar la fuerza de asociación lineal de cada una de las variables y éste, eliminando la influencia de otros elementos, se ha determinado el coeficiente de correlación parcial entre la variable dependiente y cada uno de los factores relacionados. Para el análisis se ha utilizado el coeficiente de correlación de Pearson. Cuando $n < 30$ casos y la variable no era paramétrica se ha utilizado el coeficiente de correlación de Spearman³⁶³.

5.- Con el propósito de predecir el valor del índice AN en función de otras variables, se ha realizado un análisis de regresión lineal multivariante, y para determinar la consistencia de la asociación lineal se ha calculado el coeficiente de determinación R^2 ³⁶⁴.

6.- Con las variables cualitativas se ha utilizado la prueba de independencia o de contraste de hipótesis de Chi Cuadrado con la corrección de Yates al ser en todos los casos en los que se ha aplicado la N total < 200 casos. En las circunstancias en las que más de un 25% de los valores esperados eran menores de 5, se ha aplicado la prueba exacta de Fisher (esta situación ha sido aplicada solamente en tablas de 2×2). Con estas correcciones se consigue aumentar la fiabilidad del test en caso de rechazar la hipótesis nula³⁶⁵.

7.- Para estudiar la utilidad del índice AN como prueba determinante de un pronóstico favorable (estadios clínicos A1, A2, B1 y B2) o no (estadio B3 o C) en el conjunto de la muestra y para analizar la importancia de este parámetro en los niños menores de dos años para prever la evolución hacia la serorreversión o su infección, se construyen curvas ROC y se determina el punto crítico. Se calcula la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo del valor del índice A/N definido como umbral³⁶⁶.

Con objeto de facilitar el estudio descriptivo de los datos de los niños VIH y su comparación con los niños controles sanos, se efectuó la recogida en una base de datos File-maker II, de un ordenador personal Apple Macintosh "Power Book 520 C". El programa

utilizado para el análisis de los datos ha sido el Statview 512-Graphics. Para la confección del texto de este estudio se han utilizado los programas Microsoft Word 5.0, Crikett Graph 1.3 y Power Point 3.0. Se completó el análisis estadístico de los datos mediante la creación de ficheros de los niños infectados por el VIH y serorrevertidos en la base de datos DBASE 3 PLUS y posteriormente se analizaron con el paquete estadístico SPSSWIN 6.0 en un ordenador personal INVES 486DX.

La bibliografía consultada se inició mediante búsqueda informatizada en la base de datos MEDLINE en el período 1985-1995; a partir de los artículos seleccionados se profundizó en la bibliografía consultando las referencias bibliográficas de los mismos.

IV. RESULTADOS

RESULTADOS

Se exponen a continuación los resultados obtenidos en las variables descritas. Con el fin de llegar a una mejor síntesis se seleccionan aquellos resultados de los cuadernos de recogida de datos con un valor global y un supuesto interés para la consecución de los objetivos planteados.

1. Resultados del grupo control

Datos generales. Población estudiada

Se valoraron un total de 1003 niños: 584 varones (58,34%) y 417 mujeres (41,66%), con una edad media de $5,72 \pm 3,946$ (rango de 0,083 a 15 años) y sin antecedentes quirúrgicos de adenoamigdalectomía o miringotomía, que acudieron por causa no otorrinolaringológica a nuestros centros.

Valoración ótica

Los antecedentes óticos de la serie, considerando cada niño independientemente de la uni o bilateralidad de la afección, fueron los que se muestran en la tabla XV.

Tabla XV: Antecedentes óticos de la muestra control.

	Nº	%
-Sin antecedentes óticos	672	66,99
-Episodio aislado de OMA	68	6,78
-Antecedentes de patología ótica crónica con efusión (OMA y OMS)	263	26,22

Al realizar la exploración otoscópica se precisó la extracción de dos cuerpos extraños en sendos conductos auditivos externos que fueron hallazgos casuales exploratorios. La exploración otoscópica realizada resultó:

Otoscopia normal: Un total de 939 niños (93,61%) presentaban una imagen ótica normal bilateral en la exploración efectuada. De ellos, 672 no tenían ningún antecedente de patología ótica, 62 habían presentado algún episodio aislado de otitis media aguda y en 205 se había diagnosticado por su pediatra u ORL de zona OSM uni o bilateral en algún momento de su infancia y ésta había sido controlada medicamente, sin llegar a precisar cirugía.

Otitis media aguda: En 16 niños (1,59%) se objetivó OMA aunque no fué éste directamente el motivo de acudir a urgencias. Se trataba de OMA bilateral en 13 niños y de unilateral en 3. Estos últimos presentaban otitis seromucosa en el oído contralateral. Ninguno de los oídos presentaba otorrea.

De los 16 niños con cuadro agudo, en 10 había antecedentes de patología de oído medio, y en los 6 restantes era el primer episodio registrado; se trataba de niños menores de tres años.

Otitis media seromucosa (OSM): Un total de 73 oídos (3,63%) presentaron OSM. Correspondieron a 48 niños (4,78%), de los cuales 25 padecían OSM bilateral y 23 unilateral. En 3 de éstos, el oído contralateral se diagnosticó de OMA. Todos estos niños se incluían en el grupo con antecedentes óticos conocidos, no superaban los siete años de edad, y los meses de exploración correspondieron al periodo de Enero a Abril.

Valoración orofaríngea

Se determinó focalidad en función de la anamnesis y exploración clínica en 95 de los niños (9,53%). En el momento de efectuar el estudio 5 de ellos presentaban amigdalitis eritematosa. Los 5 niños habían comunicado antecedentes de otitis media con efusión.

Según el tamaño amigdalar la muestra se distribuyó como se muestra en la siguiente tabla XVI.

Tabla XVI: Distribución de la muestra control según el tamaño amigdalar.

	Nº	%
-Amígdalas engastadas:	12	1,19
-Tamaño normal:	817	81,45
-Hipertroóficas:	150	14,95
-Contactantes:	24	2,39

Sintomatología obstructiva de vías altas

Tras realizar la valoración de la sintomatología obstructiva por anamnesis y tras la exploración, el resultado queda reflejado en la siguiente tabla XVII.

Tabla XVII : Distribución de la sintomatología obstructiva de vías altas en el grupo control.

	Nº	%
-Ninguno o menos de dos puntos:	590	58,82
-Tres y cuatro puntos:	364	36,29
-Cinco y seis puntos:	35	3,49
-Siete y ocho puntos:	14	1,39

Estudio radiológico

Efectuada la valoración sinusal de un total de 549 radiografías de senos en proyección de Waters válidas para su estudio, la distribución patológica se muestra en la tabla XVIII:

Tabla XVIII: Distribución de la patología sinusal en la población control.

	Nº	%
- Senos libres	394	71,77
- Ocupación-edema <25%	100	18,21
- Veladura 25-75%	42	7,65
- Veladura >75%	13	2,37

La distribución por edades de estos hallazgos (tabla XIX en el anexo de tablas) se relaciona con la edad con significación estadística ($p < 0,0001$) en nuestra serie.

Para ser estrictos en la elaboración de los parámetros de normalidad en las medidas de la radiografía lateral de cráneo se seleccionaron aquellos niños que presentaron normalidad otoscópica bilateral. De los 939 que cumplían este criterio se descartaron aquellos con antecedentes de otitis media con efusión que incluiría los diagnósticos de otitis seromucosa y de otitis media aguda con o sin otorrea, que ascendían a 205 niños. De esta muestra de 734

niños se seleccionan aquellos con puntuación menor o igual a cuatro en la valoración de insuficiencia respiratoria nasal. La muestra resultante ascendió a 692 niños con un total de 386 varones (55,78%) y 306 mujeres (44,22%) repartidos entre los 0,4 y los 15 años de edad.

A las radiografías laterales de cráneo obtenidas se les efectuaron las medidas de A y N del índice de Fujioka, espacios E, S y medida de P, relación F/K, ángulo de Boogart y valoración subjetiva del grado de hipertrofia.

La tabla XX muestra los valores obtenidos para el índice A/N en el grupo control y los compara con los publicados por Fujioka en un estudio precedente. En el gráfico 1 se comparan ambas curvas. La distribución por edades del índice A/N en el grupo control presenta diferencias significativas estadísticamente ($p=0,0001$).

Gráfico 1 : Representación de los valores de A/N en el grupo control y en el estudio de Fujioka.

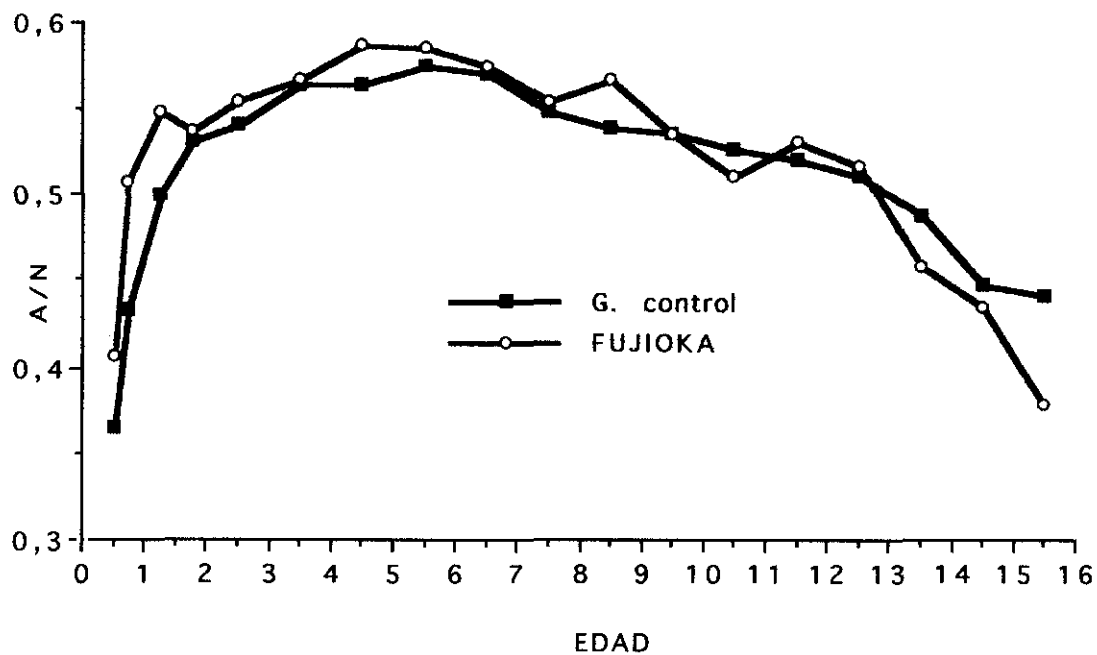


Tabla XX: Distribución por edad del valor de A/N en el grupo control. Comparación con los valores del estudio de Fujioka³⁵³.

G. control				Fujioka			
Edad(a)	Media	DS	Nº	Edad(a)	Media	DS	Nº
				0,1	0,329	0,1154	33
< 0,5	0,365	0,1149	15	0,3	0,457	0,1242	51
≥0.5-1	0.434	0,0936	41	0,75	0,508	0,1087	74
≥1-1,5	0,5	0,0748	42	1,25	0,548	0,1023	56
≥1,5-2	0,532	0,0437	37	1,75	0,538	0,094	45
2	0,541	0,0771	51	2,5	0,555	0,0991	78
3	0,565	0,0873	61	3,5	0,567	0,1021	82
4	0,565	0,0776	52	4,5	0,588	0,1129	85
5	0,575	0,0813	51	5,5	0,586	0,1046	79
6	0,569	0,0849	41	6,5	0,575	0,1182	98
7	0,549	0,0638	50	7,5	0,555	0,1174	85
8	0,539	0,1199	61	8,5	0,568	0,1108	73
9	0,537	0,0872	43	9,5	0,536	0,1372	74
10	0,527	0,0636	24	10,5	0,511	0,1515	79
11	0,521	0,0499	23	11,5	0,532	0,1401	93
12	0,512	0,0773	36	12,5	0,518	0,1542	81
13	0,488	0,0448	25	13,5	0,458	0,1521	84
14	0,447	0,0132	21	14,5	0,435	0,1436	85
15	0,442	0,0512	18	15,5	0,380	0,1533	63
Global	0,53	0,0926	692				

También resultaron estadísticamente significativas ($p=0,0001$) la distribución por edades del índice F/K, el ángulo de Boogart, y el índice E/P. La distribución de valores en función de la edad figuran en la siguiente tabla XXI.

Tabla XXI: Distribución de los valores del índice F/K, ángulo de Boogart y cociente E/P en relación a los grupos de edad.

Edad (años)	F/K		A. Boogart		E/P	
	X	DS	X	DS	X	DS
<0,5	0,846	0,1342	128	5,5271	1,02	0,4301
0,5 -<1	0,821	0,0948	132	3,2701	0,806	0,4427
1-<1,5	0,834	0,1121	132,48	3,3003	0,673	0,5188
1,5-<2	0,761	0,0779	130,7	3,5889	0,525	0,3257
2	0,77	0,1182	131,92	3,3008	0,57	0,3123
3	0,755	0,0739	130,82	2,4868	0,578	0,2717
4	0,767	0,0861	131,25	2,9232	0,701	0,3723
5	0,756	0,0614	132,255	3,2361	0,724	0,3972
6	0,757	0,0849	130,829	2,1202	0,74	0,3547
7	0,731	0,0669	130,86	2,9688	0,824	0,3258
8	0,782	0,0791	132,934	2,5618	0,8	0,3852
9	0,792	0,0913	131,93	3,9177	1,091	0,6791
10	0,795	0,0558	133,375	3,9869	1,027	0,5241
11	0,8	0,0571	133,304	3,8548	1,184	0,4989
12	0,733	0,1152	132,28	2,8651	1,334	0,4589
13	0,728	0,1317	133,36	3,8072	1,097	0,3958
14	0,77	0,0102	132	1,4488	2,125	0,3769
15	0,769	0,1099	134,778	4,7468	2,13	1,0119
Global	0,77	0,0957	131,889	3,3701	0,886	0,5711

Existe una correlación significativa entre el índice A/N y el cociente E/P en todos los grupos de edad estudiados ($p=0,0001$) siendo el coeficiente de correlación lineal de Pearson de un valor mínimo de 0,496.

La valoración subjetiva de la masa adenoidea en el total de las placas laterales de cráneo, queda distribuida como se reseña en la tabla XXII.

Tabla XXII: Valoración subjetiva de la masa adenoidea en las placas laterales de cráneo del grupo control.

	Nº	%
-Normales-Hipertrofia I:	588	58,63
-Hipertrofia grado II:	379	37,79
-Hipertrofia grado III:	36	3,58

No se obtuvieron resultados concluyentes de los valores del espacio superior (S). La variación morfológica de la masa adenoidea condicionaba variaciones en el valor de S no concordantes con el tamaño de las mismas ni con el espacio aéreo nasofaríngeo. Este hecho se ha confirmado en el estudio del grupo infectado por el VIH en el que dichas variaciones, por los casos de atrofia, han resultado más llamativas haciendo inviable su medición al perder la referencia de la masa adenoidea.

Análisis estadístico

Valorada estadísticamente la asociación entre el grado de obstrucción sintomática de las vías aéreas superiores (según la puntuación explicada en "Material y Método") y la valoración subjetiva del grado de hipertrofia adenoidea, la significación estadística es de $p=0,0001$. La distribución de los niños se recoge en la tabla XXIII.

Tabla XXIII: Relación entre el grado de obstrucción de vías respiratorias y la valoración subjetiva de la masa adenoidea.

Puntuación	<2	3-4	5-6	7-8	Total
-Normalidad-Hipertrofia I:	460	127	1	0	588
-Hipertrofia II:	130	229	14	6	379
-Hipertrofia III:	0	8	20	8	36
Total	590	364	35	14	1003

Las dos primeras columnas recogen la distribución de la muestra seleccionada para los índices de normalidad, cuya correlación con los grados de hipertrofia también alcanza significación estadística ($p < 0,0001$).

Del mismo modo se analizan estadísticamente los valores medios del índice A/N, F/K y la relación E/P en los grados de hipertrofia adenoidea valorados subjetivamente. Las asociaciones fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). Los valores medios para los índices A/N, F/K y E/P se recogen en la tabla XXIV.

Tabla XXIV: Distribución de los valores de los índices A/N, F/K, y E/P en relación a los grados de hipertrofia adenoidea.

	A/N		F/K		E/P	
	X	DS	X	DS	X	DS
-Normal-H I:	0,48	0,064	0,781	0,0973	1,05	0,815
-Hipertrofia II:	0,62	0,042	0,755	0,0824	0,558	0,291
-Hipertrofia III:	0,73	0,042	0,748	0,0779	0,317	0,405

Al valorar estadísticamente por edades el índice A/N en cada uno de los tres grados de hipertrofia, la asociación fue estadísticamente significativa, como la global, ($p < 0,0001$). Los valores del ángulo de Boogart no reflejaron asociación estadísticamente significativa ($p = 0,053$).

La asociación entre el tamaño amigdalario y la sintomatología obstructiva también tiene significación estadística ($p < 0,0001$), exactamente la misma que con el grado de obstrucción de la radiografía lateral de cráneo valorada de forma subjetiva.

Al valorar la sintomatología obstructiva de vías altas en función de los valores del índice A/N, la relación ha resultado significativa ($p < 0,0001$) en todos los grupos; la relación F/K es también significativa ($p = 0,035$); y lo mismo ocurre con el valor de la relación E/P ($p < 0,0001$). No se ha objetivado diferencias significativas en los valores del ángulo de Boogart entre los diferentes grados de obstrucción. Los valores medio en cada grupo obstructivo para los índices A/N, F/K, y E/P se recogen en la tabla XXV.

Tabla XXV: Valores medios en cada grupo obstructivo para los índices A/N, F/K, y E/P en el grupo control.

Obstrucción	A/N		F/K		E/P	
	X	DS	X	DS	X	DS
≤2	0,506	0,0872	0,775	0,0949	0,979	0,5769
3-4	0,567	0,0713	0,759	0,0802	0,851	1,1978
5-6	0,628	0,0831	0,757	0,0938	0,487	0,3249
7-8	0,683	0,0832	0,783	0,0629	0,352	0,2214

Al analizar estadísticamente los hallazgos sinusales de nuestra serie en función del grado de obstrucción respiratoria de vías altas reflejada en la anamnesis y exploración clínica (tabla XXVI), se aprecia que existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,04$); queda reflejada en la distribución de los niños la coincidencia de ausencia de sintomatología obstructiva con la mejor aireación sinusal.

Tabla XXVI: Asociación entre ocupación sinusal y grados de obstrucción respiratoria nasal.

Obstrucción	Senos libres	<25%	25-75%	>75%	Total
≤2	250	52	28	5	335
3-4	88	22	10	5	125
5-6	46	22	4	3	75
7-8	10	4	0	0	14
Total	394	100	42	13	569

También ha resultado estadísticamente significativa la asociación entre la afectación sinusal y el grado de hipertrofia adenoidea ($p<0,0439$). La distribución de los niños se recoge en la tabla XXVII y muestra la coincidencia de los niños con menor hipertrofia adenoidea en las columnas de mayor aireación sinusal.

No se muestra asociación significativa de la ocupación sinusal con la focalidad amigdalár, pero si, entre la aireación sinusal y el estado ótico ($p<0,0001$). La distribución de los niños se recoge en la tabla XXVIII

Tabla XXVII: Asociación entre la afectación sinusal y el grado de hipertrofia adenoidea.

	Senos libres	<25%	25-75%	>75%
-Normal-Grado I:	206	63	29	4
-Hipertrofia II:	158	33	11	9
-Hipertrofia III:	30	4	2	0
Total	394	100	42	13

Tabla XXVIII: Asociación entre la afectación sinusal y la exploración otológica.

	Senos libres	<25%	25-75%	>75%
-Sin patología ótica:	304	54	34	9
-Episodio aislado OMA:	19	10	1	0
-O. Seromucosa:	71	36	7	4
Total:	394	100	42	13

Al analizar estadísticamente la asociación entre la patología sinusal y las medidas radiológicas de esos mismos niños se objetivó que existen diferencias significativas en el índice A/N, el cociente F/K y el ángulo de Boogart como se muestra en la tabla XXIX. En la valoración del índice E/P en relación con dicha patología sinusal, no se han encontrado diferencias significativas ($p=0,3095$).

Tabla XXIX: Distribución de los índices A/N y F/K y del ángulo de Boogart en relación a la patología sinusal en el grupo control.

	A/N		F/K		AB	
	X	DS	X	DS	X	DS
-S. Lib:	0,573	0,0943	0,755	0,0878	131,7	3,46
-<25%:	0,523	0,1151	0,797	0,0703	131,9	3,26
-25-75%:	0,551	0,0709	0,781	0,0852	133	3,47
->75%:	0,592	0,0978	0,737	0,0689	130,1	1,34
	p=0,0001		p=0,0001		p=0,037	

Se valoró la asociación entre la focalidad amigdalар y las medidas radiológicas. El índice F/K y el ángulo de Boogart no reflejaban asociación estadísticamente significativa, mientras que los valores del índice A/N y el E/P sí reflejaban una asociación significativa ($p < 0,001$, y $p = 0,008$ respectivamente). Su distribución se refleja en la tabla XXX.

Tabla XXX: Valores de los índices A/N y E/P en función de la focalidad amigdalар en el grupo control.

	A/N		E/P	
	X	DS	X	DS
-Focales:	0,583	0,0852	0,64	0,366
-No focales	0,547	0,1028	0,849	0,7351

Excluyendo los casos de focalidad se valora la asociación estadística entre el tamaño amigdalар y los índices radiológicos. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas al valorar el cociente F/K y el ángulo de Boogart. Si las hubo, ($p < 0,0001$) al valorar los índices A/N y de E/P. Los resultados se recogen en la tabla XXXI.

Tabla XXXI: Valores de los índices A/N y E/P en función del tamaño amigdalар en el grupo control y excluyendo los casos de focalidad.

	A/N		E/P	
	X	DS	X	DS
-Engastadas:	0,669	0,1059	0,625	0,3022
-Normales:	0,534	0,0968	0,906	0,7681
-Hipertróficas:	0,616	0,0881	0,493	0,2958
-Contactantes:	0,637	0,0812	0,451	0,3859

Valorando el total de la muestra control se intentó averiguar la existencia de asociaciones estadísticamente significativas entre la otitis media con efusión y los índices radiológicos medidos. Al valorar el ángulo de Boogart no se evidenciaron diferencias significativas. El índice

A/N y la relación E/P si reflejaban asociación significativa ($p < 0,0001$). Los valores en cada grupo se recogen en la tabla XXXII.

Tabla XXXII: Valores de los índices A/N y E/P en función de la patología ótica.

	A/N		E/P	
	X	DS	X	DS
-Sin patología ótica:	0,539	0,0989	0,879	0,5882
-Episodio aislado OMA:	0,545	0,0881	0,641	0,2388
- O. Media con efusión:	0,601	0,0909	0,716	1,0104

El índice F/K reflejó una asociación estadísticamente significativa ($p=0,028$). Analizando las asociaciones entre los grupos óticos resultó que la diferencia entre los niños asintomáticos y aquellos con antecedentes de otitis media con efusión era estadísticamente significativa ($p=0,01$); y lo mismo ocurre al valorar la de estos grupos con aquellos que presentaban patología ótica ocasional ($p=0,05$). La distribución se recoge en la tabla XXXIII

Tabla XXXIII: Valor del índice F/K en función de la patología ótica en el grupo control.

	X	DS
-Sin patología ótica:	0,772	0,0871
-Episodio aislado OMA:	0,763	0,1149
-O. Media con efusión:	0,757	0,0651

2. Estudio de la población relacionada con el VIH. Datos generales

Al comenzar el estudio se dispone de un total de 60 niños infectados por el VIH (63,82% del total de niños relacionados con el virus), 23 varones (38,33%) y 37 mujeres (61,67%); y de 27 niños serorrevertidos (23 y 4 respectivamente de cada centro) que corresponden al 28,72% del total; las infecciones indeterminadas en ese momento ascienden a

7 (7,45% del total). Entre los serorrevertidos 8 (29,63%) son varones y 19 son mujeres (70,37%); y entre los prefix-E, 3 son varones (42,86%) y 4 mujeres (57,14%).

En el curso evolutivo se producen 5 éxitus (8,33%) en la serie (4 varones y 1 mujer), y se define la infección o serorreversión del total de la muestra, concluyendo el estudio con un total de 55 pacientes infectados por el VIH y 34 serorrevertidos.

La edad media de los pacientes infectados al comienzo del estudio es de $6,81 \pm 3,926$ años con un rango de edad entre los 8 meses y los 15 años. La edad media de la población inicial de serorrevertidos y de seropositivos con infección indeterminada es de $2,29 \pm 1,964$ años con un rango de edad comprendido entre 6 meses y 10 años.

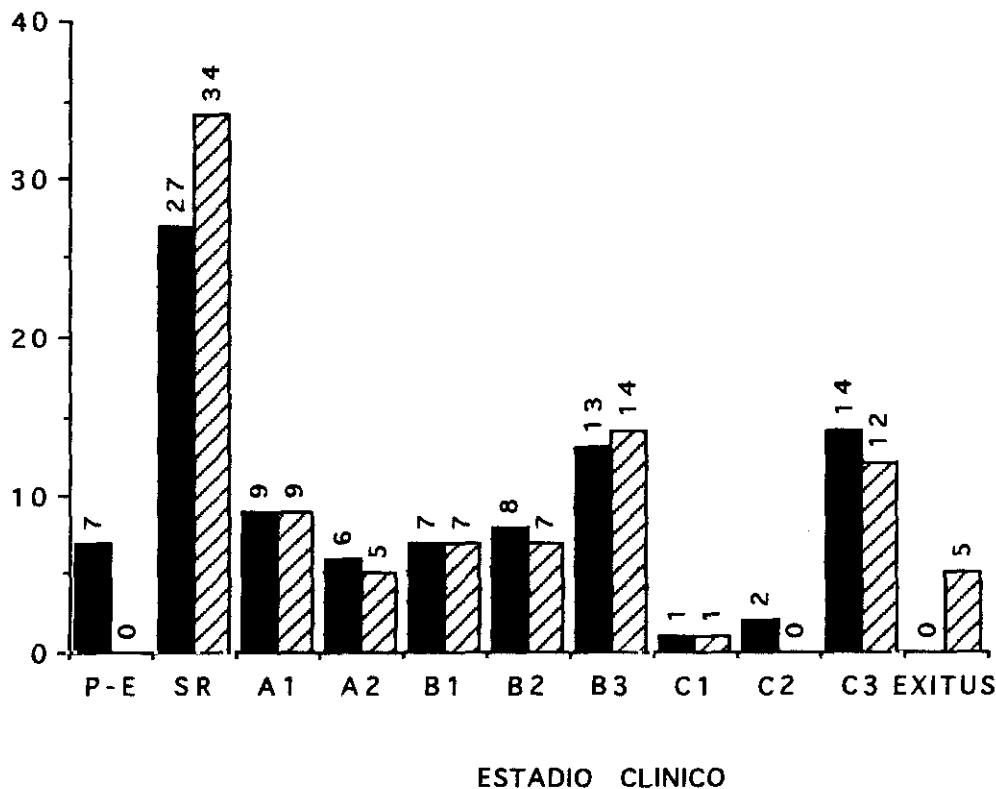
El factor de riesgo de transmisión fué la vía vertical en todos los pacientes serorrevertidos; en la serie de pacientes VIH positivos el mecanismo de transmisión fue vertical en 55 pacientes (91,67%), y en 5 (8,33%) la transmisión fue por otros mecanismos: 4 por transfusión (6,67%) y uno por vía sexual (1,66%).

En el momento de realizar el estudio 34 niños VIH positivos (56,67%) viven con los propios padres; 14 (23,33%) eran atendidos por familiares allegados; 9 (15%) residían en colegios de la comunidad; y 3 (5%) han sido adoptados. Entre los serorrevertidos 11 (32,35%) viven con sus padres; 12 (35,29%) con familiares; 5 (14,71%) en colegios de la comunidad; y 6 (17,64%) han sido adoptados.

Datos generales de los pacientes VIH positivos

El total de los 60 niños infectados por VIH presentaban PCR y Western-Blot positivas para el virus. Se han objetivado cambios en el estadiaje (según la última clasificación de los CDC- 1994) a lo largo de los 11 meses del estudio de cuatro pacientes VIH positivos, que se corresponden con niños menores de cuatro años que han evolucionado de estadios A2, C2, B3 y B2 a estadios B3, C3, C3 y B3 respectivamente. Los éxitus correspondieron a un caso C2 y un caso C3 del HNJ y a tres C3 del HGUGM. En el resto de la serie se han definido como serorrevertidos los siete pacientes prefix-E previamente mencionados. La distribución por estadios de los pacientes al comienzo y al final del estudio se recoge en el gráfico 2.

Gráfico 2 : Distribución por estadios clínicos de la muestra al inicio y al final del estudio.



Fondo negro: Distribución por estadios al comenzar el estudio

Fondo rayado: Distribución por estadios al concluir el estudio

P-E: Prefix E; SR: Serorrevertido.

Hematología. Inmunología

Las variables hematológicas analizadas incluyeron los leucocitos (células/mm³) y linfocitos totales (células/mm³), con unos valores máximos, mínimos y medios según se describe a continuación en la tabla XXXIV

Tabla XXXIV: Descriptiva de los valores de los leucocitos y linfocitos de los pacientes infectados por el VIH.

	X	DS	Nº	Mínimo	Máximo
Leucocitos	7587,574	3607,6732	94	400	19500
Linfocitos	3524,596	2676,7729	94	22	12400

Las variables inmunológicas analizadas incluyeron los linfocitos CD4 y CD8 (valores absolutos y relativos) y las inmunoglobulinas IgG, IgM, e IgA (mg/dl), con unos valores máximos, mínimos y medios según figuran en la siguiente tabla XXXV

Tabla XXXV: Descriptiva de las variables inmunológicas de la población infectada por el VIH.

	Valor medio	DS	Mínimo	Máximo
CD4 (%)	29,41	19,147	1	65
CD8 (%)	29,14	15,613	1	73
CD4 totales	1305,51	1402,266	4	5503
CD8 totales	908,68	750,704	1	4992
CD4/CD8	1,85	2,647	0,003	20
IgG	1443,71	687,117	274	2790
IgM	137,11	97,526	22,2	464
IgA	189,43	178,733	9,99	720

Así mismo, con los valores obtenidos para las inmunoglobulinas, se muestra su conversión a variables categóricas (tabla XXXVI).

Tabla XXXVI: Valoración de los niveles de inmunoglobulinas en la muestra de pacientes infectados por el VIH.

	IgG		IgA		IgM	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Aumentadas	39	41,49	27	28,72	13	13,83
Normales	33	35,11	43	45,75	58	61,7
Disminuidas	1	1,06	3	3,19	2	2,13
No determinadas	21	22,34	21	22,34	21	22,34

Se ha valorado la asociación entre los valores relativos de las inmunoglobulinas y el estadio clínico de los niños. El resultado se muestra en las tablas XXXVII y XXXVIII donde se aprecia que dicha asociación presenta significación estadística ($p < 0,05$) para la IgG, pero carece de ella en las IgA e IgM.

Tabla XXXVII: Valores relativos de la inmunoglobulina IgG y estadio clínico relacionado.

	Aumentadas %	Normales %	Disminuidas %	Indeterminadas %
A1	77,78	11,11	0	11,11
A2	50	50	0	0
B1	57,14	14,29	0	28,57
B2	75	12,5	0	12,5
B3	61,54	23,08	0	15,38
C	58,82	17,65	0	23,53
SR	0	66,67	3,7	29,63
Prefix E	14,29	57,14	0	42,86
Total	41,49	35,11	1,06	22,34

Tabla XXXVIII: Asociación entre los valores relativos de las inmunoglobulinas IgA e IgM y el estadio clínico.

	Aumentadas %		Normales %		Disminuidas %		Indeterminadas %
	IgA	IgM	IgA	IgM	IgA	IgM	
A1	11,11	11,11	77,78	77,78	-	-	11,11
A2	50	33,33	50	66,67	-	-	-
B1	42,86	-	28,57	57,14	-	14,29	28,57
B2	62,5	25	25	62,5	-	-	12,5
B3	46,15	23,08	38,46	61,54	-	-	15,38
C	41,18	17,65	35,29	58,82	-	-	23,53
SR	3,7	3,7	55,56	62,96	11,11	3,7	29,63
Prefix E	14,29	14,29	42,86	42,86	-	-	42,86
Total	28,72	13,83	45,74	61,7	3,19	2,13	22,34

Se estudió como posible predictor serológico de la aparición de alteraciones otorrinolaringológicas el antígeno p24 del VIH. Este antígeno fué positivo en 39 casos (41,49%), y negativo en 55 (58,51%). La distribución por estadios clínicos se recoge en la tabla XXXIX, donde se demuestra una asociación significativa ($p=0,0001$).

Tabla XXXIX: Distribución por estadios clínicos del antígeno p24.

	Positivo		Negativo	
	Nº	%	Nº	%
A1	3	33,33	6	66,67
A2	5	83,33	1	16,67
B1	4	57,14	3	42,86
B2	4	50	4	50
B3	9	69,23	4	30,77
C	14	82,35	3	17,65
SR	-	-	27	100
Prefix E	-	-	7	100
Total	39	1,49	55	58,51

El estudio de la serología por Western-Blot se distribuye como sigue: positivo en 43 (44,68%), negativo en 28 (30,85%), y con bandas negativizadas (+/-) en 23 (24,47%). La distribución por estadios clínicos se muestra en la tabla XL donde el valor de significación estadística es $p=0,0001$.

En cuanto al tratamiento profiláctico de las infecciones que se mantiene en los niños VIH positivos, éstos se recogen en la tabla XLI.

Tabla XL: Distribución por estadios clínicos de la serología por Western-Blot.

	Positivo		Negativo		+/-	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
A1	9	100	-	-	-	-
A2	4	66,67	-	-	2	33,33
B1	7	100	-	-	-	-
B2	8	100	-	-	-	-
B3	5	38,46	1	7,69	7	53,85
C	7	41,18	5	29,41	5	29,41
SR	-	-	22	81,48	5	18,52
Prefix E	3	42,86	-	-	4	57,14
Total	43	44,68	28	30,85	23	24,47

Tabla XLI: Profilaxis infecciosa en los niños VIH positivos de la muestra.

	Nº niños	%
Gammaglobulina	5	5,75
Antibióticos	18	20,69
Antivirales	2	2,30
Gamma + antibióticos	14	16,09
Gamma + antivirales	9	10,34
Gamma + antibióticos + antivirales	32	36,78
Antibióticos + antivirales	7	8,05

Al efectuar el desglose de la serie según el tipo de tratamiento individualizado y distribuirlo por estadios clínicos se obtienen los resultados que se exponen en la tabla XLII, en la que se indica el número de niños que efectúan en cada estadio dichos tratamientos.

Tabla XLII: Distribución de los tratamientos profilácticos infecciosos por estadios clínicos.

	Antivirales		Antibióticos		Gammaglobulinas	
A1	1	1,78%	5	8,9%	2	3,56%
A2	3	5,34%	5	8,9%	4	7,12%
B1	6	10,68%	5	8,9%	4	7,12%
B2	2	3,56%	4	7,12%	5	8,9%
B3	6	10,68%	11	19,58%	9	16,02%
C	16	28,48%	16	28,48%	15	26,7%
Total	34	60,52%	46	81,88%	39	69,42%

Neumonía intersticial linfoide (NIL)

Para valorar el estado clínico de los niños respecto a la presencia o no durante el estudio de un cuadro linfoproliferativo (CLP), en su caso NIL, o la circunstancia de que lo hubieran presentado con anterioridad y se hubiera registrado en la historia clínica, se clasifica el total de la muestra como figura en la siguiente tabla XLIII. Se anota la edad media de cada uno de los grupos cuya distribución no resulta estadísticamente significativa ($p=0,059$).

Tabla XLIII: Distribución y edad de los pacientes VIH positivos en relación a cuadros linfoproliferativos.

	Nº niños	%	Edad	DS
NIL	0	0		
No NIL ni CLP	29	48,33	5,73	4,486
CLP	10	16,66	6	3,009
NIL pasada	5	8,33	8,63	2,629
CLP pasado	16	26,66	8,83	1,327

La distribución de los estadios clínicos en cada uno de los grupos establecidos mantiene un relación estadísticamente significativa ($p=0,0012$) en parte condicionada por las características clínicas que determinan los diferentes estadios, y en parte por la evolución clínica de estos niños (tabla XLIV).

Tabla XLIV: Distribución de los cuadros linfoproliferativos de los pacientes de la muestra en función de su estadio clínico.

	No NIL ni CLP		CLP		NIL pasada		CLP pasado	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
A1	2	6,9	5	50	-	-	2	33,33
A2	3	10,34	2	20	-	-	1	16,67
B1	1	3,45	2	20	4	26,67	-	-
B2	3	10,34	1	10	4	26,67	-	-
B3	9	31,03	-	-	3	20	1	16,67
C	11	37,94	-	-	4	26,67	2	33,33
Tot	29	100	10	100	15	100	6	100

Índice nutricional de McLaren

Se valoró el estado nutricional de los pacientes VIH positivos de la muestra, obteniéndose la siguiente distribución (tabla XLV).

Tabla XLV: Estado nutricional de los pacientes de la muestra infectados por el VIH.

	Nº niños	%
>120 % Obesidad	2	3,33
110-120% Sobrenutrición	2	3,33
90-110% Normalidad	20	33,33
85-90% Malnutrición leve	6	10
75-85% Malnutrición moderada	14	23,33
< 75% Malnutrición severa	16	26,67

La distribución del índice nutricional en los pacientes VIH positivos según sus estadios clínicos presenta una relación estadísticamente significativa ($p=0,0006$), según figura en la tabla XLVI. Todos los pacientes serorrevertidos presentan un índice nutricional normal.

Tabla XLVI: Estado nutricional de los pacientes infectados por el VIH en función de los estadios clínicos.

	A1		A2		B1		B2		B3		C	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
> 120%	-	-	1	50	-	-	1	50	-	-	-	-
110-120%	1	50	-	-	-	-	-	-	1	50	-	-
90-110%	6	30	2	10	2	10	3	15	6	30	1	5
85-90%	1	16,7	2	33,3	-	-	2	33,3	1	16,7	-	-
75-85%	1	7,14	1	7,14	4	28,6	1	7,14	2	14,3	5	35,71
< 75%	-	-	-	-	1	6,25	1	6,25	3	18,7	11	68,75

3. Antecedentes otorrinolaringológicos de los pacientes VIH positivos

Para analizar los antecedentes otorrinolaringológicos de nuestra serie se cuantifican por una parte la frecuencia global de cada una de las afecciones y por otra se registran los estadios clínicos correspondientes a las patologías más destacadas.

Lesiones dermatológicas craneofaciales

De forma global los antecedentes dermatológicos en la región de cabeza y cuello fueron los recogidos en la tabla XLVII.

Al estudiar la distribución de esta serie en función de los estadios clínicos actuales se registra una significación estadística ($p < 0,005$) ya que destaca la ausencia de antecedentes dermatológicos especialmente en los niños con estadios A1, A2 y B1, y su presencia en aquellos niños en estadios B2, B3 y C por encontrarse evolutivamente en estadios más avanzados, aunque la presencia de dichas lesiones, como se muestra en la tabla XLVII, coincide precisamente con estadios de mejor pronóstico.

Tabla XLVII: Lesiones dermatológicas craneofaciales de los pacientes VIH positivos de la muestra.

	Nº	%	Estadíos clínicos
-Ausencia de lesiones:	45	75	
-Moluscum contagiosum:	2	3,33	A1, B2
-Eczema:	2	3,33	A1, B2
-Sudamina:	1	1,66	A1,
-Impétigo:	5	8,33	A1, A2, B2, C3, C3
-Lesiones verrucosas:	2	3,33	A1, B1
-Exantema cutáneo viral facial:	3	5	A1, B1, B1
-Dermatitis seborreica:	1	1,66	B2
-Angiomas:	1	1,66	B2

Epistaxis

Se han registrado episodios de epistaxis en 9 niños, 8 VIH positivos (13,33% del total de niños infectados) y un niño serorrevertido en el que coinciden los cuadros de epistaxis con episodios catarrales de vías altas.

Las distribución por estadíos de los episodios de epistaxis es la siguiente: tres niños presentaban epistaxis coincidente con cuadros catarrales de vías altas; sus estadíos fueron A2 en una ocasión y dos con A1. Otro niño se encontraba en estadio B2 y en él se sumaba plaquetopenia y clínica de insuficiencia respiratoria nasal. Los otros cuatro niños presentaban trombopenia, siendo sus estadíos C2, dos con C3 y el otro presentó episodios de repetición desde su situación clínica de B3 hasta que alcanzó un estadio C3 en un periodo de seis meses.

Queda reflejado al analizar esta asociación causa-estadío-efecto cual es el pronóstico de este cuadro clínico en el tiempo.

Candidiasis

Al revisar los antecedentes de candidiasis orofaríngea, un total de 37 pacientes presentaban referencia de ella (61,67%). Al observar en qué pacientes no se registraba esta afección nos encontramos con la distribución por estadíos clínicos que figura en la tabla

XLVIII. La distribución de este antecedente según los estadios clínicos presenta significación estadística ($p=0,0113$). Se ha relacionado esta variable con el estadio clínico actual por la naturaleza crónica de este cuadro que nos haría anotar cada uno de los estadios intermedios por los que ha pasado el niño hasta llegar a su estadio último. La relación con su situación actual en lo que respecta a este cuadro clínico se analizará en el capítulo correspondiente a la valoración clínica más reciente.

Tabla XLVIII: Antecedentes de candidiasis orofaríngea en relación a los estadios clínicos.

	Si		No	
	Nº niños	%	Nº niños	%
A1	2	5,41	7	30,43
A2	2	5,41	4	17,39
B1	5	13,51	2	8,7
B2	3	8,11	5	21,74
B3	9	24,32	4	17,39
C	16	43,25	1	4,35
Total	37	100	23	100

Se puede apreciar cómo se acumulan los casos de antecedente candidiásico en los estadios de peor pronóstico (B3 y C).

Episodios de disfonía:

En 6 niños VIH positivos hay referencia a episodios de disfonía (10%). Se trató de episodios aislados que cedieron con tratamiento médico. Se pueden distribuir en dos grupos: uno de niños menores de dos años con episodios de laringitis estridulosa y con estadios clínicos B1 y B3; y el otro de niños mayores que presentan cuadros leves de disfonía transitoria en edades comprendidas entre los 8 y los 12 años y con estadios clínicos A1, N1 y dos B2. No parece asociarse con mal pronóstico, más bien, la coincidencia de edades avanzadas y buenos estadios clínicos les asemeja a las afecciones de la población no relacionada con el VIH.

Afectación parotídea

Al revisar los antecedentes de crecimiento parotídeo nos encontramos con 42 niños sin manifestaciones clínicas al respecto (70%). De los 18 restantes que presentaron crecimiento parotídeo en 2 (3,33%) el episodio fue transitorio e inespecífico mientras que en los otros 16 (26,67%) se asoció a un cuadro linfoproliferativo (CLP) en el momento de presentar la hipertrofia parotídea.

Al valorar la referencia a cuadros de parotiditis, en 43 niños (71,67%) este hecho está ausente en su historia clínica, en 4 (6,66%) se registra aisladamente, y en los 13 restantes (21,67%) los episodios fueron de repetición y coincidentes con cuadros linfoproliferativos generalizados; en cinco casos se asoció a cuadro de NIL (estadios B1 y B2) y los otros ocho fueron estadios A1, A2 y dos B1 sin NIL asociada.

Valorada la asociación entre la hipertrofia parotídea y los episodios parotídeos se demuestra significación estadística ($p=0,0001$). En 13 niños se produce coincidencia de ambas variables clínicas (26,67%). Se trata de los 13 niños en los que coincide el crecimiento con cuadro linfoproliferativo. En 4 casos los episodios de parotiditis no se han acompañado de crecimiento parotídeo y de igual forma coinciden con aquellos niños en que los episodios se han registrado de forma aislada, no reiterativa.

Otorrea oído medio

Se revisa la referencia de antecedentes de otorrea en el oído medio. El resultado se refleja en la tabla II.

Tabla II: Antecedentes de otorrea en el oído medio y estadios clínicos relacionados.

	Nº	%	Estadios clínicos
No antecedentes	35	58,33	
Ocasional	11	18,33	
Crónica	7	11,67	B2, C3(5), B3
Coincidente con CLP	7	11,67	A1(2), A2, B1(2), B2(2)

Los casos aislados de otorrea se han presentado en 11 niños en los que los estadios se diferencian en dos grupos claros: cuatro presentaban estadio A, dos A1 y dos A2, y edad comprendida entre los 5 y los 9 años; de los otros siete, cinco presentaron el episodio con estadios B2 y B3, pero en el plazo de uno a tres años se encuentran en estadio C y otros dos en estadios C3 y sus edades oscilan de los 2 a los 12 años.

Al analizar las historias de los niños con otorrea crónica nos encontramos con niños con mala evolución (estadios C3 y B3), y un caso de comienzo en estadio B2, coincidiendo con clínica obstructiva de vías altas y evolución posterior a estadio C.

Los cuadros de otorrea asociados con cuadros linfoproliferativos se presentaron en siete niños, en dos de ellos con NIL (B2); los otros presentaron estadios B1(2), A2 y dos A1.

Queda patente al analizar detenidamente esta asociación de estadiaje, la diferencia claramente marcada entre la otorrea crónica asociada a estadios avanzados de la enfermedad, con mal pronóstico, y los episodios aislados de exudado ótico producido en niños relacionados con cuadros de linfoproliferación que, como se confirmará más adelante en la exposición de este trabajo, presentan factores de obstrucción local secundarios a su linfoproliferación y que los equiparan a la población normal con otitis media con efusión.

Otitis externa

Se localizaron claros episodios de otitis externas en tres niños (5%) en periodos vacacionales; se correspondió con una niña de 10 años N1 y dos con estadio B2 de 4 y 7 años de edad respectivamente.

OSM

Se registraron antecedentes de otitis media con efusión (tabla L), incluyendo el concepto de otitis seromucosa, con o sin agudización del cuadro, en 32 niños (53,33%). De ellos, en 20 (33,33% del total) se asocia con cuadros linfoproliferativos (NIL completas o hipertrofias linfoideas generalizadas sin desarrollar NIL).

Tabla L: Antecedentes de otitis media en la población infectada de la muestra.

	Si		No	
	Nº	%	Nº	%
No CLP	12	20	17	28,33
CLP/NIL	20	33,34	11	18,33

Cuadros catarrales

La referencia a los cuadros catarrales de vías altas se distribuye de la siguiente forma (tabla LI).

Tabla LI: Antecedente de cuadros catarrales: frecuencia de distribución.

	Nº	%
Ausencia	5	8,33
Ocasionales	26	43,34
Frecuentes	9	15
Coincidentes con CLP	20	33,33

De los 29 niños en los que el factor "antecedente de cuadros catarrales frecuentes" supera lo que se consideraría normal en un niño no relacionado con factores de riesgo para el VIH, es importante destacar el alto porcentaje (68,96%) en el que el factor obstructivo, que quedará reflejado más adelante en la exposición, se considera un rasgo asociado.

Tabla LII: Antecedentes de patología sinusal.

	Nº	%
Sin antecedentes	36	60
Un episodio aislado	11	18,34
Crónica	5	8,33
Crónica asociada a CLP	8	13,33

Sinusitis

Los antecedentes de patología sinusal en la serie se muestran en la tabla LII. Al estudiar la distribución de estadios coincidente con los episodios sinusales destaca la presencia de sinusitis crónica en cinco niños de edades comprendidas entre los 5 y los 13 años con estadios clínicos C3 (4 casos) y un B3 (8,33%), y en aquellos con clínica linfoproliferativa, incluida coincidencia con NIL; sus edades quedan comprendidas entre los 4 y los 11 años y sus estadios clínicos fueron: dos B1 y dos B2 (NIL), dos A1 de cuatro años y otros dos B1 y B2 de siete años de edad que coincidieron con CLP florido.

La referencia a un episodio aislado en las Historias Clínicas no siguió un patrón de estadiaje fijo, aunque predominaron (9 de los 11 casos, 81,81% de los mismos) estadios A1, A2 y B1, B2, en etapas en que se hacía referencia a focalidad orofaríngea y obstrucción de vías altas, con una media de 6 años de edad. Los otros dos casos fueron estadios C3.

Celulitis periorbitaria

Se han recogido tres casos de celulitis periorbitaria unilateral coincidente con sinusitis maxilar y etmoidal bilateral, en un niño de cuatro años en estadio A1, una niña de 6 años también A1 que posteriormente presentó NIL, y en un varón de 11 años y estadio clínico B1. En todos los casos remitió el cuadro con tratamiento médico. Estos datos suponen un 5% del grupo general y un 20,83% de la población con referencia a episodio nasosinusal.

Amigdalitis

Al valorar los cuadros de amigdalitis de nuestra serie nos encontramos con los resultados que se muestran en la tabla LIII

Tabla LIII: Antecedentes de patología amigdalar en los enfermos VIH positivos de nuestra serie.

	Nº	%
Sin referencia a amigdalitis	32	53,33
Ocasional	15	25
Crónica	13	21,67

Al analizar los estadios en que transcurren los episodios de focalidad amigdalina en los niños en los que la amigdalitis no se ha registrado como un episodio aislado sino como cuadros de repetición durante un tiempo determinado, se han encontrado dos grupos diferentes: uno coincidente con estadios linfoproliferativos y una edad media de cinco años, que comprende 8 niños con estadios A1 (3 casos), A2, B1 (NIL), B2 (3 casos, dos de ellos con NIL); y otro grupo con estadios B2 sin linfoproliferación, B3 (2 casos) y C3 (2 casos) que comprendía niños más comprometidos clínicamente y con edad media de 8 años. En dos de estos últimos los antecedentes de amigdalitis se remontaban a estadios A1 y B1 de comienzo a los 3 y 5 años respectivamente. El caso B2 sin NIL, presentó un cuadro de flemón periamigdalino que cedió con tratamiento médico y que no requirió drenaje quirúrgico.

Hipertrofia amigdalina

Al valorar el tamaño amigdalina entre los antecedentes, se recogen aquellos casos de hipertrofia amigdalina. En 28 niños el tamaño fue normal o engastado (46,67%); en 32 niños se objetivó en algún momento hipertrofia amigdalina. Al analizar su clínica general en esas exploraciones se aprecia en 30 casos (50%) coincidencia con estadios linfoproliferativos y edad media de 6 años.

Lesiones orales

Las referencias a lesiones de la cavidad oral se distribuyen como se expresa en la tabla LIV (descartando en este apartado las lesiones claramente candidiásicas); las diferencias apreciadas en esta distribución carecen de significación estadística ($p=0,064$).

La referencia a los estadios en que se produjeron estas lesiones orales permite reconocer la preferencia de las mismas por los estadios más avanzados de la enfermedad, especialmente al considerar que es el último grupo, en el que se asocian dos o tres lesiones orales, el que coincide con los niños más comprometidos clínicamente.

Tabla LIV: Antecedente de lesiones en la cavidad oral en los pacientes infectados.

	Nº	%	Estadíos clínicos
Ausencia de lesiones	32	53,34	
Aftas	6	10	A1(2) ,A2, B1, C3(2)
Lesiones herpéticas	5	8,33	A2, B1, B2(2), B3, C3(2)
Glositis	9	15	B1(2) ,B2(2) ,B3(6) ,C2, C3
Quelitis	2	3,33	B1, B3
Más de una lesión asociada	6	10	B3, C3(5)

Sintomatología obstructiva de vías altas

Las referencias a obstrucción respiratorias de vías altas, sin especificar la cuantificación de la misma, que no estaba protocolizada, recogía un total de 28 pacientes (46,67%) con ausencia de clínica al respecto; en los 32 restantes (53,33%), en algún momento evolutivo se ha objetivado por sus exploradores, o se ha comunicado por sus cuidadores, referencias a clínica obstructiva. Sólo en 6 niños (10%) no ha habido coincidencia de cuadro linfoproliferativo evidente en su evolución clínica; son niños pequeños (2 casos) en estadios A, que pueden estar comenzado su hipertrofia adenoamigdal, y con cuatro niños entre los 4 y 7 años con estadios B2 y B3.

Adenopatías cervicales

Al recoger la referencia a la palpación de adenopatías cervicales la distribución fue la que se relata en la tabla LV.

Tabla LV: Antecedentes de adenopatías cervicales palpables en los pacientes infectados de nuestra serie.

	Nº	%
No palpables	8	13,33
Permanentes	19	31,67
Transitoria	11	18,33
Palpación coincidente con CLP	22	36,67

La situación clínica general de estos niños se aprecia en la siguiente distribución de estadios clínicos actuales expresadas en tantos por ciento (tabla LVI).

Tabla LVI: Presencia de adenopatías en la historia clínica de los niños VIH positivos. Distribución porcentual según el estadiaje clínico actual.

	A1	A2	B1	B2	B3	C
No palpables	0	0	14,29	12,5	30,77	11,77
Transitorias	0	16,67	0	12,5	30,77	29,41
Permanentes	44,44	66,66	28,57	25	23,08	23,53
Asociadas a CLP	55,56	16,67	57,14	50	15,38	35,29
Total	100	100	100	100	100	100

Esta distribución permite apreciar cómo en los estadios de mejor pronóstico de la enfermedad, siempre se han palpado adenopatías (A1, A2). En el otro extremo, en los estadios B3 y C, hay una distribución equivalente de la presencia o ausencia de adenopatías que traduce la evolución clínica diferente que sufren los niños hasta alcanzar estos estadios. Mediante la prueba de Kruskal-Wallis apreciamos que estas diferencias comentadas son estadísticamente significativas ($p=0,04$).

Intervenciones quirúrgicas otorrinolaringológicas

Revisadas las historias clínicas se ha recogido el antecedente de legrado adenoideo en tres niños: el primer caso se trata de una niña que en la actualidad tiene 10 años y se encuentra en estadio clínico B3; la intervención se realizó a los cuatro años con estadio B2, con clínica de NIL; se dispone de radiografía lateral de cráneo con imagen de obstrucción total antes del legrado. A los 8 años, cuatro después de la intervención, se le efectúa una nueva radiografía lateral de cráneo en la que persiste hipertrofia de grado III. En la actualidad presenta marcada atrofia de tejidos blandos retrofaríngeos.

El segundo caso es un niño que en la actualidad tiene 9 años de edad y se encuentra en estadio A1; fué legrado cuando contaba con cuatro años por patología obstructiva de vías

altas. Persiste, a pesar de la intervención, hipertrofia moderada de tejidos blandos retrofaríngeos.

El último caso es el de una niña de 14 años en estadio C3, VIH positiva como consecuencia de una transfusión, y que ha debutado con clínica hace 3 años; hasta entonces desconocía su estado de infección. Tuvo que ser intervenida a los 10 años, en una clínica privada, por obstrucción respiratoria de vías altas; afortunadamente la familia conservaba la radiografía previa. En la actualidad presenta una acentuada atrofia de tejidos blandos retrofaríngeos.

4. Clínica otorrinolaringológica de los pacientes VIH positivos.

Los resultados se analizarán globalmente y en función de los estadios de cada uno de los pacientes. Dentro de este bloque, en el apartado radiográfico, al disponer de mayor número de fichas-estadiaje en correspondencia con los estudios radiográficos obtenidos, será posible reunir una serie ampliada de manifestaciones otorrinolaringológicas.

Anamnesis

Asintomáticos ORL

Desde el punto de vista otorrinolaringológico 3 pacientes (5%) se consideraron en la anamnesis como asintomáticos; se corresponden con una niña de 10 años en estadio A1, un niño de 12 años en estadio A2, y una niña de 3 años en estadio A2. Los dos primeros han presentado cuadros catarrales ocasionales, mientras que la última niña, coincidiendo con un empeoramiento de su estado clínico a lo largo de este estudio ha pasado a estadio B2 y presenta focalidad orofaríngea de características crónicas.

Mejoría ORL tras profilaxis

De los 56 pacientes que han mantenido algún tipo de tratamiento profiláctico, en 36 de ellos (64,29%) se ha objetivado en su seguimiento habitual, algún tipo de mejoría en su sintomatología otorrinolaringológica. En los restantes 20 (35,71%) no se ha apreciado esta

mejoría clínica. Los estadios en que se encontraban en una u otra situación se recogen en la tabla LVII.

Tabla LVII: Mejoría de la sintomatología ORL según los estadios clínicos en enfermos en profilaxis.

	Mejoría		Sin mejoría	
	Nº	%	Nº	%
A1	5	13,89	0	0
A2	4	11,11	2	10
B1	6	16,67	1	5
B2	7	19,44	1	5
B3	8	22,22	5	25
C	6	16,67	11	55

En la tabla LVIII se recogen los tratamientos empleados en los niños que experimentaron mejoría clínica con el tratamiento profiláctico. Se exponen en conjunto (A) y desglosado según los tratamientos empleados (B).

Tabla LVIII: Tratamientos profilácticos empleados en los niños en que se ha objetivado mejoría en su sintomatología del área ORL.

A)

	Nº niños	%
Gammaglobulina	2	5,56
Antibióticos	9	25
Antivirales	1	2,78
Gamma + antibióticos	5	13,89
Gamma + antivirales	4	11,11
Gamma + antibióticos + antivirales	11	30,55
Antibióticos + antivirales	4	11,11

B)

	Nº niños	%
Gammaglobulina	22	56,41
Antibiótico	25	54,34
Antivirales	9	26,47

Valorando estadísticamente la mejoría clínica del área otorrinolaringológica en función de los tratamientos empleados se aprecia que existen diferencias significativas ($p=0,0418$). De este modo, la mejoría es menor en los niños que recibieron únicamente tratamiento antiviral; la gammaglobulina como tratamiento aislado no se traduce en mejoría clínica significativa, mientras que su eficacia aumenta cuando se utiliza en terapia combinada. La antibioterapia es el tratamiento aislado que se demuestra más eficaz en la prevención de las infecciones del área ORL.

Ronquido nocturno

Al interrogar a los cuidadores de los niños VIH positivos sobre la presencia o no de ronquido nocturno habitual, resultó que 11 niños (18,33%) lo presentaban; estando ausente de modo habitual en los restantes 49 (81,67%). Al valorar estos resultados en función del estadio clínico obtenemos la tabla LIX donde las diferencias mostradas son significativas ($p=0,0009$). Es de destacar la mayor frecuencia de ronquido nocturno en el estadio B1 y su ausencia, preferentemente, en los estadios B3 y C.

Manifestaciones de obstrucción respiratoria de vías altas

Al valorar la variable cuantificada de Insuficiencia Respiratoria de vías altas se obtuvo una puntuación media de 1,73 puntos con una desviación *standard* de 1,745 y un rango entre 0 y 6. Se muestra a continuación la distribución de esta puntuación (tabla LX).

Tabla LIX: Distribución de la presencia o ausencia del ronquido nocturno en función de los estadios clínicos.

	Ronquido		No ronquido	
	Nº	%	Nº	%
A1	1	9,09	8	16,33
A2	1	9,09	5	10,2
B1	6	54,55	1	2,04
B2	1	9,09	7	14,29
B3	1	9,09	12	24,49
C	1	9,09	16	32,65
Total	11	100	49	100

Tabla LX: Cuantificación y distribución de la sintomatología de obstrucción respiratoria de vías altas.

Puntuación	Nº	%
0	19	31,67
1	14	23,34
2	9	15
3	8	13,33
4	5	8,33
5	2	3,33
6	3	5

Valorando la distribución de la puntuación de la obstrucción en los distintos estadios clínicos se aprecian diferencias significativas ($p=0,0012$) como se muestra en la tabla LXI. Se observa cómo las mayores puntuaciones se agrupan en los estadios A1, A2 y B1; de igual forma, en sentido contrario, es en los estadios B3 y C donde se agrupan las menores puntuaciones.

Tabla LXI: Distribución de la sintomatología de obstrucción respiratoria de vías altas en relación con el estadio clínico.

	0		1		2		3		4		5		6	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
A1	-	-	2	14,3	4	44,4	2	25	-	-	-	-	1	33,3
A2	2	10,5	-	-	-	-	3	37,5	1	20	-	-	-	-
B1	-	-	-	-	-	-	1	12,5	2	40	2	100	2	66,7
B2	1	5,3	4	28,6	1	11,2	2	25	-	-	-	-	-	-
B3	5	26,3	3	21,4	4	44,4	-	-	1	20	-	-	-	-
C	11	57,9	5	35,7	-	-	-	-	1	20	-	-	-	-
Total	19	100	14	100	9	100	8	100	5	100	2	100	3	100

Cuadros catarrales

La distribución del número de episodios de catarro común que presentaban anualmente, se muestra en la tabla LXII:

Tabla LXII: Frecuencia anual del número de episodios de catarro común.

	Nº niños	%
< 3 episodios	46	76,67
≥3-<6 episodios	14	23,33
≥ 6 episodios	0	0

La distribución de esta variable en función de los estadios clínicos según se muestra a continuación (tabla LVIII), no presenta significación estadística ($p=0,2239$):

Se ha comprobado que no existen diferencias significativas en el número de episodios catarrales en función del medio en que se desenvuelven los niños estudiados.

Tabla LXIII: Frecuencia anual del número de episodios de catarro común en función del estadiaje clínico.

	<3 episodios		≥ 3 episodios	
	Nº	%	Nº	%
A1	5	10,87	4	28,57
A2	6	13,04	0	0
B1	4	8,7	3	21,43
B2	7	15,22	1	7,14
B3	9	19,56	4	28,57
C	15	32,51	2	14,29
Total	46	100	14	100

Exploración clínica

Lesiones dermatológicas craneofaciales

Efectuada la exploración dermatológica de la serie sólo cuatro pacientes presentaron algún tipo de alteración (6,67%). Se trataba de un caso de *moluscum contagiosum* en una paciente en estadio A1 de 6 años; lesiones eczematosas en un niño de dos años y medio en estadio B3; sudamina en un pequeño de año y medio de edad en estadio B3; y lesiones herpéticas e impetiginosas en un niño C3 de 2 años que falleció en el transcurso de este estudio.

Otoscopia

Tras efectuar la otoscopia y considerando el hecho anecdótico de la extracción de un cuerpo extraño de naturaleza plástica en un oído, y de la necesidad de limpiar los conductos de restos ceruminosos, la distribución de imágenes otoscópicas fué la que muestra la tabla LXIV.

Tabla LXIV: Imagenes otoscópicas en la población infectada.

	O. derecho		O. izquierdo		Global	
	Nº niños	%	Nº niños	%	Nº oídos	%
Normal	34	56,67	36	60	70	58,33
Timpano retraído	7	11,67	7	11,67	14	11,67
Tímpano congestivo	7	11,67	3	5	10	8,33
Tímpano esclerosado	2	3,33	1	1,67	3	2,5
Otitis seromucosa	3	5	4	6,66	7	5,83
Otitis media aguda	3	5	2	3,33	5	4,17
Otitis media supurada	4	6,66	7	11,67	11	9,17
Otitis externa	0	0	0	0	0	0

Al efectuar la distribución por estadíos clínicos de la imagen otoscópica se valoraron conjuntamente los 120 oídos. Esta distribución resulta estadísticamente significativa ($p=0,0001$) mostrando los valores que exponen a continuación (tabla LXV).

Tabla LXV: Imagenes otoscópicas en la población infectada en relación al estadio clínico.

	A1		A2		B1		B2		B3		C	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Normal	14	20	4	5,7	6	8,6	10	14,2	16	22,9	20	28,6
Timpano retraído	4	28,6	3	21,4	4	28,6	2	14,2	1	7,2	-	-
Tímpano congestivo	-	-	2	20	-	-	2	20	5	50	1	10
Tímpano esclerosado	-	-	-	-	2	66,7	-	-	-	-	1	33,3
Otitis seromucosa	-	-	3	42,8	2	28,6	2	28,6	-	-	-	-
Otitis media aguda	-	-	-	-	-	-	-	-	1	20	4	80
Otitis media supurada	-	-	-	-	-	-	-	-	3	27,3	8	72,7
Otitis externa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	18		12		14		16		26		34	

Puede observarse cómo la afección ótica aguda y los episodios otorreicos se concentran en los estadíos B3 y C, incluyendo la impresión de congestión timpánica. Si se consideran las variaciones ventilatorias (retracción timpánica, OSM) o sus secuelas, la concentración de casos se produce en los estadíos A y B exceptuado el B3. El porcentaje global de afectación de oído medio con o sin efusión asciende a 39,16% en nuestra serie.

No se han encontrado diferencias estadísticas significativas al valorar la patología detectada mediante otoscopia en función del medio sociofamiliar.

Al considerar la influencia de la edad en la patología ótica y dividir el grupo de niños infectados entre los menores y mayores de seis años (tabla LXVI) la distribución ha resultado ser estadísticamente significativa ($p= 0,0001$). Así, en los menores de seis años un 42,85% de los oídos explorados muestran otoscopia normal, frente al 71,05% de los oídos en los niños de seis o más años de edad; de esa forma el porcentaje de afección ótica se eleva al 57,14% al limitar la edad a menores de 6 años, mientras que se reduce al 28,94% al superar dicha edad. La distribución queda reflejada en la siguiente tabla LXVI.

Tabla LXVI: Distribución de la patología ótica en relación a la edad.

	< 6 años		≥ 6 años	
	Nº niños	%	Nº niños	%
Normal	48	47,06	54	52,94
Tímpano retraído	28	84,85	5	15,15
Tímpano congestivo	13	92,86	1	7,14
Tímpano esclerosado	0	0	3	100
Otitis seromucosa	15	83,33	3	16,67
Otitis media aguda	3	42,86	4	57,14
Otitis media supurada	5	45,45	6	54,55
Otitis externa	0	0	0	0
Total	112	59,57	76	40,43

Focalidad faríngea

Tras explorar por faringoscopia directa la focalidad de este area, se objetiva ausencia de focalidad en 23 niños (38,33%); en 36 (60%) se aprecia congestión, eritema o indicios de cuadro agudo o en su caso cronicado; y en un paciente (1,67%) se objetivan placas activas sobre la superficie amigdalar. La distribución por estadios clínicos (tabla LXVII) no alcanzó significación estadística ($p=0,9812$). Si mostró significación estadística ($p=0,009$) la presencia de focalidad amigdalar en función del medio en que se desenvuelven estos niños (tabla LXVIII), siendo entre los atendidos en colegios de la comunidad los que presentan mayor porcentaje relativo de focalidad orofaríngea .

Tabla LXVII: Distribución de la focalidad faríngea en relación al estadiaje clínico.

	Normal		Congestión		Placas	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
A1	4	17,39	5	13,89	-	-
A2	2	8,7	4	11,11	-	-
B1	3	13,04	4	11,11	-	-
B2	4	17,39	4	11,11	-	-
B3	4	17,39	8	22,22	1	100
C	6	26,09	11	30,56	-	-

Tabla LXVIII: Distribución de la focalidad faríngea en relación al medio social.

	No focales		Eritema		Placas	
Padres	13	(38,24%)	21	(61,76%)	-	
Familiares	6	(42,86%)	8	(57,14%)	-	
Colegio	2	(22,22%)	7	(77,78%)	-	
Adoptados	2	(66,67%)	-		1	(33,33%)

Tamaño amigdalar

Se valoró el tamaño de las amígdalas palatinas resultando la distribución que se muestra en la tabla LXIX

Tabla LXIX: Tamaño amigdalario de los pacientes infectados de la muestra.

	Nº niños	%
Engastadas	23	38,33
Normales	24	40
Hipertróficas	12	20
Contactantes	1	1,67

Al valorar esta variable en función de los estadios clínicos de los niños se obtienen diferencias con significación estadística ($p=0,0001$). La muestra se distribuyó como se recoge en la tabla LXX.

Tabla LXX: Tamaño amigdalario de los pacientes infectados en función del estadio clínico.

	Engastadas		Normales		Hipertróficas		Contactantes	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
A1	1	4,34	4	16,66	4	33,33	-	-
A2	1	4,34	2	8,33	3	25	-	-
B1	1	4,34	2	8,33	3	25	1	100
B2	1	4,34	5	20,83	2	16,67	-	-
B3	6	26,08	7	29,16	-	-	-	-
C	13	56,52	4	16,66	-	-	-	-
Total		100		100		100		100

Destacan los estadios B3 y C en cuanto a amígdalas engastadas, y la preferencia de hipertrofia en los estadios A1, A2 y B1; es en este último donde se sitúa el caso de amígdalas contactantes.

Pared posterior orofaríngea

La distribución en nuestra serie de la imagen que se obtiene de la pared posterior orofaríngea por faringoscopia directa fue la expuesta en la tabla LXXI.

Tabla LXXI: Imagen de la pared posterior orofaríngea.

	Nº niños	%
A- Normal	12	20
B- Mucosidad	13	21,67
C- Nódulos linfáticos hipertróficos	6	10
D- Mucosa atrófica	14	23,33
E- Mucosidad + Nódulos hipertróficos	7	11,67
F- Nódulos hipertróficos + Mucosa atrófica	0	0
G- Mucosidad + Mucosa atrófica	8	13,33

La distribución de esta variable en función de los estadios clínicos (tabla LXXII) de la serie muestra significación estadística ($p=0,0001$). Para facilitar la visión global de la misma se asigna a cada categoría la letra que figura en la tabla precedente.

Tabla LXXII: Distribución de la imagen de la pared posterior orofaríngea según los estadios clínicos.

	A1		A2		B1		B2		B3		C		100
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
A-Normal	2	16,7	2	16,7	1	8,3	3	25	4	33,3	-	-	
B-Mucosidad	4	30,8	1	7,7	2	15,4	2	15,4	4	30,7	-	-	
C-Hipertrofia nodular	3	50	1	16,7	-	-	2	33,3	-	-	-	-	
D-Mucosa atrófica	-	-	-	-	-	-	-	-	4	28,6	10	71,4	
E: B + C	-	-	2	28,6	4	57,1	1	14,3	-	-	-	-	
F: C + D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
G: B + D	-	-	-	-	-	-	-	-	1	12,5	7	87,5	

Hay que reseñar la presencia de mucosa atrófica, con o sin restos mucosos en los estadios avanzados (B3 y C) y de hipertrofia nodular en los estadios A1, A2, B1 y B2; el

aspecto de mucosa normal con o sin restos mucosos, con la excepción del estadio C parece estar repartida entre todos los estadios clínicos.

Lesiones orales

En la exploración de la cavidad oral se objetivan las lesiones que se muestran en la tabla LXXIII.

Tabla LXXIII: Lesiones de la cavidad oral en los enfermos VIH positivos.

	Nº niños	%
Ausencia de lesiones	39	65
Aftas	7	11,67
Lesiones herpéticas	2	3,33
Glositis	7	11,67
Queilitis	1	1,66
2 ó 3 lesiones asociadas	4	6,67

La distribución por estadios clínicos presenta diferencias significativas ($p=0,0127$), y se recoge en la tabla LXXIV.

Tabla LXXIV: Distribución por estadios clínicos de las lesiones orales en los enfermos VIH positivos.

	A1		A2		B1		B2		B3		C	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Ausencia de lesiones	9	23,1	5	12,8	4	10,2	7	18	8	20,5	6	15,4
Aftas	-	-	1	14,3	1	14,3	-	-	2	28,5	3	42,9
Lesiones herpéticas	-	-	-	-	1	50	-	-	-	-	1	50
Glositis	-	-	-	-	1	14,2	-	-	3	42,9	3	42,9
Queilitis	-	-	-	-	-	-	1	100	-	-	-	-
2-3 lesiones asociadas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	100

Resalta la ausencia de lesiones en los estadios más favorables, y la concentración de lesiones en los estadios B3 y C, si acaso con la excepción de las queilitis y de las lesiones herpéticas.

Caries

De la misma manera se valoró la presencia de caries dentales y de enfermedad inflamatoria crónica de las encías. El resultado fue el que muestra la tabla LXXV.

Tabla LXXV: Caries y lesiones periodontales en enfermos VIH positivos.

Ausencia de caries	42 niños	(70%)
Caries dentales	18 niños	(30%)
Periodontitis	3 niños	(5% del total, 16,67% de los niños con caries)

Los tres casos de periodontitis correspondían a tres niños mayores de 9 años con estadio clínico C3.

La distribución por estadios, que se expone a continuación en la tabla LXXVI, no presenta significación estadística ($p=0,0555$); no mejora la significación valorando los niños exclusivamente con o sin caries dental sin considerar la variable inflamación gingival.

Tabla LXXVI: Distribución por estadios clínicos de las caries y enfermedad periodontal en enfermos VIH positivos.

	Si		No		Periodontitis	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
A1	3	20	6	14,29	-	-
A2	1	6,67	5	11,9	-	-
B1	2	13,33	5	11,9	-	-
B2	2	13,33	6	14,29	-	-
B3	2	13,33	11	26,19	-	-
C	5	33,34	9	21,43	3	100
Total	15	100	42	100	3	100

Se valora la edad media de los niños sin caries y de aquellos con caries incluyendo los tres niños con periodontitis asociada (tabla LXXVII). La diferencia entre los dos grupos resulta estadísticamente significativa ($p=0,0001$).

Tabla LXXVII: Edad media de los enfermos VIH positivos que presentan enfermedad periodontal.

	Edad media (años)	DS
Caries	10,58	2,413
Ausencia de caries	5,19	3,288

La edad media de los tres niños con periodontitis es de 10 años (DS:1,73). Esta edad media no se diferencia estadísticamente de la que presentan los niños con caries.

Considerando estas diferencias en función de la edad se valora la influencia del estadio clínico (tabla LXVIII); se seleccionan los mayores o iguales a 6 años y se estudia la distribución de la variable caries en los diferentes casos. De esta manera se aprecian diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$).

Tabla LXXVIII: Distribución en estadios clínicos de los enfermos VIH positivos mayores de 6 años que presentan caries.

	Si		No	
	Nº niños	%	Nº niños	%
A1	3	16,67	4	23,53
A2	1	5,56	2	11,76
B1	2	11,11	1	5,88
B2	2	11,11	3	17,65
B3	2	11,11	4	23,53
C	8	44,44	3	17,65
Total	18	100	17	100

No se han apreciado diferencias significativas al valorar la patología dental en función del medio en que se desenvuelven los niños valorados.

Candidiasis

La valoración clínica confirmada en los frotis orofaríngeos descubren a 25 niños (41,67%) como afectados de candidiasis orofaríngea en el momento de realizar el estudio. Todos ellos realizan tratamiento antimicótico (Nistatina o Ketoconazol). En ningún caso se trataba de un episodio aislado sino de una afección crónica y recidivante. Al realizar una distribución por estadios clínicos (tabla LXXIX) resulta una asociación estadísticamente significativa ($p=0,0001$).

Tabla LXXIX: Distribución en estadios clínicos de la candidiasis orofaríngea en enfermos VIH positivos.

	Si		No	
	Nº	%	Nº	%
A1	0	0	9	25,71
A2	0	0	6	17,14
B1	2	8	5	14,29
B2	1	4	7	20
B3	9	36	4	11,43
C	13	52	4	11,43
Total	25	100	35	100

Se valora la posible asociación de la candidiasis en la exploración clínica con la referencia a antecedentes de candidiasis orofaríngea en su historial clínico. La distribución de los pacientes se muestra en la siguiente tabla LXXX; la asociación es estadísticamente significativa ($p=0,0001$) lo que confirma la cronicidad de este proceso.

Se valora la distribución de la presencia de candidiasis orofaríngea en función de la edad, dividiendo esta última en cuatro grupos (tabla LXXXI). Las diferencias no resultan estadísticamente significativas ($p>0,05$).

Tabla LXXX: Asociación entre candidiasis actual y antecedentes de candidiasis en enfermos VIH positivos.

		Antecedentes de candidiasis		
		Si	No	Total
Candidiasis actual	Si	23 (38,33%)	2 (3,33%)	25 (41,67%)
	No	14 (23,33%)	21 (35%)	35 (58,33%)
Total		37 (61,67%)	23 (38,33%)	60 (100%)

Tabla LXXXI: Distribución de la presencia de candidiasis orofaríngea en función de la edad en los enfermos VIH positivos.

	Si		No	
	Nº niños	%	Nº niños	%
< 3	5	41,67	7	58,33
≥ 3 - <6	5	38,46	8	61,54
≥ 6 - < 9	5	38,46	8	61,54
≥ 9	10	45,45	12	54,55
Total	25	41,67	35	58,33

No se han apreciado diferencias significativas al valorar la presencia de candidiasis orofaríngea en función de los cuidadores y medio en que se desarrollan.

En un intento por realizar este estudio lo más completo posible, se efectuó una laringoscopia indirecta a aquellos niños que colaboraron espontáneamente en dicha prueba. Sólo en 6 casos pudo realizarse satisfactoriamente y en todos ellos la exploración fue rigurosamente normal.

Rinoscopia

De la valoración estructural y de la mucosas de las fosas nasales por rinoscopia anterior, únicamente en una paciente de 13 años en estadio clínico C3 se objetivó una desviación septal

con compromiso funcional que se atribuyó a un traumatismo previo; el resto de la serie presenta la distribución que se muestra en la tabla LXXXII.

Tabla LXXXII: Rinoscopia de los enfermos VIH positivos de nuestra serie.

	Nº niños	%
Mucosa nasal normal	27	45
Mucosa nasal atrófica	14	23,33
Lesiones costrosas	4	6,67
Mucosa hiperplásica edematosa	6	10
Mucosa hiperplásica congestiva	9	15
Mucosa hiperplásica polipoidea	0	0

La distribución de esta exploración en función de los estadios clínicos resulta estadísticamente significativa ($p=0,0001$) según se muestra en la siguiente tabla LXXXIII.

Tabla LXXXIII: Distribución de la rinoscopia en función de los estadios clínicos de los enfermos VIH positivos de nuestra serie.

	A1		A2		B1		B2		B3		C	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
M. Normal	7	25,9	4	14,9	2	7,4	7	25,9	6	22,2	1	3,7
M. Atrófica	-	-	-	-	-	-	-	-	3	21,4	11	78,6
M. Costrosa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	100
M. H. Edematosa	1	16,7	-	-	3	50	-	-	2	33,3	-	-
M. H. Congestiva	1	11,1	2	22,2	2	22,2	1	11,1	2	22,2	1	11,1
M. H. Polipoidea	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Se distribuye uniformemente la mucosa normal y la de aspecto congestivo entre todos los estadios clínicos, sin embargo predomina la mucosa atrófica y costrosa en los estadios avanzados.

Al valorar el tipo de exudado objetivado en la misma exploración el resultado fue el que se muestra en la tabla LXXXIV.

Tabla LXXXIV: Exudado faríngeo en los enfermos VIH positivos de nuestra serie.

	Nº niños	%
Fosas libres	26	43,34
Exudado mucoso	21	35
Exudado mucopurulento	8	13,33
Exudado seroso	5	8,33
Exudado hemorrágico	0	0

La distribución del exudado según los estadios clínicos (tabla LXXXV) no presenta significación estadística ($p=0,0936$); la tabla de niños y frecuencias queda como sigue:

Tabla LXXXV: Distribución del aspecto del exudado faríngeo según los estadios clínicos de los enfermos VIH positivos de nuestra serie.

	Fosa libre		Mucoso		Purulento		Seroso	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
A1	2	7,69	3	14,29	1	12,5	3	60
A2	3	11,54	1	4,76	2	25	-	-
B1	-	-	5	23,8	1	12,5	1	20
B2	4	15,38	3	14,29	1	12,5	-	-
B3	8	30,77	3	14,29	1	12,5	1	20
C	9	34,62	6	28,57	2	25	-	-
Tot	26	100	21	100	8	100	5	100

Se ha valorado si la distribución en estadios clínicos de la presencia o ausencia de exudado nasal, sin precisar su cualidad, presenta asociación estadísticamente significativa, resultando un valor de p mayor de 0,05.

Adenopatías cervicales

Valorada la presencia o no de adenopatías cervicales resultó que en 33 niños (55%) eran palpables, mientras que en los 27 restantes (45%) no fueron clínicamente evidenciables. La distribución de esta variable en función de los estadios clínicos registró significación estadística ($p=0,0001$) y se muestra en la siguiente tabla LXXXVI.

Tabla LXXXVI: Distribución de las adenopatías cervicales según los estadios clínicos.

	Sí		No	
	Nº niños	%	Nº niños	%
A1	9	27,28	0	0
A2	5	15,15	1	3,7
B1	6	18,18	1	3,7
B2	3	9,09	5	18,52
B3	6	18,18	7	25,93
C	4	12,12	13	48,15
Total	33	100	27	100

En esta asociación destaca la uniformidad de distribución de la presencia de adenopatías, con el mayor porcentaje en el estadio A1 que no tiene elementos negativos y la concentración en los estadios B3 y C de niños en los que no se palpan adenopatías.

Tamaño de las adenopatías

Al realizar la valoración clínica del tamaño de las adenopatías mayores palpables se obtuvo en conjunto un valor medio de 1,27 centímetros, con una DS de 0,596 y un rango entre 0,4 y 2,7 centímetros. Al valorar el tamaño medio por estadios clínicos no se objetivaron diferencias significativas ($p=0,1431$); la distribución resultante fue la que recoge la tabla LXXXVII.

Tabla LXXXVII: Tamaño de las adenopatías palpables en función de los estadios clínicos.

	Tamaño medio	DS	Nº niños
A1	1,37	0,439	9
A2	1,24	0,805	5
B1	1,78	0,665	6
B2	0,97	0,252	3
B3	1,02	0,479	6
C	0,9	0,542	4

Tabla LXXXVIII : Crecimiento parotídeo según los estadios clínicos.

	Sí		No	
	Nº niños	%	Nº niños	%
A1	1	12,5	8	15,38
A2	2	25	4	7,69
B1	4	50	3	5,78
B2	-	-	8	15,38
B3	-	-	13	25
C	1	12,5	16	30,77
Total	8	100	52	100

Afectación parotídea

Valorado el crecimiento parotídeo en la serie se objetivó que en 8 niños (13,33%) ambas parótidas presentaban un discreto aumento de tamaño, que se corroboró con los informes ecográficos protocolizados en un trabajo paralelo. En el resto de la serie (52 niños que suponen el 86,67% del total) no se objetivó este rasgo exploratorio. Al valorar sus antecedentes se ha observado que ya constaba en seis de los niños, y es un hallazgo nuevo en otros dos. El total de pacientes con crecimiento parotídeo asciende a 20 de los 60 niños de la serie (30%) considerando el seguimiento completo de los mismos (antecedentes y situación actual).

Al analizar la distribución por estadios de esta variable clínica se apreciaron diferencias significativas ($p=0,0124$); la distribución, que predomina en los estadios A2 y B1, se muestra en la tabla LXXXVIII.

Valorada la presencia de nódulos parotídeos se objetivaron a la palpación en 8 niños (13,33%). La distribución por estadios de esta variable presentó una significación estadística ($p=0,0139$) según se muestra en la tabla IXC.

Tabla IXC: Distribución en estadios clínicos de la presencia/ausencia de los nódulos parotídeos.

	Sí		No	
	Nº niños	%	Nº niños	%
A1	0	0	9	17,31
A2	2	25	4	7,69
B1	4	50	3	5,77
B2	0	0	8	15,38
B3	1	12,5	12	23,08
C	1	12,5	16	30,77
Total	8	100	52	100

Se pretendió valorar la asociación entre la presencia de nódulos parotídeos y el crecimiento parotídeo (tabla XC) mediante la prueba de X^2 resultando estadísticamente significativa ($p=0,0001$).

Valorando la clínica durante los meses de estudio se constató que tres de los niños (5%) presentaban episodios intercurrentes de parotiditis uni o bilaterales. La variable, que no muestra una distribución estadísticamente significativa ($p=0,15$), se muestra positiva en una niña de 10 años en estadio A1, en un niño de 9 años clínicamente B1 y en un niño de 6 años con estadio B2. La característica común de los tres es que se incluyen en la valoración de cuadro linfoproliferativo aunque ninguno de los tres presenta una NIL completa. Relacionando los enfermos con parotiditis actual y aquellos que la presentaron previamente encontramos que de los tres niños con clínica de parotiditis durante el estudio, dos ya la habían presentado

con anterioridad. Por tanto el total de niños afectados de parotiditis en el conjunto del estudio es de 16 (26,67%).

Tabla XC: Asociación entre nódulos parotídeos y crecimiento parotídeo en los enfermos VIH positivos de nuestra serie.

	Nodulos parotídeos		Total
	Si	No	
Si	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8 (100%)
Crecimiento parotídeo			
No	3 (5,77%)	49 (94,23%)	52 (100%)
Total	8 (13,33%)	52 (86,67%)	60 (100%)

Determinación de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr

Efectuada la determinación de anticuerpos contra el VEB en 29 pacientes (48,33%), sólo en dos casos la determinación ha resultado positiva, y aunque la distribución de estos datos ha resultado significativa ($p=0,0191$), éstos han correspondido a un caso A2 y a un C2 en niño de 2 años que no ha pasado por estadio linfoproliferativo. Resultó negativo en 4 A1, un A2, 5 B1, 2 B2, 5 niños B3 y 10 C, con evidencia en varios de ellos de un cuadro linfoproliferativo previo e incluso NIL pasada. En estos pacientes en los que la presencia de anticuerpos fue negativa, 3 presentaban un cuadro linfoproliferativo (11,11%), 11 habían tenido NIL pasado sin evidencia actual de sintomatología relacionada (40,74%), y 3 tuvieron un cuadro linfoproliferativo pasado sin clínica actual (11,11%).

Valoración auditiva

PEAT

Se realizan Potenciales Evocados Auditivos de Tronco cerebral a 38 niños VIH positivos (63,33%). Los patrones reflejados en las curvas dan como resultado la siguiente distribución (tabla XCI).

Tabla XCI: PEAT en los enfermos VIH positivos de nuestra serie.

	O. Derecho		O. Izquierdo		Global	
	Nº niños	%	Nº niños	%	Nº oídos	%
Curva normal	22	57,89	22	57,89	44	57,89
Patrón transmisivo	6	15,79	5	13,16	11	14,47
Patrón neurosensorial	2	5,26	1	2,63	3	3,95
Alteraciones mixtas	8	21,06	10	26,32	18	23,69

Se ha incluido en el concepto de alteraciones mixtas aquellos trazados que además de tener retraso de las latencias de las ondas I y V, presentaban acortamiento de las interlatencias con afectación leve o moderada del umbral; este hecho que aparenta ser inespecífico ha sido significativamente repetido en esta serie, y, como se verá al correlacionarse con los estadios clínicos, tendente a ocurrir en los estadios B3 y C; dos de estos niños presentan afectación neurológica general. Descartando estos casos resulta que hay hipoacusia neurosensorial según el trazado de PEAT en tres niños en estadio clínico C3, con diagnóstico general de neurosis, y que en tres de estos seis oídos se asocia componente transmisivo (confirmado en la otoscopia y/o impedanciometría).

Los umbrales objetivados se muestran en la tabla XCII.

Tabla XCII: Umbrales auditivos de los enfermos VIH positivos de nuestra serie.

	O. Derecho		O. Izquierdo		Global	
	Nº niños	%	Nº niños	%	Nº oídos	%
≤ 20 dB	23	60,5	21	55,26	44	57,89
≤ 40 dB	10	26,31	11	28,94	21	27,63
≤ 60 dB	5	13,15	6	15,78	11	14,43
≤ 80 dB	0	0	0	0	0	0

Las latencias correspondientes a la onda I expresadas en milisegundos fueron las recogidas en la tabla XCIII.

Tabla XCIII: Latencias de la onda I (ms) en los PEAT efectuados.

	O. Derecho		O. Izquierdo		Global	
	Nº niños	%	Nº niños	%	Nº oídos	%
< 1,3 ms	0	0	0	0	0	0
≥ 1,3 - 1,9 ms	23	60,53	26	68,42	49	64,47
> 1,9 ms	15	39,47	12	31,58	27	35,53

Las latencias de la onda V expresadas en milisegundos se distribuyeron como se muestra en la tabla XCIV.

Tabla XCIV: Distribución de las latencias de la onda V (ms) en los PEAT efectuados.

	O. Derecho		O. Izquierdo		Global	
	Nº niños	%	Nº niños	%	Nº oídos	%
< 5 ms	0	0	0	0	0	0
≥ 5 - 6 ms	25	65,79	28	73,68	53	69,74
> 6 ms	13	34,21	10	26,32	23	30,26

Las interlatencias I-V resultantes se recogen en la siguiente tabla XCV.

Tabla XCV: Interlatencias I-V (ms) en los PEAT efectuados.

	O. Derecho		O. Izquierdo		Global	
	Nº niños	%	Nº niños	%	Nº oídos	%
≤ 3,8 ms	9	23,69	6	15,79	15	19,74
> 3,8 < 4,2 ms	27	71,05	30	78,95	57	75
≥ 4,2 ms	2	5,26	2	5,26	4	5,26

La distribución del patrón de las curvas recogidas con los estadios clínicos de los niños en el momento de su realización mantiene significación estadística ($p=0,0008$). En la tabla XCVI se expresa en número total de oídos en cada patrón y en el porcentaje relativo.

Tabla XCVI: Distribución del patrón de los PEAT según los estadios clínicos de los enfermos VIH positivos de nuestra serie.

	Normal		Tansmisivo		Neurosensorial		Mixto	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
A1	10	22,73	-	-	-	-	2	11,11
A2	4	9,09	2	18,18	-	-	-	-
B1	6	13,63	2	18,18	-	-	2	11,11
B2	6	13,63	-	-	-	-	-	-
B3	14	31,82	5	45,46	-	-	5	27,78
C	4	9,1	2	18,18	3	100	9	50
Total	44	100	11	100	3	100	18	100

La distribución de los umbrales en función de los estadios clínicos (tabla XCVII) refleja diferencias estadísticamente significativas ($p=0,004$).

Tabla XCVII: Distribución de los umbrales de los PEAT en función los estadios clínicos.

	< 20		<40		<60	
	Nº oídos	%	Nº oídos	%	Nº oídos	%
A1	9	20,45	3	14,29	-	-
A2	3	6,82	2	9,52	1	9,09
B1	8	18,18	-	-	2	18,18
B2	6	13,64	-	-	-	-
B3	14	31,82	5	23,81	5	45,46
C	4	9,09	11	52,38	3	27,27
Total	44	100	21	100	11	100

Las latencias de las ondas I y V también reflejan una distribución según los estadios clínicos estadísticamente significativa. En el caso de la onda I con $p=0,006$ y en el caso de la onda V un valor $p=0,0475$. La distribución de ambas figura en la siguiente tabla XCVIII.

Tabla XCVIII: Latencias de las ondas I y V distribuidas en estadios clínicos.

	Onda I				Onda V			
	1,3-1,9		> 1,9		5 - 6		>6	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
A1	10	20,41	2	7,41	10	18,87	2	8,7
A2	4	8,16	2	7,41	4	7,55	2	8,7
B1	7	14,29	3	11,11	7	13,21	3	13,04
B2	6	12,24	0	0	6	11,32	0	0
B3	15	30,61	9	33,33	17	32,07	7	30,43
C	7	14,29	11	40,74	9	16,98	9	39,13
Tot	49	100	27	100	53	100	23	100

La distribución de las interlatencias I-V en función de los estadios clínicos no ha resultado estadísticamente significativa ($p=0,0576$). La tabla resultante figura a continuación (tabla IC).

Tabla IC: Distribución de las interlatencias I-V en los estadios clínicos.

	$\leq 3,8$ ms		3,8 - 4,2 ms		$\geq 4,2$ ms	
	Nº oídos	%	Nº oídos	%	Nº oídos	%
A1	2	13,33	10	17,54	-	-
A2	1	6,67	5	8,77	-	-
B1	-	-	8	14,04	2	50
B2	-	-	6	10,53	-	-
B3	5	33,33	19	33,33	-	-
C	7	46,47	7	15,79	2	50
Total	15	100	57	100	4	100

Las amplitudes de las ondas I y V no presentaban diferencias significativas en sus valores absolutos ni relativos.

Audiometría

La valoración auditiva mediante audiometría tonal no pudo realizarse a 23 niños bien por corta edad o por ausencia de disposición a colaborar en la prueba. En el resto de la serie la distribución global fue la siguiente (tabla C).

Tabla C: Distribución de las audiometrías tonales realizadas.

	Nº oídos	% (respecto al total)
Normal	54	45
H. transmisiva gap \leq 20 dB	9	7,5
H. transmisiva gap 20-40 dB	9	7,5
H. neurosensorial	0	0
H. mixta	2	1,67

La distribución de estos resultados en función de los estadios clínicos presenta diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0003$). En la tabla CI se aprecia cómo el componente de afectación neurosensorial (trazado mixto en este caso) pertenece a un niño en estadio C, los trazados con hipoacusia transmisiva moderada se reparten en toda la serie y las afectaciones más marcadas aparecen en los estadios B3 y en especial C.

Tabla CI: Distribución de las audiometrías según los estadios clínicos en los enfermos VIH positivos de nuestra serie.

	A1		A2		B1		B2		B3		C	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Normal	14	25,9	4	7,41	5	9,27	10	18,5	13	24,1	8	14,82
H. T. gap \leq 20 dB	-	-	2	22,2	1	11,1	-	-	2	22,2	4	44,45
H. T. gap 20-40 dB	-	-	-	-	-	-	-	-	1	11,1	8	88,89
H. neurosensorial	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H. mixta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	100

Efectuada la asociación entre la audiometría y la imagen otoscópica, como era previsible, y como confirmación de la técnica exploratoria, se obtuvo una asociación estadísticamente significativa ($p=0,0001$).

Impedanciometría

Se efectuó estudio mediante impedanciometría a 52 niños VIH positivos; en los 16 oídos en que no se efectuó la citada prueba la causa ha sido la presencia de cuadro agudo con o sin otorrea. Los resultados se reflejan en la siguiente tabla CII.

Tabla CII: Impedanciometría de los niños VIH positivos de nuestra serie.

	Nº oídos	%
Normal	65	54,17
Curva desplazada	23	19,17
Curva plana	16	13,33
No realizada	16	13,33

La distribución de estas curvas en función de los estadios clínicos de los niños (tabla CIII) resulta estadísticamente significativa ($p=0,0001$). Hay que darse cuenta al observar esta distribución que al eliminar de la prueba los casos de otitis supurada, que se centran en los estadios B3 y C, la distribución patológica de las curvas se equilibra entre todos los estadios.

De la misma forma que se efectuó con la audiometría, al correlacionar el resultado de la impedanciometría con la otoscopia la asociación presentó una significación estadística ($p=0,0001$).

Se valoró la influencia que los cuidadores de estos niños pudieran ejercer sobre su patología ótica y se cruzó con los resultados de de la impedanciometría, audiometría y otoscopia; el resultado careció de significación estadística.

Tabla CIII: Distribución del resultado de las impedanciometrías efectuadas según los estadios clínicos.

	Normal		Desplazada		Plana		No realizada	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
A1	10	15,38	6	26,09	2	12,5	-	-
A2	4	6,16	4	17,39	4	25	-	-
B1	7	10,77	4	17,39	2	12,5	1	6,25
B2	10	15,38	4	17,39	2	12,5	-	-
B3	15	23,08	4	17,39	4	25	3	18,75
C	19	29,23	1	4,35	2	12,5	12	75
Tot	65	100	23	100	16	100	16	100

Intervenciones quirúrgicas otorrinolaringológicas

Durante el tiempo del estudio una de las pacientes, de 6 años de edad, y estadio A1, presenta cuadros catarrales de repetición y marcada obstrucción respiratoria de vías altas que se agudiza durante los episodios catarrales. La radiografía lateral de cráneo (figura 3) muestra obstrucción del espacio aéreo nasofaríngeo. Se le efectuó, en un periodo intercrítico un estudio-monitorización de las características del sueño, esfuerzo respiratorio, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y saturación arterial por pulsioximetría en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital del "Niño Jesús". El resultado fue la evidencia de un marcado ronquido durante la noche, no presentando aumento del trabajo respiratorio, ni caídas de saturación. El resultado del registro de pulsioximetría fué:

Saturaciones 90-100% : 98,61% del tiempo registrado.

Saturaciones 80-90% : 1,15% del tiempo registrado.

Saturaciones < 80% : 0,22% del tiempo registrado.

Aunque el informe concluye un estudio del sueño dentro de lo normal si se insiste en la dificultad respiratoria y en la evidencia de un empeoramiento de la situación durante los cuadros catarrales agudos.

Figura 3: Radiografía lateral de cráneo. Paciente de 6 años en estadio clínico A1.

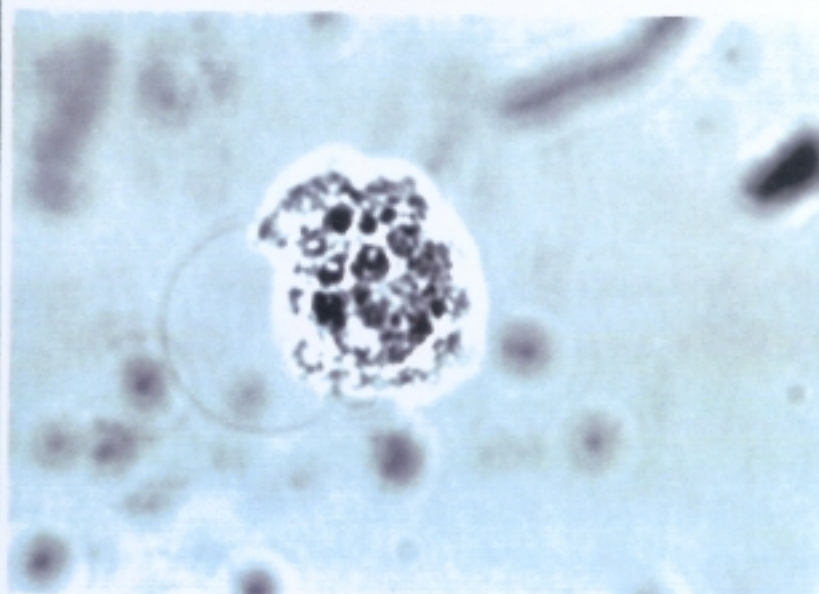
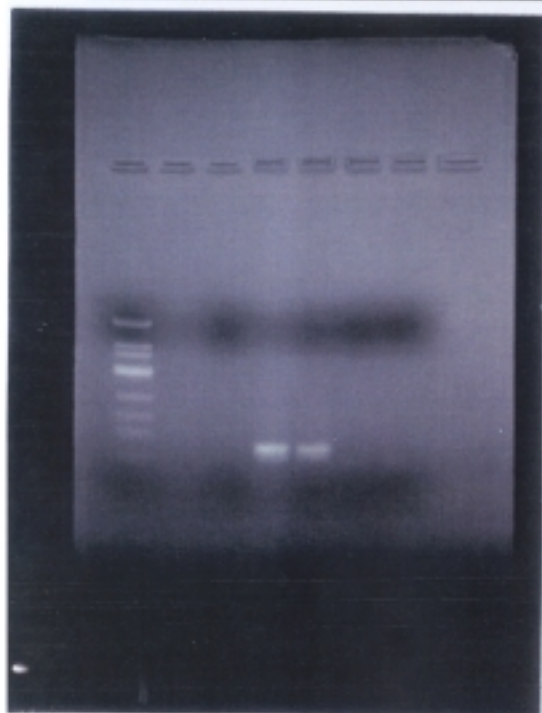


Figura 6: PCR de células nonucleares de sangre periférica de la paciente.

Figura 7: Células MT-2 infectadas por VIH-1 del paciente. Fenotipo inductor de sincitios y cinética de replicación rápida/alta.

Figura 4: Porción superficial del tejido linfoide nasofaríngeo. Se observan varios folículos hiperplásicos con grandes centros germinales que incluyen numerosos macrófagos de cuerpo tingible. El espacio interfolicular incluye abundantes linfocitos. (Hematoxilina-eosina, x400).

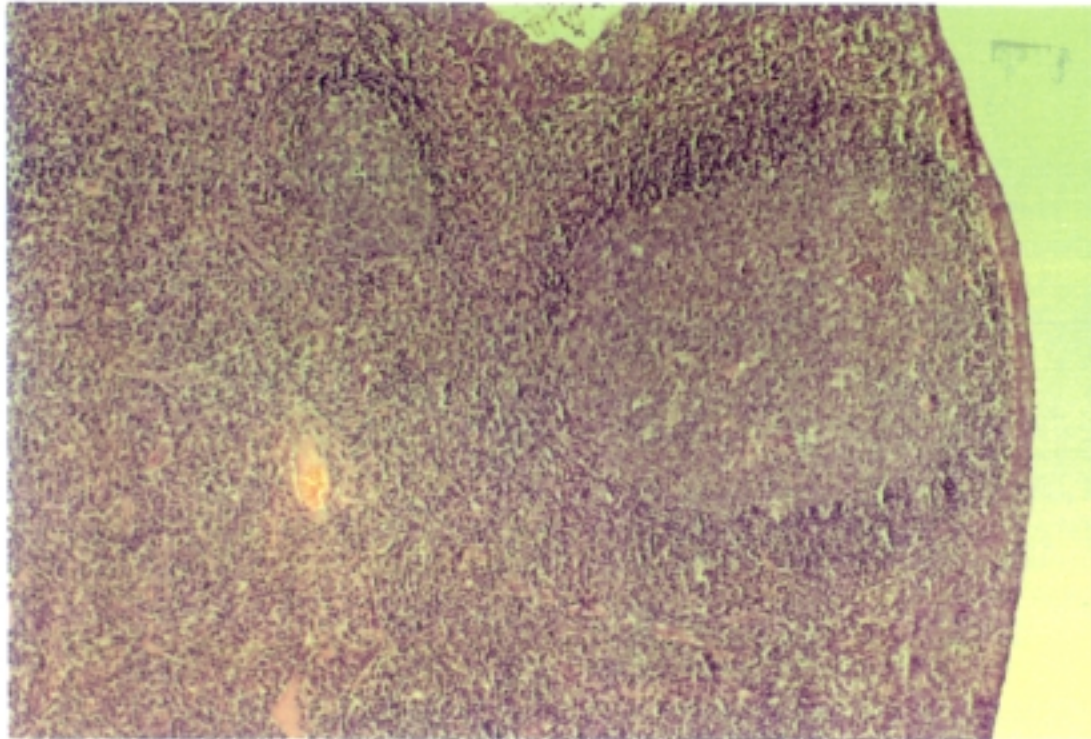
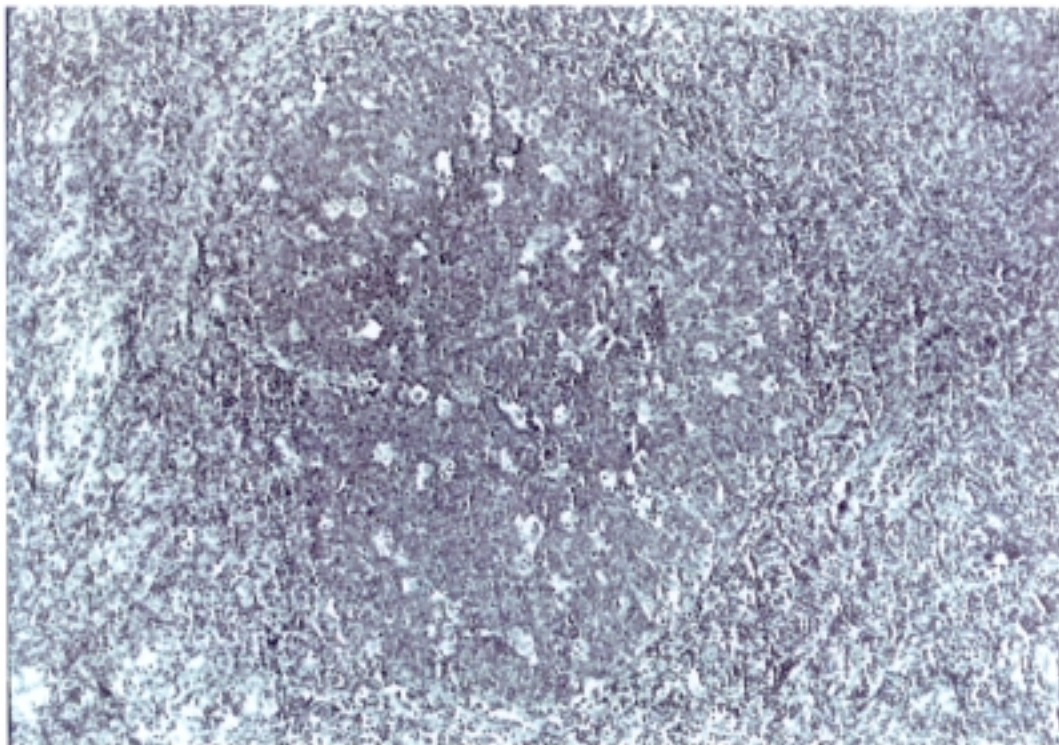


Figura 5: Folículo linfoide reactivo que muestra un centro germinal amplio con numerosos macrófagos de cuerpo tingible y adelgazamiento del manto. (Hematoxilina-eosina, x1000).



Se decidió legrado adenoideo (las amígdalas estaban en situación intravélica y tamaño normal). Se efectuó adenoidectomía bajo anestesia general, con buena evolución postoperatoria. Se realizó estudio anatomopatológico e inmunológico de la muestra obtenida mediante legrado.

En el estudio macroscópico realizado por el servicio de Anatomía Patológica se objetivan múltiples fragmentos blanquecinos e irregulares de consistencia blanda, el mayor de 3,5 cm de diámetro mayor. Microscópicamente se observó intensa hiperplasia folicular del tejido linfoide nasofaríngeo, con numerosos centros germinales hiperplásicos que incluyen abundantes macrófagos de cuerpo tingible y muestran frecuentes figuras mitóticas (Figuras 4 y 5). Los mantos foliculares aparecen adelgazados en ocasiones. El espacio interfolicular se encuentra ocupado por abundantes linfocitos e incluye ocasionales inmunoblastos.

En conjunto, el cuadro histológico es el de una hiperplasia folicular reactiva, y es superponible al observado en la linfadenitis por VIH de tipo A.

Se efectúa estudio de la muestra por el servicio de Inmunología, realizándose una doble PCR o *wested* PCR, donde se objetiva DNA del virus integrado en las células mononucleares, en los marcadores de peso molecular JA17 a JA20, según se muestra en la figura 6.

Se realiza también un cultivo viral en la línea celular MT-2 para determinar si el fenotipo del virus es formador de sincitios por microscopía óptica; en la figura 7 se observa que el fenotipo del virus es inductor de sincitios.

Formaciones tumorales

Realizada la exploración protocolizada a un niño de años en estadio C3, y transcurridos 3 meses de la misma, persistió su situación de afectación general, con un cuadro de neurosida avanzado, CMV congénito e inmunodeficiencia severa. Comenzó con fiebre elevada y en la exploración se objetivó abombamiento brusco del paladar en su lado derecho. La respuesta inicial a los antibióticos de amplio espectro fue mala, avanzando rápidamente hacia línea media y produciendo protrusión ocular. El estudio de TC realizado definió formación tumoral que afectaba a pared lateral derecha de rinofaríngeo, seno maxilar derecho, órbita y se extendía hacia cavidad craneal donde afectaba además de base de cráneo, al polo temporal derecho y a la hipófisis. Evolucionó fatalmente produciéndose el *exitus* del paciente en una semana.

Figura 8: Area de infiltración de músculo esquelético por la neoplasia, con predominio de células de tipo inmunoblástico. (Hematoxilina-eosina, x1000).

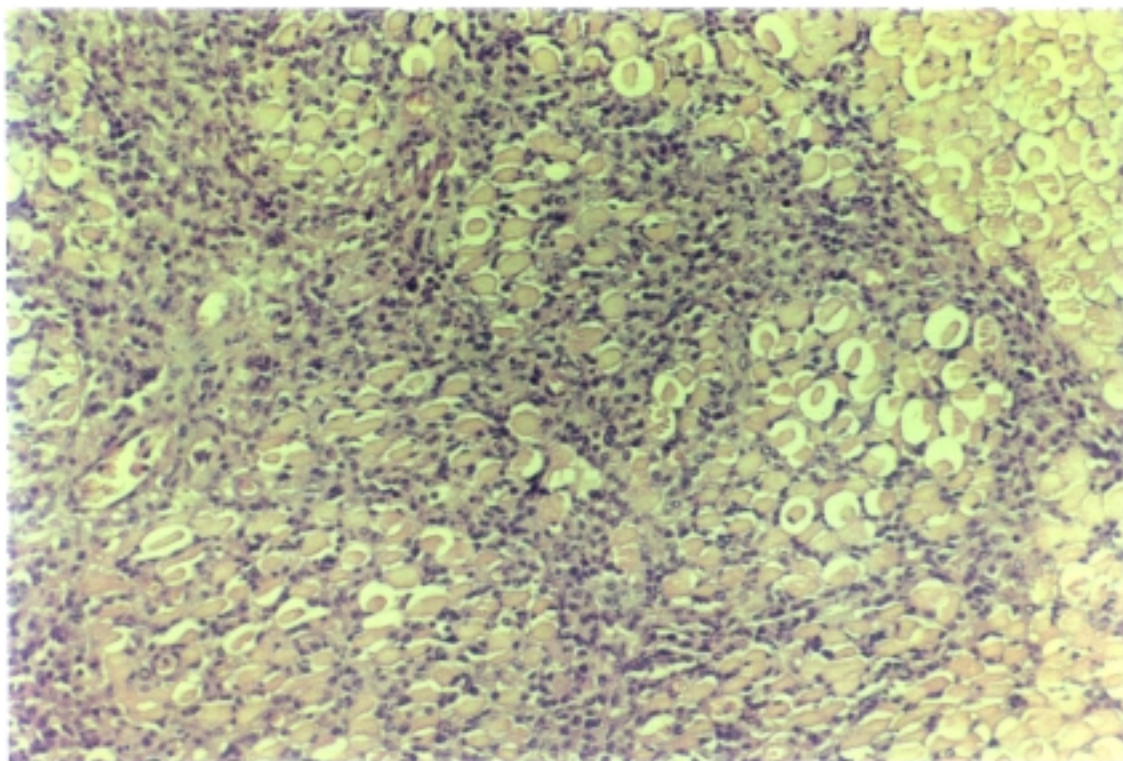
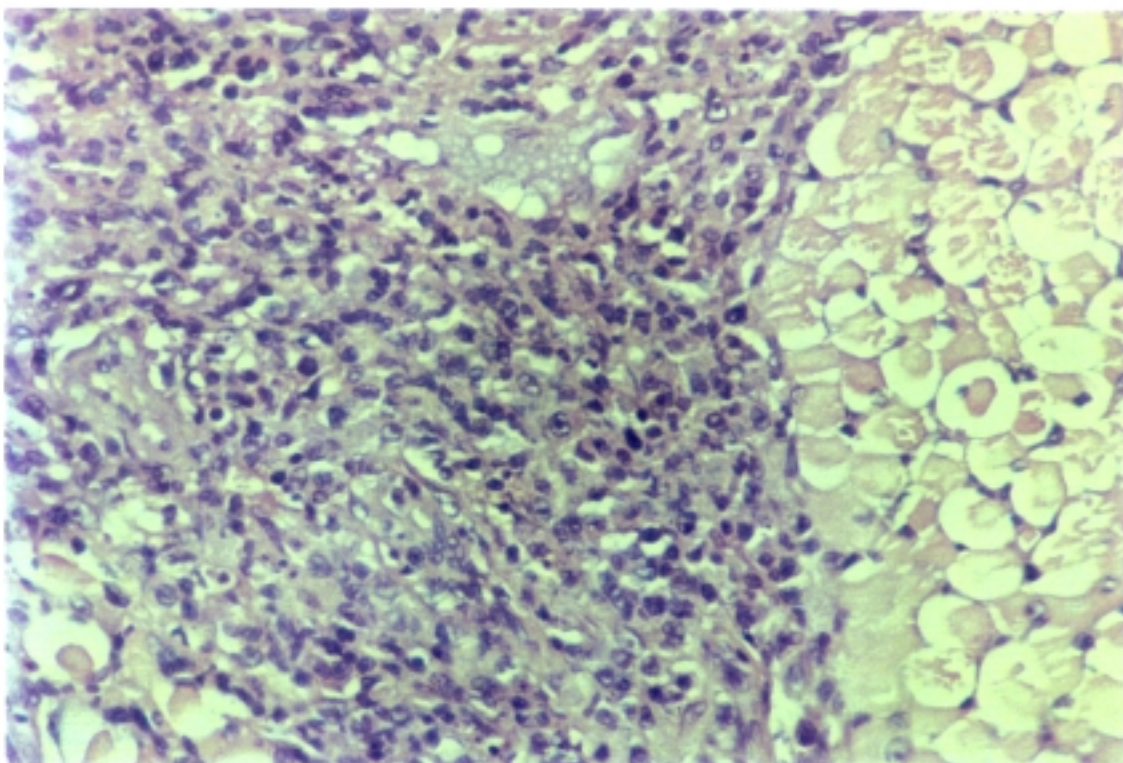


Figura 9: Area de infiltración de músculo esquelético por la neoplasia, con predominio de células de tipo inmunoblástico. (Hematoxilina-eosina, x2000).



El informe anatomopatológico describe una masa que corresponde en su mayor parte a material necrótico, y sólo en bloques de tejido de áreas periféricas del tumor se observan células neoplásicas infiltrantes de características parcialmente conservadas. Estas zonas mostraban infiltración de tejido muscular esquelético por una neoplasia linfoide constituida por células moderadamente pleomórficas, de tamaño mediano a grande, en las que predomina un patrón citológico de núcleo grande y vesiculoso con gran nucleolo evidente. El estado del tejido impedía evaluar con detalle las características del citoplasma, si bien en algunas células el núcleo ocupa una posición claramente excéntrica, lo que sugiere un patrón morfológico de tipo inmunoblástico. El estudio inmunohistoquímico demuestra positividad citoplásmica intensa y constante de las células neoplásicas para CD 20 (marcador de células linfoides B), sin que se observe inmunotinción con CD 43 (marcador de células linfoides T). Se trató de un linfoma B de alto grado, cuya imagen morfológica (aunque no totalmente evaluable en el material estudiado) es compatible con un linfoma inmunoblástico B. (Figuras 8 y 9).

Parálisis facial periférica

Durante el curso del estudio se diagnosticaron dos casos de parálisis faciales periféricas. El primer caso se trataba de un paciente de 12 años en estadio C3, fallecido en el transcurso del estudio, dos meses después de aflorar el cuadro, que presenta parálisis facial periférica izquierda, transitoria, en el contexto de encefalitis por Herpes Varicela Zóster; topográficamente se consideró suprageniculada.

El segundo caso corresponde a un niño varón de dos años y medio en estadio clínico B1 que presenta una paresia facial periférica derecha y que remite espontáneamente en 20 días, el estudio topográfico la situó infrageniculada infracordal; se consideró idiopática, con la salvedad de producirse en un niño con infección por VIH pero que no presentaba lesión neurológica asociada.

Estudio microbiológico

Exudado nasal

Al realizar exudado de las fosas nasales se ha registrado normalidad en la flora nasal de todos los niños exceptuando un caso de *Herpes varicela zóster* sobreinfectado con *Stafilococo*

Aureus en un niño de 2 años en estadio C3 y de éste último en otro niño de 1 año de edad en estadio C2. Ambos niños fallecieron en el transcurso del estudio.

Revisadas las historias clínicas se registraron otros exudados nasales alterados en los siguientes casos:

- Flora habitual con predominio de *Streptococo viridans*, *neisseria* y neumococos en una niña de 5 años en estadio B3.

- Además de los dos casos de estafilococia, se ha detectado este germen en un niño de 6 años en estadio C3 y en otro, en este caso como predominio de *Staphylococcus* en una flora nasal habitual en una niña de 8 años en estadio A1.

- Predominio de *S. viridans* en el exudado nasal de un niño de 10 años en estadio B2 correspondiente a una antigua NIL.

- Se han registrado dos casos de *Moluscum contagiosum* en un niña de 6 años en estadio A1 coincidente con cuadro linfoproliferativo con extensión facial de preferencia naso-parpebral y en otra niña de 3 años en estadio B2, coincidente con clínica de NIL y con distribución facial.

Exudado faríngeo

El resultado de los exudados faríngeos efectuados a nuestra muestra ha sido el que se muestra en la tabla CIV

Tabla CIV: Exudados faríngeos de nuestra muestra.

	Nº niños	%
Flora faríngea habitual	35	58,33
Flora faríngea habitual + Cándida	10	16,67
Cándida albicans	15	25
Otros	5	8,33

Al desglosar el recuento de esta muestra, descartando los casos de candidiasis orofaríngea, ya valorado en el apartado correspondiente, y al revisar los exudados previos recogidos en las historias clínicas se objetiva la siguiente distribución:

- *Herpes simple tipo I* en un niño de 2 años en estadio B2 no NIL.

- *Herpes simple tipo I* sobreinfectado con *S. aureus* en un niño de 2 años en estadio C3 que falleció durante este estudio.
- *S. viridans* asociado a la flora habitual en un niño de 11 años en estadio B3 y en otro niño en estadio B2 de 10 años y NIL pasada.
- *S. viridans* asociado a *candida glabata* en un niño de 7 años en estadio C3.
- *S. viridans* asociado a *H. influenzae I* β lactamasa negativo en un niño de 12 años y estadio C3.
- *Bordetella sp* en un niño de 2 años en estadio B1.
- Presencia de colonias coliformes y flora mixta en un niño en estadio C2 y un año de edad que falleció en el transcurso de este estudio.
- Un paciente de 10 años, con estadio clínico B3 que presenta lesiones orales en que se aísla: *Pseudomona aeruginosa*, *H. influenzae II*, *Cándida albicans* y *S. pneumoniae*.
- Un paciente de 3,5 años, con estadio clínico B1 (no NIL) presenta *cándida albicans* más *Staphylococcus coagulasa negativa*, *H. influenzae III* y *S. aureus*. Este paciente dos años más tarde se encuentra en estadio B3.

Se realiza exudado sobre lesiones linguales obteniendo cultivo de *Rhizopus sp* en un niño de 2 años en estadio B3.

Puede apreciarse un predominio de *S. viridans* y *S. aureus* en niños en estadios avanzados y en general de frotis patológicos en estos estadios.

Exudado ótico

Al registrar los casos de otorrea de nuestra serie hasta el momento de cerrar el estudio, ha resultado la siguiente distribución de resultados:

- *Haemofilus influenzae* β lactamasa negativo en un paciente de 3 años en estadio B2 y NIL.
- *Haemofilus influenza III* β lactamasa negativo en un niño de 10 años en estadio B2 y cuadro linfoproliferativo.
- *Haemofilus influenzae* β lactamasa positivo y negativo en un enfermo de 5 años en estadio A2 linfoproliferativo.
- *Streptococcus pneumoniae* y *Haemofilus influenzae II* en un niño en estadio B3 de 5,5 años de edad.

- *Pseudomona aeruginosa* en un paciente en estadio A1 de 1 año de edad que 4 años más tarde desarrollo un cuadro de NIL.
- *Pseudomona aeruginosa* en un paciente de 6 años y estadio B3.
- *Streptococo pneumoniae* en un enfermo de 1,5 años en estadio B3.
- *Staphylococcus aureus* en un niño en estadio B2 y NIL de 4 años de edad, y posterior *exitus* en estadio C3.
- *Staphylococcus aureus* en un niño de 9 años en estadio C3.
- *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus coagulasa* negativo en un niño de 2,5 años y estadios A1 y A2.
- *Streptococcus* β hemolítico grupo A en un paciente de 6 meses es estadio A1 linfoproliferativo.
- *Serratia Marcenscens* en un paciente de 6 años en estadio C3.
- *Ailloiococcus* otitis y *Clostridium perfringens* en un enfermo de 12 años en estadio C3.

Se aisla en exudado ótico de un paciente de 2 años en estadio C3, fallecido durante el estudio, flora múltiple compuesta por: *Pseudomona aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, *Cándida albicans*, *Cándida Krusei* y *Staphylococcus coagulasa* negativo.

En un caso de otitis externa se aisló: *cándida albicans* y *enterococcus faecalis*; se dió la circunstancia de que se asociaba la presencia de un cuerpo extraño en dicho oído.

En un paciente de 6,5 años en estadio clínico C3 se aisla en tres exudados diferentes de oído izdo:

- *Staphylococcus aureus*.
- *Xanthomonas maltophilia* y *Acinetobacter sp.*
- *Corynebacterium* y *Streptococcus pneumoniae*

Queda reflejada en esta relación el predominio de otorreas en los estadios linfoproliferativos, por gérmenes habituales en población no infectada por el VIH; es en los estadios más avanzados cuando varían los gérmenes aislados en los cultivos.

5. Estudio radiográfico

Radiología de senos

Efectuada la radiografía craneal en proyección de Waters a un total de 51 niños, se ha obtenido la siguiente relación patológica que se expone en la tabla CV.

Tabla CV: Afectación sinusal de la serie durante el estudio.

	Seno maxilar derecho		Seno maxilar izquierdo	
	Nº	%	Nº	%
Senos libres	24	47,06	27	52,94
Edema mucosa <25%	6	11,76	7	13,72
Veladura entre 25-75%	8	15,69	9	17,65
Veladura > 75%	13	25,49	8	15,69

Considerando el seno maxilar más afectado en cada niño, resulta que en 20 niños (39,22%) no se objetivó patología sinusal; de los restantes 31 niños (60,78%) con afectación sinusal, en 16 (31,37% del total) había una ocupación mayor del 75% de al menos un seno maxilar; en 9 (17,65%) se objetivó una veladura entre el 50% y el 75%, y en los otros 6 niños (11,76%) se apreció edema de mucosa en alguno de los senos maxilares. Comparando estos resultados con los del grupo control, apreciamos que las diferencias encontradas en todos los grupos patológicos son estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Tras la valoración radiográfica de los senos paranasales aprovechando el conjunto radiográfico disponible en nuestra serie completa (78 placas), se objetiva la distribución que se expone la tabla CVI.

Del estudio de la asociación entre el seno derecho y el izquierdo que fue estadísticamente significativa ($p=0,0001$) se desprende la uniformidad de comportamiento de ambos senos maxilares.

Tabla CVI: Afectación sinusal en base a 78 estudios radiográficos en niños infectados por el VIH.

	Seno maxilar derecho		Seno maxilar izquierdo	
	Nº	%	Nº	%
Senos libres	36	46,15	40	51,29
Edema mucosa <25%	11	14,11	12	15,38
Veladura entre 25-75%	12	15,38	12	15,38
Veladura > 75%	19	24,36	14	17,95

La distribución de la patología sinusal en función de los estadios dista de resultar estadísticamente significativa ($p=0,288$); la dispersión de la patología se muestra en la tabla CVII.

Tabla CVII: Patología sinusal de los pacientes VIH positivos en función de los estadios clínicos.

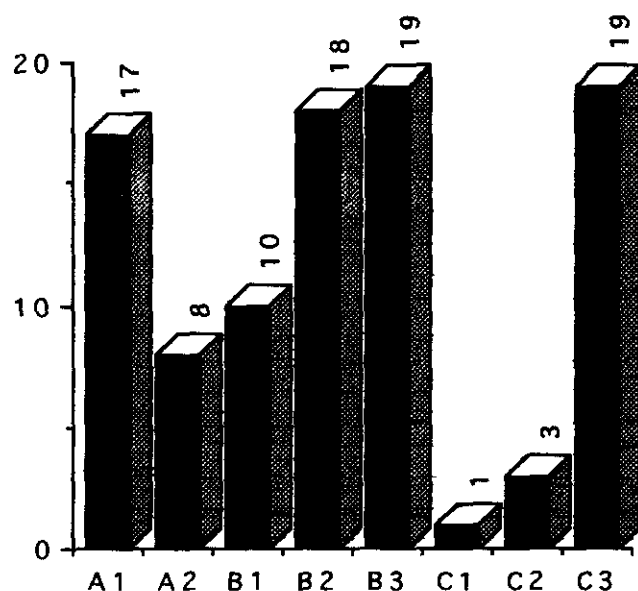
	Senos libre		Veladura <25%		Veladura 25 - 75%		Veladura >75%	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
A1	18	23,68	2	8,7	2	8,33	8	24,24
A2	6	7,89	1	4,35	4	16,67	1	3,03
B1	10	13,16	4	17,39	2	8,33	4	12,12
B2	17	22,37	6	26,08	6	25	3	9,09
B3	14	18,42	5	21,74	4	16,67	5	15,15
C	11	14,47	5	21,74	6	25	12	36,37
Tot	76	100	23	100	24	100	33	100

Radiología lateral de cráneo

Completar el estudio protocolizado de todos los pacientes infectados nos ha permitido reunir las 60 radiografías laterales de cráneo correspondientes a cada uno de ellos. La revisión del material radiográfico previo ha permitido añadir 19 radiografías de 14 pacientes diferentes, y realizar el seguimiento de los 6 niños menores de dos años, de los que presentaron

variaciones clínicas significativas y de aquellos a los que se completó el estudio con una segunda valoración radiológica, ha supuesto contar con 16 radiografías más de cráneo. A partir de los 95 estudios radiológicos se abrieron las correspondientes fichas de datos clínicos paralelas a los mismos que recogen la sintomatología otorrinolaringológica y clínica general, lo que permitirá el estudio estadístico y la correlación de las variables registradas. El gráfico 3 recoge la distribución por estadios clínicos de las radiografías obtenidas.

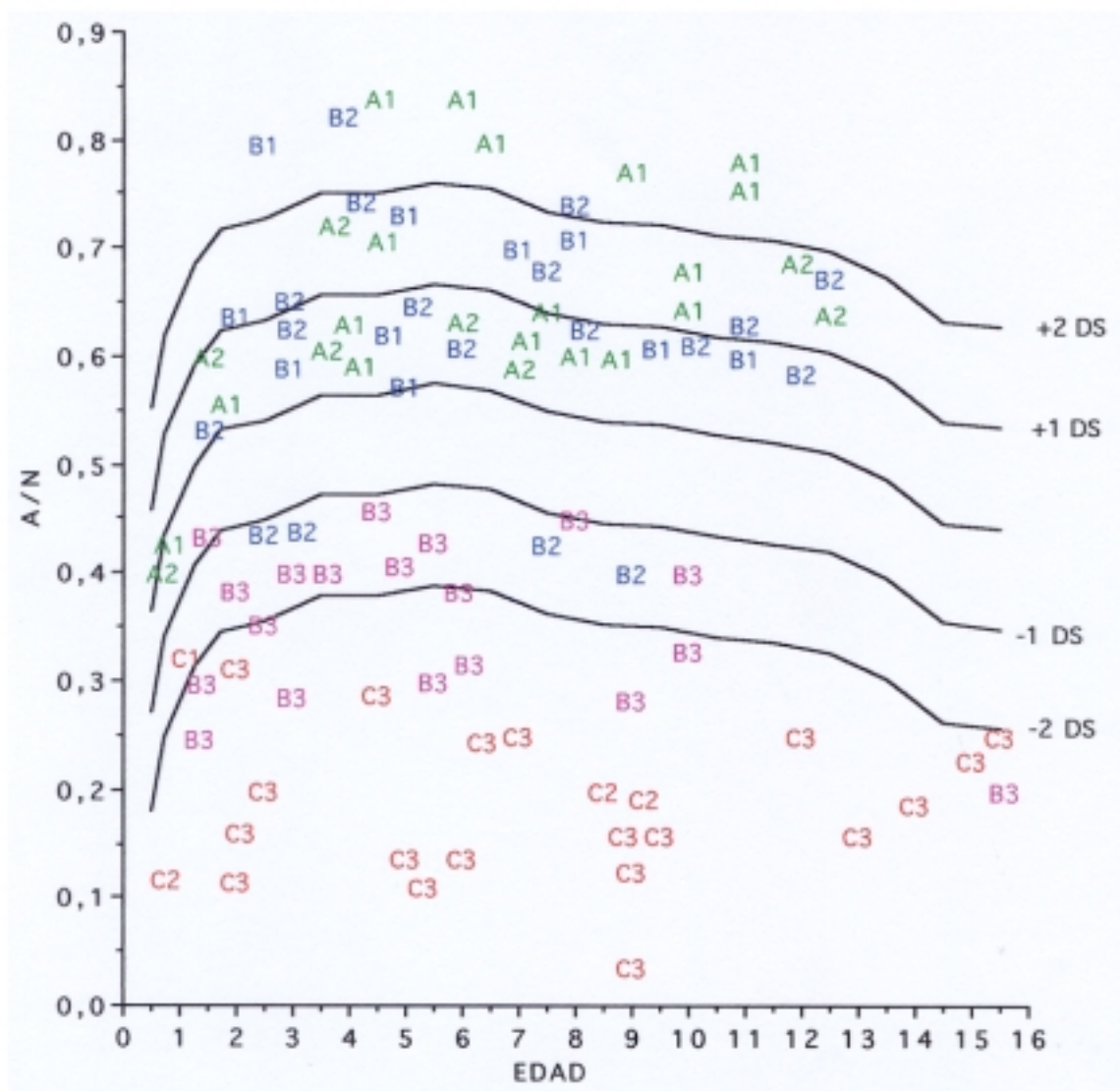
Gráfico 3: Distribución por estadios clínicos de las radiografías obtenidas.



Al representar en una gráfica (gráfico 4) los resultados del índice A/N medido en cada una de las radiografías laterales de cráneo, en función de la edad de cada niño y dando a cada punto del plano el valor del estadio clínico en ese momento, se observa la distribución que se recoge en el gráfico. Puede apreciarse que los estadios A1, A2, B1 y B2 se sitúan en el entorno y/o por encima de la curva de normalidad del grupo control, incluso para edades en que siguiendo la evolución normal de la masa adenoidea, esta se encontraría en cifras inferiores.

Los estadios B3, C1, C2 y C3 se distribuyen por debajo de una *desviación standard* de la curva de normalidad media, reflejando la atrofia del tejido adenoideo.

Gráfico 4: Relación entre el índice A/N y la edad en los diferentes estadios clínicos de la infección por el VIH.



En las páginas 178 a 184 se muestran ejemplos gráficos (figuras 10 a 23) de diversas edades y estadios incluidos en este estudio. Es importante observar el trazado del borde libre del tejido blando nasofaríngeo: de la marcada convexidad en los casos de hipertrofia se pasa a una llamativa concavidad en los estadios más avanzados, con independencia de que se trate de edades en que una imagen normal reflejaría una curva convexa. El cambio es más llamativo al

comparar estudios seriados de un mismo niño en un relativo corto periodo de tiempo, cuando su clínica evoluciona hacia estadios avanzados de la enfermedad.

En el gráfico 5 se muestran aquellos pacientes de los que se han recogido dos estudios radiográficos. Se han unido los valores de A/N con una flecha para apreciar la evolución de la masa adenoidea en el tiempo y en relación al estadio clínico. Se muestra también qué mediciones coinciden con un estadio de NIL y los *exitus*.

Gráfico 5: Evolución del índice A/N en el tiempo y según el estadio clínico de infección por el VIH. Con un círculo se recogen los estadios de NIL y con el signo + los *exitus*.

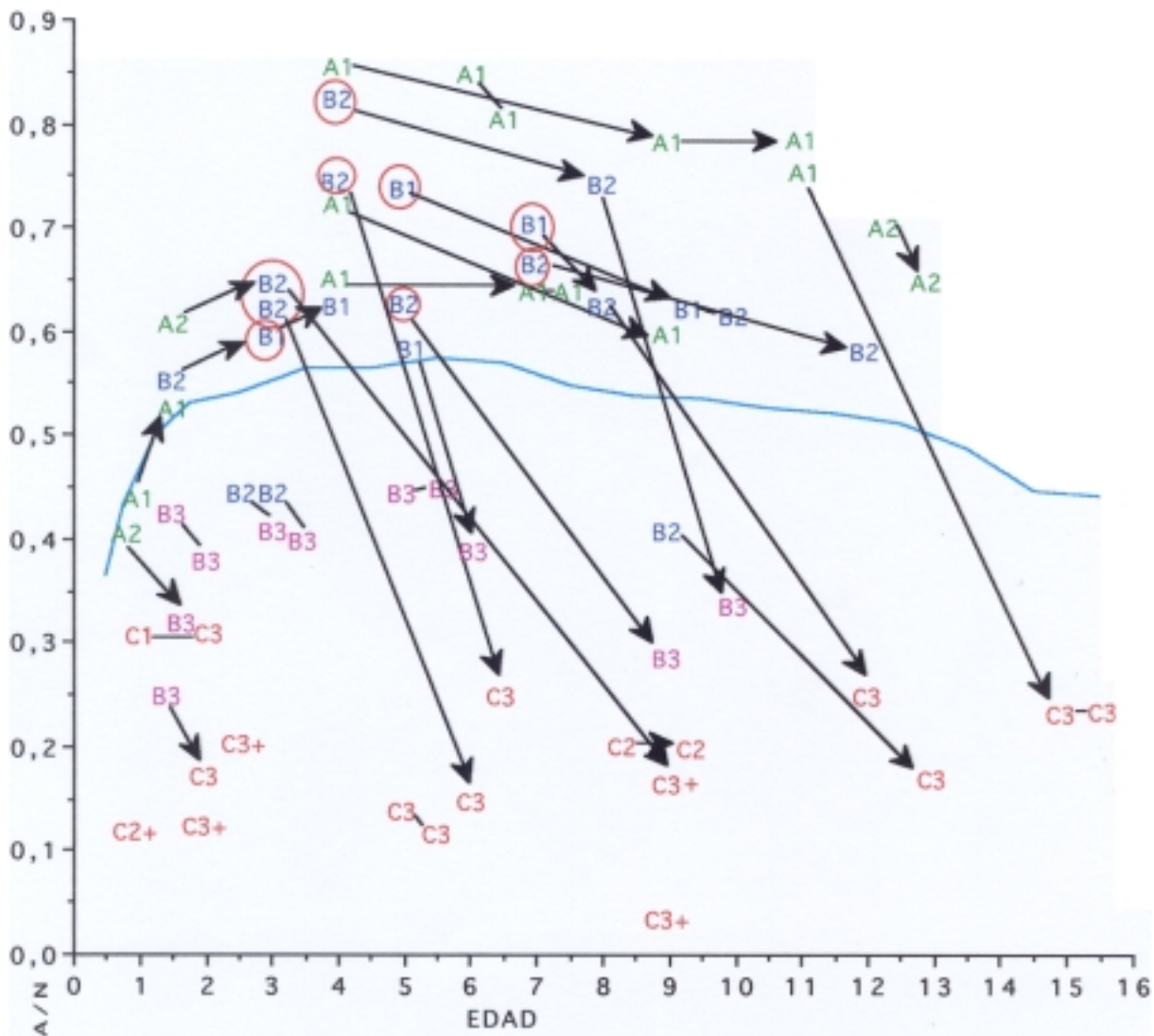




Figura 10: Paciente de 3 años en estadio B2.



Figura 11: El mismo paciente de la figura 10, a los 9 años y en estadio C3



Figura 12: Paciente de 8 años en estadio B2.



Figura 13: El paciente de la figura previa, a los 12 años y en estadio C3.



Figura 14: Niña de 8 años en estadio B2.

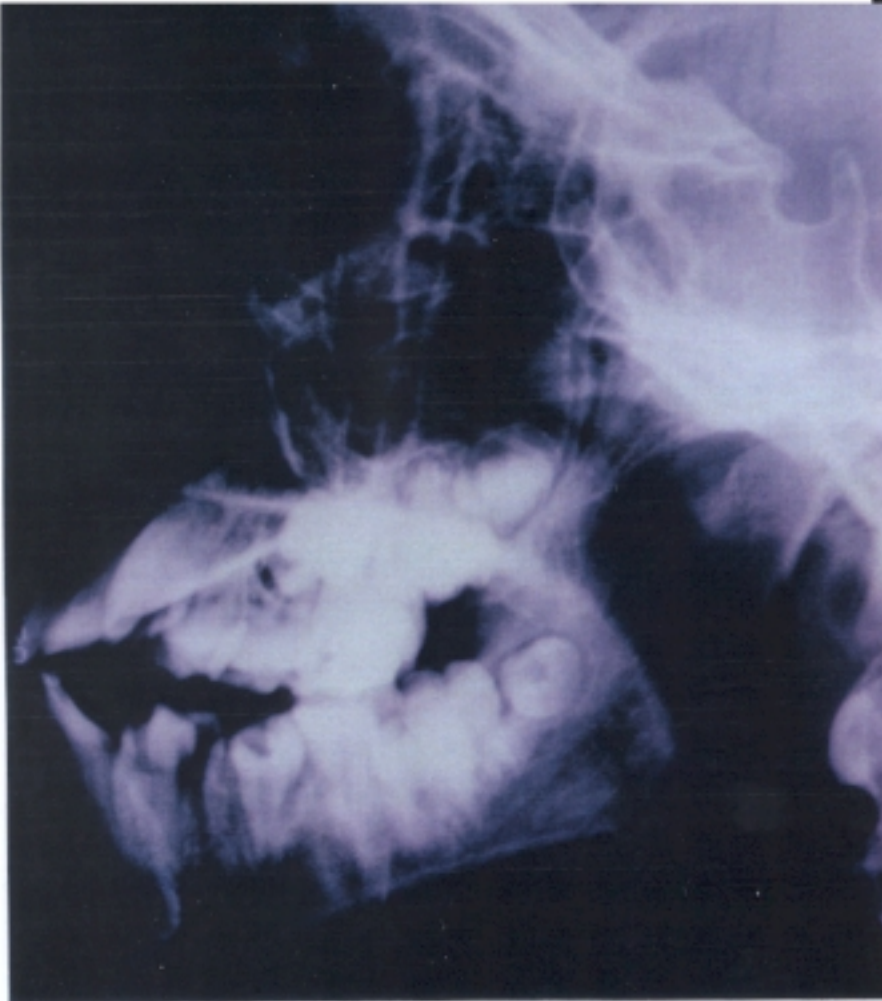


Figura 15: La niña de la figura 14 a los 10 años en estadio B3.



Figura 16: Niña de 13 meses de edad. Serorrevertida

Figura 17: Niño de 12 meses en estadio C2 (exitus).





Figura 18: Niña de 6 años serorrevertida.



Figura 19: Niña de 6 años en estadio A2.



Figura 20: Niño de 6 años en estadio B3.

Figura 21: Niño de 6 años en estadio C3.

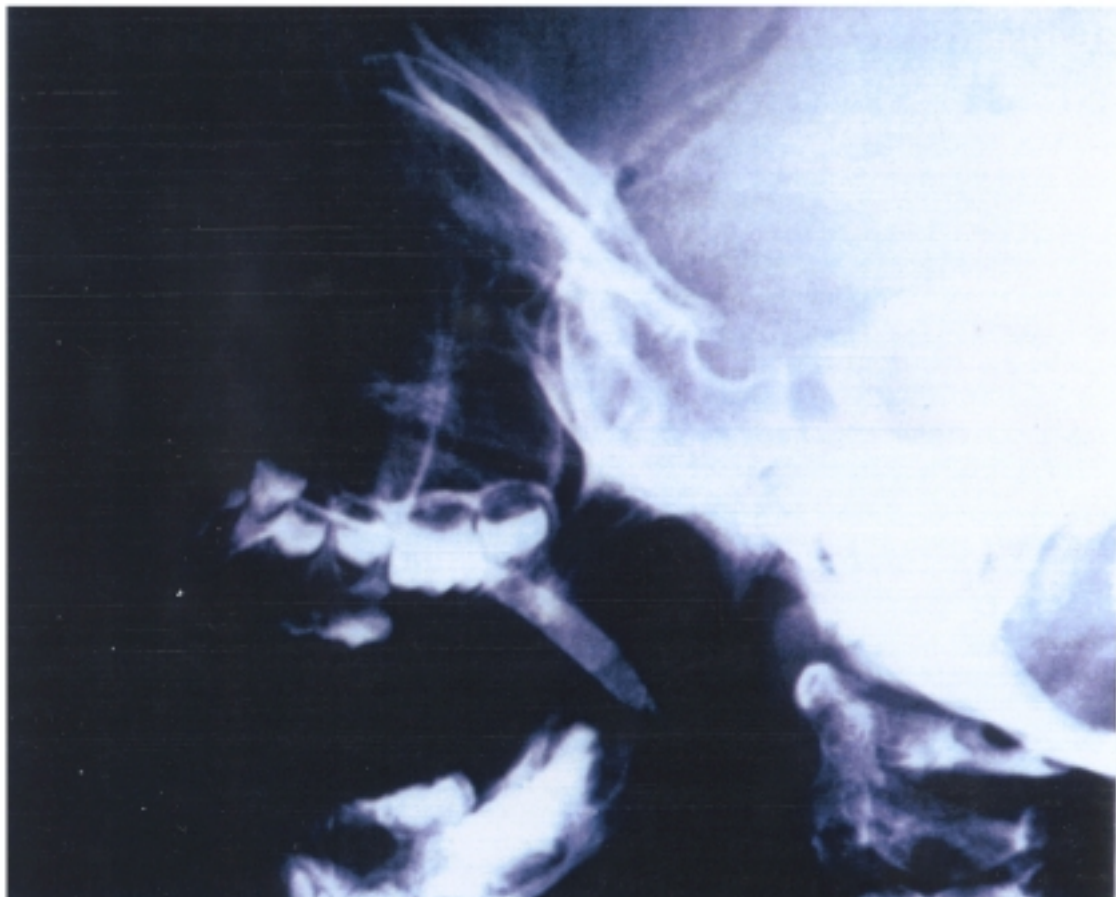




Figura 22: Varón de 11 años en estadio A1.



Figura 23: Niña de 14 años en estadio C3.

Valorada la relación del valor medio del índice A/N en el grupo control, en el de niños serorrevertidos y en el grupo de niños infectados valorados conjuntamente (tabla CVIII), se objetivan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,001$).

Tabla CVIII: Valor medio del índice A/N en el grupo control, pacientes VIH positivos y serorrevertidos.

	X	Nº niños	DS
Grupo control	0,53	692	0,093
Grupo de serorrevertidos	0,634	56	0,1066
Grupo VIH positivo	0,474	95	0,2152

Desglosado el grupo de niños VIH positivos (registros radiográficos) en los estadios clínicos registrados, la tabla anterior continuará de la siguiente forma (tabla CIX):

Tabla CIX: Valor medio del índice A/N desglosando los estadios de los pacientes VIH positivos.

	X	Nº niños	DS
Grupo control	0,53	692	0,093
Grupo de serorrevertidos	0,634	57	0,1066
Estadio A1	0,674	17	0,1134
Estadio A2	0,619	8	0,0994
Estadio B1	0,66	10	0,073
Estadio B2	0,603	18	0,1141
Estadio B3	0,357	19	0,0732
Estadio C	0,19	23	0,0701

El análisis detallado de estas diferencias del cociente A/N permite determinar que la significación estadística se deriva de las diferencias entre el grupo control con todos los estadios de enfermedad y con los serorrevertidos; de estos últimos frente a los enfermos en estadio B3 y C; del estadio A1 comparado con los estadios B2, B3 y C; del estadio A2 frente

al B3 y el C; del estadio B1 en comparación con el B3 y C; del B2 frente a B3 y C; y también si comparamos el índice A/N entre los estadios B3 y C. Siempre con valores $p= 0,001$ o inferiores.

Precisamente, basandonos en la correlación de los valores del índice A/N con los estadios clínicos, se puede explicar que al clasificar la muestra según la edad (tabla CX) no haya globalmente diferencias estadísticamente significativa entre los grupos ($p=0,0597$) y que si la haya entre el grupo de niños de 2 años y menores con los comprendidos entre 3 y 9 años ($p<0,05$). Estas variaciones, como se discutirá más adelante, vienen justificadas por la distribución de estadios de cada grupo de edad.

Tabla CX: Valor medio del índice A/N de los enfermos VIH positivos en función de los grupos de edad.

	Valor medio A/N	Nº niños	DS
< 3 años	0,388	19	0,1808
$\geq 3 < 6$ años	0,53	26	0,198
$\geq 6 < 9$ años	0,533	21	0,2053
≥ 9 años	0,437	29	0,2392

Al valorar aquellas radiografías que coincidían con ausencia de sintomatología ORL en los 3 pacientes previamente referidos más otras dos placas en que también se producía este hecho, no se establecieron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,7095$). Los valores medios fueron 0,509 (DS de 0,2356) en el asintomático frente a 0,472 (DS de 0,2152) en el resto.

Analizando el valor del índice A/N para cada uno de los grupos definidos por el índice nutricional de McLaren (tabla CXI), se aprecian diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0001$) entre todos los grupos con el último, malnutrición severa, y de la normalidad y malnutrición leve con la malnutrición moderada.

Tabla CXI: Valor del índice A/N en función del grado de nutrición según la escala de McLaren.

	Valor medio A/N	Nº niños	DS
>120 % Obesidad	0,535	2	0,1343
110-120% Sobrenutrición	0,576	5	0,1619
90-110% Normalidad	0,603	35	0,1766
85-90% Malnutrición leve	0,537	14	0,1197
75-85% Malnutrición moderada	0,406	16	0,2131
< 75% Malnutrición severa	0,258	23	0,1431

De la misma forma que ya se hizo con el grupo control, y con la idea de que la apreciación subjetiva de una radiografía lateral de cráneo sin efectuar medidas anatómicas sirva para valorar el tamaño adenoideo, se efectuó, en el grupo de niños infectados por VIH, la correlación de los valores del índice A/N con la clasificación en grados de atrofia o hipertrofia de las mismas radiografías. El resultado fue estadísticamente significativo ($p=0,0001$) para todos los grupos excepto entre las hipertrofias I y II; los valores medios para cada grado se expone en la tabla CXII.

Tabla CXII: Valor del índice A/N en función del grado de atrofia o hipertrofia subjetiva de la radiografía lateral de cavum.

	Valor medio A/N	Nº niños	DS
Hipertrofia grado III	0,754	17	0,0539
Hipertrofia grado II	0,63	22	0,0228
Hipertrofia grado I	0,594	5	0,0089
Normal	0,52	4	0,0616
Atrofia leve (I)	0,42	14	0,0247
Atrofia moderada (II)	0,285	18	0,0516
Atrofia severa (III)	0,151	15	0,0426

Relacionada la media del índice A/N con el tipo de medio ambiente de los niños VIH positivos, no se han objetivado diferencias significativas entre los mismos ($p=0,3151$). Por otra parte, al valorar la influencia de la profilaxis en el valor medio de A/N si se han apreciado diferencias significativas ($p=0,0045$). La relación de valores medios figura en la tabla CXIII.

Tabla CXIII: Valor medio del índice A/N en función de los tratamientos profilácticos seguidos por los pacientes VIH positivos de nuestra serie.

	Media A/N	Nº niños	DS
A - Gammaglobulina	0,472	5	0,0856
B - Antibiótico	0,576	18	0,1868
C - Antivirales	0,143	2	0,0247
D - Gamma + Antibiótico	0,447	14	0,2215
E - Gamma + Antivirales	0,51	9	0,251
F - Gamma + Antibiót + Antivirales	0,37	32	0,202
G - Antibióticos + Antivirales	0,58	7	0,066

Las diferencias, que vienen condicionadas por los estadios en que se encuentran estos niños y por tanto, con los tratamientos administrados según la evolución en cada una de estas situaciones clínicas, derivan de la interrelación entre los siguientes grupos: B-C, B-F, C-D, C-E, C-G y F-G.

Tabla CXIV: Distribución del índice A/N en función de las características de la exploración de las fosas nasales en los pacientes VIH positivos de la muestra.

	Valor medio A/N	Nº niños	DS
M. Normal	0,557	35	0,157
M. Atrófica	0,241	16	0,138
M. Costrosa	0,152	3	0,073
M. H. Edematosa	0,594	9	0,046
M. H. Congestiva	0,563	14	0,042
M. H. Polipoidea	-	-	-

Al valorar la distribución del valor medio del índice A/N según la exploración de las fosas nasales en las fichas consignadas, se han obtenido diferencias significativas ($p=0,0001$); la distribución de valores figura en la tabla CXIV.

Las diferencias estadísticas se establecían entre los grupos de mucosa atrófica y costrosa con los de mucosa normal, edematosa y congestiva.

Valoramos las medias del índice A/N en función de la presencia de exudado en las fosas nasales (tabla CXV), obteniéndose también diferencias significativas ($p=0,0036$). En este caso la diferencia se establece entre la presencia de exudado mucoso o seroso y la ausencia del mismo; la presencia de exudado purulento, mucoso o no, tiene un valor intermedio entre los dos grupos y estadísticamente no se justifica.

Tabla CXV: Valor medio del índice A/N en función del exudado nasal.

	Valor medio A/N	Nº niños	DS
Fosas libres	0,376	30	0,1879
Exudado mucoso	0,529	38	0,2141
Exudado purulento	0,455	10	0,2142
Exudado seroso	0,609	6	0,0648
Exudado hemorrágico	-	-	-

La distribución de la media del índice A/N en función de la valoración de la pared posterior orofaríngea muestra diferencias con significación estadística ($p=0,0001$) entre todos los grupos en que se desglosó dicha exploración clínica (tabla CXVI).

La distribución de valores medios del índice A/N en los grupos establecidos en función de la focalidad faríngea no refleja significación estadística ($p=0,614$), sin embargo al determinar la diferencia entre los valores medios al considerar los grupos establecidos según el tamaño amigdalario si se objetiva esta significación ($p=0,0001$) entre todos los grupos, exceptuando los dos últimos. Los valores figuran en la tabla CXVII.

Tabla CXVI: Distribución del valor medio del índice A/N en función de las características de la pared posterior orofaríngea.

	Valor medio A/N	Nº niños	DS
A- Normal	0,521	14	0,1189
B- Mucosidad	0,48	20	0,1248
C- Nódulos linfáticos hipertróficos	0,686	7	0,0942
D- Mucosa atrófica	0,209	15	0,0831
E- Mucosidad + Nódulos hipertróficos	0,685	17	0,1402
F- Nódulos hipertróficos + Mucosa atrófica	-	-	-
G- Mucosidad + Mucosa atrófica	0,225	8	0,1021

Tabla CXVII: Valor medio del índice A/N en función del tamaño amigdalario.

	Valor medio A/N	Nº niños	DS
Amígdalas engastadas	0,276	30	0,1558
Amígdalas normales	0,485	31	0,1767
Amígdalas hipertróficas	0,629	14	0,1208
Amígdalas contactantes	0,72	1	-

Hay un dato exploratorio reseñable, que no queda reflejado en el análisis estadístico por quedar compensado por la media general de los grupos anteriores; es el hecho de que han coincidido niños con hipertrofia adenoidea marcada cuyas amígdalas presentaban un tamaño normal o quedaban ocultas entre los pilares con impresión de engastamiento. Se correspondían con estadios clínicos A2 y B1 y reflejarían una tendencia involutiva de la amígdala palatina anterior a la nasofaríngea; tal fue el caso de la niña intervenida por cuadro obstructivo, que no precisó la indicación quirúrgica de amigdalectomía.

De la misma forma, valorada la diferencia entre el valor medio del índice A/N en el grupo en que se palpan adenopatías y el que no, esta resulta estadísticamente significativa ($p=0,0001$). El valor medio del primero es de 0,568 (DS=0,1748), mientras que en el segundo

es de 0,32 (DS=0,184). Hay también una correlación significativa entre el tamaño de las adenopatías y el valor del índice A/N ($p=0,0001$).

El valor medio del índice A/N en el grupo de niños en que se objetivó crecimiento parotídeo coincidente con la radiografía lateral de cráneo fue de 0,67 (DS=0,1703) frente a 0,425 (DS=0,1967) en el que no se constató este hecho; estas diferencias son estadísticamente significativas ($p=0,0001$). No resultó significativa ($p=0,0733$) la diferencia del índice A/N en función de la presencia o ausencia de nódulos parotídeos (0,573 vs 0,458).

La coincidencia de clínica de parotiditis intercurrente con las radiografías laterales de cráneo si presenta diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0028$) resultando el valor medio del índice A/N de 0,674 ($n=9$ y DS=0,0678) frente al valor del grupo que no presentaba este dato clínico que fué de 0,453 (DS=0,2152).

La referencia a la clínica catarral de vías altas muestra diferencias estadísticamente significativa en el valor medio del índice A/N ($p=0,0035$) según la frecuencia de los mismos (tabla CXVIII).

Tabla CXVIII: Valor medio del índice A/N en relación a la frecuencia de cuadros catarrales.

	Valor medio A/N	Nº niños	DS
< 3 episodios anuales	0,424	48	0,2132
3-6 episodios anuales	0,558	19	0,1891
>6 episodios anuales	0,73	2	0,127

De la misma manera se procede a establecer la relación de valores medios del índice A/N en los grupos cuantitativos que se definieron para valorar la insuficiencia respiratoria de vías altas (tabla CXIX). La diferencia entre todos los grupos fue estadísticamente significativa ($p=0,0001$).

Tabla CXIX: Valor medio del índice A/N en relación al grado cuantitativo de obstrucción respiratoria de vías altas.

Puntos	Valor medio A/N	Nº niños	DS
0	0,25	22	0,124
1	0,41	16	0,172
2	0,47	12	0,175
3	0,57	10	0,134
4	0,64	7	0,099
5	0,73	3	0,098
6	0,77	3	0,101

La misma significación estadística ($p=0,0001$) se establece entre el valor medio del grupo que presenta el rasgo clínico "ronquido nocturno" (0,647 con $n=18$ y DS de 0,1614) frente al valor medio del aquellos que no lo presentan (0,409 para $n=57$ y DS de 0,1965).

Al considerar, de la misma manera que hasta ahora, la distribución de valores medios del índice A/N en las diferentes categorías en que se clasifica la afección sinusal y considerar cada seno por separado (tabla CXX), no se han visto diferencias significativas en el valor medio del índice A/N ($p=0,3482$). Los valores altos de DS se deben a la amplitud de valores del índice A/N, al incluir en cada una de las categorías niños de estadios clínicos diferentes con valores de A/N muy dispersos.

Tabla CXX: Valor medio del índice A/N en relación con la patología sinusal.

	Valor medio de A/N	Nº niños	DS
Senos libres	0,526	76	0,2039
Edema mucosa <25%	0,483	23	0,2401
Veladura entre 25-75%	0,502	24	0,2038
Veladura > 75%	0,445	33	0,2421

Tras analizar la media del índice A/N en las diferentes exploraciones otoscópicas recogidas y, considerando ambos oídos en conjunto, se han apreciado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0001$) entre la otitis seromucosa (incluyendo la retracción timpánica sin efusión) y los demás grupos, y la otitis media supurada con el resto (tabla CXXI). Las primeras marcan la diferencia por el valor elevado de A/N, mientras que esta última se corresponde con una media muy baja y, como hemos visto con estadios clínicos más deteriorados.

Tabla CXXI: Valor medio del índice A/N en relación con la exploración otoscópica.

	Valor medio A/N	Nº oídos	DS
Normal	0,42	88	0,201
Timpano retraído	0,64	16	0,099
Tímpano congestivo	0,404	14	0,1218
Tímpano esclerosado	0,533	3	0,3232
Otitis seromucosa	0,683	9	0,1078
Otitis media aguda	0,467	9	0,3037
Otitis media supurada	0,232	13	0,1071
Otitis externa	-	-	-

Correspondiendo a esta distribución, al considerar los valores medios según la impedanciometría, se aprecia diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0001$) entre las curvas normales (A/N medio de 0,428 y DS de 0,2048) y las desplazadas (A/N de 0,543 y DS de 0,1729) o planas (A/N de 0,599 y DS de 0,1851); no entre estas últimas entre sí.

Los valores medios de A/N según los resultados de las audiometrías analizados globalmente no adquieren significación estadística ($p=0,0631$), pero valoradas individualmente se objetiva significación estadística ($p<0,05$) entre los grupos de normalidad (A/N de 0,487 y DS de 0,2048) y de las audiometrías transmisivas con gap entre vía aérea y osea menor de 20 decibelios (A/N de 0,527 y DS de 0,2724) y con las audiometrías con trazado mixto (A/N de 0,16).

Cuando lo que se valora son los trazados de las curvas de los PEAT (tabla CXXII), se objetiva que el valor medio del índice A/N en cada uno de los grupos establecidos es estadísticamente significativo ($p=0,0048$).

Tabla CXXII: Valor medio del índice A/N en relación con los PEAT.

	Valor medio A/N	Nº oídos	DS
Normal	0,5	44	0,176
Transmisivo	0,448	11	0,1889
Neurosensorial	0,237	3	0,0921
Mixto	0,329	18	0,2268

La distribución de valores medios del índice A/N según los umbrales audiométricos (tabla CXXIII) presenta diferencias estadísticas significativas ($p=0,013$).

Tabla CXXIII: Valor medio del índice A/N en relación con los umbrales audiométricos.

	Valor medio A/N	Nº oídos	DS
≤ 20 dB	0,495	44	0,1778
≤ 40 dB	0,341	21	0,1962
≤ 60 dB	0,42	11	0,244

Los valores del índice A/N en función de las latencias no muestran diferencias significativas al valorar la onda V y sí cuando se hallan las medias para la onda I ($p=0,0051$) como se expresa en la tabla CXXIV.

Tabla CXXIV: Valor medio del índice A/N en relación con los valores de la onda I de los PEAT.

	Valor medio A/N	Nº oídos	DS
1,3 - 1,9 ms	0,489	49	0,184
> 1,9 ms	0,356	27	0,21

Tampoco hay diferencias significativas ($p > 0,05$) en los valores del índice A/N en función de las interlatencias.

Índice F/K

Valorada la media del cociente F/K en el grupo control, el de niños VIH positivos y el de niños serorrevertidos (tabla CXXV), se objetivan diferencias significativas entre los dos primeros respecto al último ($p=0.008$), dato este que se justifica por la edad media del grupo de pacientes serorrevertidos y no por su característica de grupo respecto al factor VIH. De hecho, al valorar las diferencias en el valor del cociente F/K entre los prefix-E y los reconocidos como serorrevertidos se verán diferencias significativas justificadas por la diferencia de edad entre los grupos.

Al analizar la distribución de los valores medios del índice F/K en los diferentes estadios clínicos (tabla CXXV) no se ha objetivado diferencias significativas valoradas globalmente ($p=0,1114$). Si se analizan individualmente se aprecian diferencias significativas ($p < 0,05$) entre el valor medio del estadio A2 y el resto.

Tabla CXXV: Valores medios del cociente F/K en los grupos control, serorrevertidos y VIH positivos.

	Valor medio F/K	Nº niños	DS
Control	0,77	692	0,0956
Serorrevertido	0,818	57	0,0654
VIH +	0,775	93	0,0705
A1	0,773	17	0,0546
A2	0,848	7	0,0755
B1	0,779	10	0,0564
B2	0,768	18	0,0685
B3	0,779	18	0,0709
C	0,765	23	0,0778

Valorado el índice F/K según los grupos de edad establecidos para el índice A/N no se apreciaron, en el grupo de niños infectados, diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

Se valora la relación estadística entre el índice F/K y la patología ótica: otoscopia e impedanciometría. En ambos estudios no se han evidenciado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

Angulo de Boogart

Considerando el valor medio del ángulo de Boogart en el grupo control, en el de niños serorrevertidos y en el de niños infectados por el VIH no se ha objetivado diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$), como tampoco lo ha sido esta medida, ni al valorar su distribución en los diferentes estadios clínicos ($p=0,7704$) ni cuando se ha valorado en esta serie el factor edad.

Este hecho se repite al estudiar separadamente el grupo de niños serorrevertidos.

Indice E/P y espacio S

Como ya se vió en el grupo control, estos valores siguen una distribución paralela al índice A/N. En el caso de E/P puede haber variaciones según la situación del paladar y, por no seguir un patrón tan regular, en función de la edad de los niños. En el caso de S, es constante la variabilidad de su medida consecuencia de la disposición de la masa adenoidea, agravado al estudiar los estadios clínicos B3 y C por el hecho de que en situaciones de atrofia no es posible efectuarla. Estos factores condicionan que sus medias, como en el caso de la valoración subjetiva de la atrofia o la hipertrofia, puedan servir de referencia para el manejo radiográfico por personal facultativo no experimentado en la radiología de cavum, por ser la columna aérea presente en la radiografía lateral de cráneo una referencia aceptable. De hecho, al comparar el grupo control, el de los niños serorrevertidos, y el de los infectados en grupo, se aprecian diferencias significativas ($p=0,0001$); y al analizar su media por estadios clínicos se obtiene significación estadística ($p=0,0001$) entre los estadios A1, A2, B1 y B2 con B3 y C ; pero al analizar cada uno con los de su bloque sólo se objetivan diferencias entre B3 y C. Los valores medios se recogen en la tabla CXXVI.

Tabla CXXVI: Valores medios del índice E/P en los grupos control, serorrevertidos y VIH positivos.

	Valor medio E/P	Nº niños	DS
Control	0,886	657	0,5711
Serorrevertidos	0,483	57	0,3737
VIH +	1,311	95	0,8824
A1	0,654	17	0,3976
A2	0,847	8	0,3096
B1	0,603	10	0,3757
B2	0,846	18	0,4713
B3	1,703	19	0,6556
C	2,307	23	0,7839

El estudio del valor del espacio S únicamente muestra diferencia significativa ($p=0,0001$) al comparar el valor correspondiente al estadio B3 con el resto; los valores en el estadio C no han podido, por atroficos, ser determinados (tabla CXXVII).

Tabla CXXVII: Valor del espacio S en función de los estadios clínicos de los niños VIH positivos en la muestra.

	Valor medio S	Nº niños	DS
A1	0,225	16	0,2268
A2	0,314	7	0,1949
B1	0,29	10	0,1452
B2	0,406	18	0,2444
B3	0,762	13	0,4409
C	-	0	-

6. Estudio de la población de niños serorrevertidos.

De los 34 niños serorrevertidos, hijos de madres VIH positivas, 11 (32,35%) eran varones y 23 (67,65%) mujeres. La edad media es de 2,3 años con *desviación standard* de 1,96; la edad menor era de 6 meses y la mayor de 9 años. Al iniciar el estudio, 7 niños (20,59%) tenían infección indeterminada (estadio Prefix-E), en los otros 27 (79,41%) se conocía desde el comienzo del estudio su estado de serorreversión.

La atención recibida por este grupo de niños se distribuye de la siguiente forma: 11 niños (32,35%) viven al menos con uno de sus padres; 12 (35,29%) con familiares cercanos; 5 (14,7%) en colegios de la Comunidad de Madrid; y 6 (17,64%) han sido adoptados.

Valoradas las diferencias entre los cuidadores de los niños VIH positivos y los serorrevertidos de nuestra muestra, no se han objetivado diferencias significativas ($p > 0,05$).

Al comenzar el estudio 22 niños (64,7%) habían negativizado todas las bandas; 9 (26,47%) habían negativizado más de 3 bandas de anticuerpos; y 3 niños (8,82%) persistían negativos. La proteína C reactiva fue negativa en todos los casos igual que el antígeno p24.

Los valores de las inmunoglobulinas presentaron en esta muestra los siguientes valores medios recogidos en la tabla CXXVIII.

Tabla CXXVIII: Valores medios de la Inmunoglobulinas en los pacientes serorrevertidos de la muestra.

	X	DS	Mínimo	Máximo
Ig G	708,52	288,522	274	1530
Ig A	58,49	76,109	9,99	338
Ig M	84,87	39,889	27,8	191

Los niveles de estas inmunoglobulinas expresados en variables categóricas se muestran en la tabla CXXIX.

El valor medio de leucocitos en sangre periférica es de 10039,1 (\pm 2893,16) y el de linfocitos de 5364,7 (\pm 2470,43). Las cifras de linfocitos CD4 y CD8 figuran en la tabla CXXX.

Tabla CXXXIX: Niveles de Ig en pacientes serorrevertidos expresados en variables categóricas.

	IgG		IgA		IgM	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Aumentadas	1	2,94	2	5,88	2	5,88
Normales	21	61,77	18	52,95	20	58,83
Disminuidas	1	2,94	3	8,82	1	2,94
No determinadas	11	32,35	11	32,35	11	32,35

Tabla CXXX: Valores de subpoblaciones linfocitarias en pacientes serorrevertidos.

	X	DS	Mínimo	Máximo
CD4 %	48,05	9,723	27	65
CD4 total	2617,5	1389,922	700	5503
CD8 %	15,67	5,947	6	30
CD8 total	836,6	511,689	200	2100
CD4/CD8	3,57	1,7809	1,17	10,16

Resultados clínicos

Entre los antecedentes del grupo destaca un caso de epistaxis coincidente con cuadro catarral de vías altas.

Tras realizar la exploración de la región craneo-facial sólo se objetiva en la valoración dermatológica un caso de impétigo en toda la población de serorrevertidos.

Sólo en un niño parece apreciarse crecimiento parotídeo y palpación de nódulos en la glándula parótida.

En la valoración otoscópica el resultado fue el que se muestra en la tabla CXXXI.

Valorados los mismos aspectos que en los niños VIH positivos en la faringoscopia directa se han objetivado los datos que se recogen en la tabla CXXXII referentes a la exploración de la pared posterior orofaríngea.

Tabla CXXXI: Otoscopia en los pacientes serorrevertidos.

	O. derecho		O. izquierdo		Global	
	Nº niños	%	Nº niños	%	Nº oídos	%
Normal	16	47,06	16	47,06	32	47,06
Timpano retraído	10	29,41	9	26,47	19	27,94
Timpano congestivo	2	5,88	2	5,88	4	5,88
Timpano esclerosado	-	-	-	-	-	-
Otitis seromucosa	5	14,71	6	17,65	11	16,18
Otitis media aguda	1	2,94	1	2,94	2	2,94
Otitis media supurada	-	-	-	-	-	-
Otitis externa	-	-	-	-	-	-

Tabla CXXXII: Aspecto de la pared posterior orofaríngea en la población serorrevertida de la muestra.

	Nº niños	%
A- Normal	8	23,53
B- Mucosidad	14	41,18
C- Nódulos linfáticos hipertróficos	4	11,76
D- Mucosa atrófica	-	-
E- Mucosidad + Nódulos hipertróficos	8	23,53
F- Nódulos hipertróficos + Mucosa atrófica	-	-
G- Mucosidad + Mucosa atrófica	-	-

Al valorar la focalidad faríngea de este grupo de niños se objetivó normalidad en 20 casos (58,842%); indicios de focalidad inmediata o reciente en 12 (35,29%); y cuadro agudo con formación de placas en 2 (5,88%). No se han objetivado diferencias significativas al valorar la focalidad faríngea en función de los cuidadores ($p > 0,05$).

Valorado el tamaño amigdalario se apreciaron las características en esta muestra que se muestran en la tabla CXXXIII.

Tabla CXXXIII: Tamaño amigdalario en los pacientes serorrevertidos de la muestra.

	Nº niños	%
Engastadas	1	2,94
Normales	15	44,118
Hipertróficas	15	44,118
Contactantes	3	8,824

Tras la realización de un rinoscopia anterior a todos los niños del grupo control se ha llegado a la referencia de hallazgos clínicos que se exponen en la tabla CXXXIV.

Tabla CXXXIV: Rinoscopia anterior en los pacientes serorrevertidos de la muestra.

	Nº niños	%
Mucosa nasal normal	9	26,47
Mucosa nasal atrófica	-	-
Lesiones costrosas	1	2,94
Mucosa hiperplásica edematosa	6	17,65
Mucosa hiperplásica congestiva	18	52,94
Mucosa hiperplásica polipoidea	-	-

Valorado el tipo de exudado que ocupa las fosas se aprecian los resultados que muestra la tabla CXXXV.

Tabla CXXXV: Exudado en fosas nasales en la población serorrevertida de la muestra.

	Nº niños	%
Fosas libres	4	11,77
Exudado mucoso	20	58,82
Exudado mucopurulento	1	2,94
Exudado seroso	9	26,47
Exudado hemorrágico	-	-

Valorada la presencia de adenopatías cervicales, éstas no se palparon en 24 niños (70,59%); en los 10 niños en que fué posible su palpación (29,41%) se trataba de adenopatías submandibulares. El tamaño medio de la adenopatía mayor fué de 1,85 centímetros de diámetro ($\pm 0,242$).

Sólo en uno de los niños, de 7 meses de edad, se objetivó la presencia de lesiones de tipo muguet en cavidad oral que remitieron con el tratamiento adecuado.

Valorada mediante anamnesis a los cuidadores de los niños la frecuencia de cuadros catarrales el resultado fué el que se resume en la tabla CXXXVI.

Tabla CXXXVI: Episodios catarrales en la población serorrevertida de la muestra.

	Nº niños	%
Menos de 3 episodios anuales	9	26,47
3 a 6 episodios anuales	21	61,77
6 ó más episodios anuales	4	11,76

Se ha comprobado que no existen diferencias significativas en el número de episodios catarrales en función del ambiente sociofamiliar de los niños estudiados ($p > 0,05$).

Se valoran de la misma forma las manifestaciones de insuficiencia respiratoria nasal; los resultados se exponen en la tabla CXXXVII.

Tabla CXXXVII: Valoración cuantitativa de la IRN en nuestros pacientes serorrevertidos.

	Nº niños	%
1 punto	1	2,94
2 puntos	2	5,88
3 puntos	7	20,59
4 puntos	9	26,47
5 puntos	11	32,35
6 puntos	4	11,77

En este grupo la presencia de la variable "ronquido durante el sueño nocturno" estuvo presente en 26 niños (76,47%).

Realizado un exudado faríngeo en esta muestra se obtuvo flora mixta habitual en 31 niños (91,17%), *cándida albicans* asociada a flora mixta habitual en un caso, ya mencionado (2,94%) y se aislaron dos cultivos con flora mixta habitual y mayor número de colonias de neumococos en un caso y de *Streptococcus* β hemolítico del grupo B en otro.

El exudado de fosas nasales evidenció flora nasal habitual en 30 niños (88,23%) y en 5 niños se informó la presencia de *Staphylococcus aureus* (14,7%).

Valoración auditiva

PEAT

Se realiza estudio de PEAT a 10 niños (29,41%) serorrevertidos. En los 20 oídos estudiados, en 9 (45%) se obtuvo curvas normales y en los otros 11 (55%) curvas con patrón típico de hipoacusia transmisiva.

En cuanto al umbral, en 9 casos, coincidentes con los normales, se registró actividad por debajo de 20 dB; en otros 9 oídos fue menor o igual de 40 dB; y en 2 resultó menor o igual de 60 dB.

Las latencias de la onda I, en consecuencia, se mantienen dentro de la normalidad en 9 oídos y por encima de 1,9 ms en los otros 11, y esa misma distribución se sigue para la onda V, aunque lógicamente el valor de referencia para establecer los grupos es el de 6 ms.

Como corresponde al diagnóstico de hipoacusia transmisiva por los PEAT las interlatencias I-V se mantienen en todos los casos.

Impedanciometría

Se efectuó impedanciometría a 31 niños resultando la distribución que se recoge en la tabla CXXXVIII.

Tabla CXXXVIII: Impedanciometría en la muestra serorrevertida.

	Oído Derecho		Oído Izquierdo		Global	
	Nº oídos	%	Nº oídos	%	Nº oídos	%
Curva normal	10	32,26	9	26,47	19	30,65
Desplazada	13	38,24	13	38,24	26	41,93
Plana	8	23,53	9	26,47	17	27,42

Audiometría

Dada la edad de este grupo sólo se pudo efectuar valoración audiométrica a 7 niños, y resultó ser normal en tres de ellos en los dos oídos. Los otros cuatro niños presentaron hipoacusia transmisiva, en tres oídos con gap menor de 20 decibelios y en los cinco restantes con gap comprendido entre 20 y 40 dB.

Estudio radiográfico

Radiología de senos

Ha sido factible realizar, por razones de edad, estudio radiográfico de senos paranasales a 11 niños. El resultado se muestra en la tabla CXXXIX.

Tabla CXXXIX: Radiología sinusal de la población serorrevertida.

	Seno maxilar derecho		Seno maxilar izquierdo	
	Nº	%	Nº	%
Senos libres	8	72,727	7	63,636
Edema mucosa <25%	3	27,273	2	18,182
Veladura entre 25-75%	0	0	1	9,091
Veladura > 75%	0	0	1	9,091

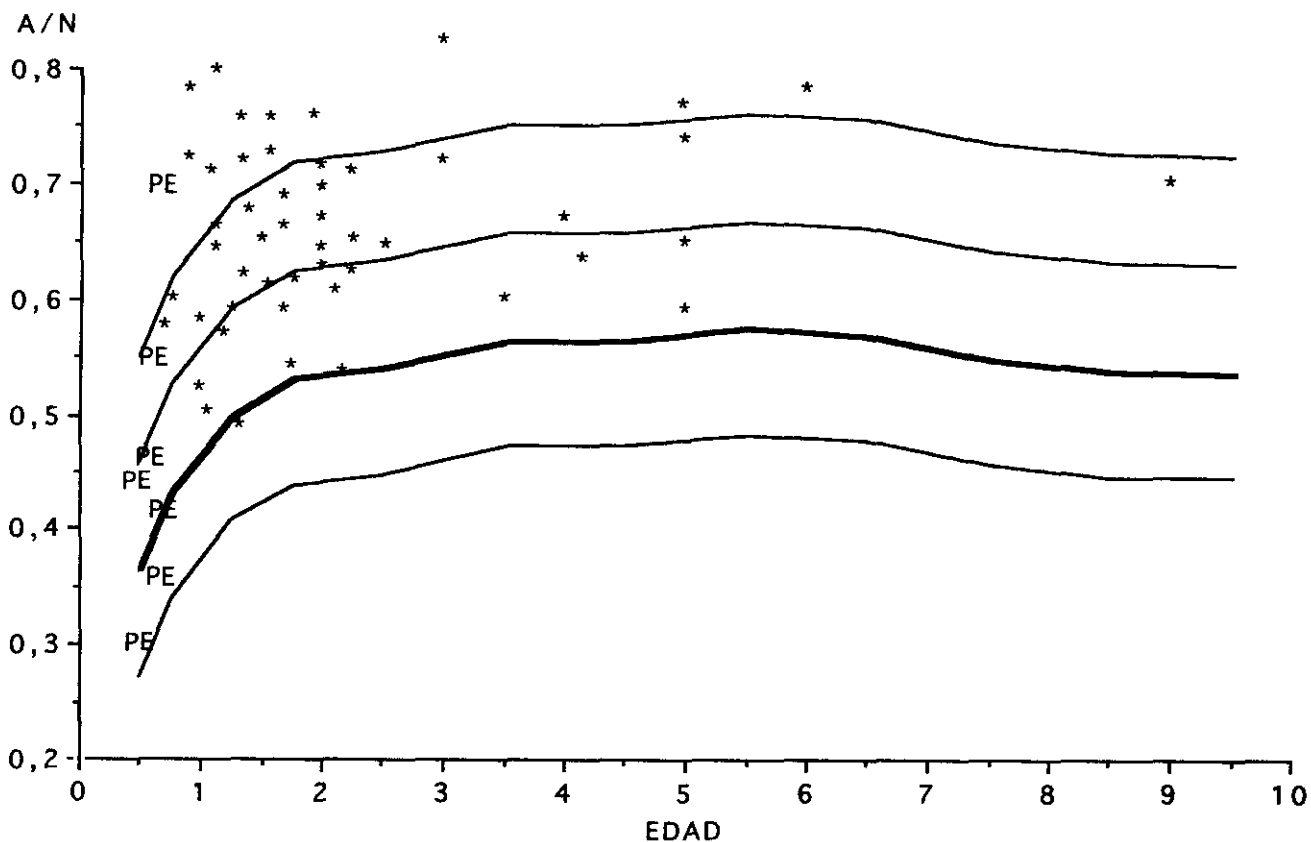
Considerando en cada niños el seno más afectado resulta que en 7 niños (63.63%) se obtiene normalidad radiográfica, en 2 (18,18%) se objetivaba edema de mucosa, en un caso (9,09%) veladura entre 25 y 75% y en otro (9,09%) veladura total.

Radiología lateral de cráneo

Completar el estudio protocolizado de todos los pacientes serorevertidos nos ha permitido reunir las 34 radiografías laterales de cráneo correspondientes a cada uno de ellos. La revisión del material radiográfico previo ha permitido añadir 4 radiografías de 4 pacientes diferentes; y realizar el seguimiento de los niños menores de dos años ha supuesto contar con 18 radiografías más de cráneo. A partir de los 56 estudios radiológicos se abrieron las correspondientes fichas de datos clínicos paralelas a los mismos que recogen la sintomatología otorrinolaringológica y clínica general, lo que permitirá, como en el grupo de infectados, el estudio estadístico y la correlación de las variables registradas.

En la siguiente gráfica (gráfica 6) se dispone el valor de A/N y la edad de cada estudio radiográfico disponible; puede apreciarse su disposición sobre el nivel alto de la normalidad.

Gráfico 6: Valor del índice A/N en la población serorrevertida de la muestra.



PE: Prefix-E.

*: Serorreversión confirmada.

El valor medio del índice A/N en el grupo de serorrevertidos fue de 0,634, significativamente diferente del valor medio del grupo control que ha sido de 0,53.

Realizada, de igual forma que en el grupo control y con los niños infectados, la valoración subjetiva de las radiografías confirmó la existencia de 11 radiografías (32,353%) con hipertrofia grado III, otras 11 con hipertrofia grado II, 4 con hipertrofia grado I (11,765%), 6 como normales (17,647%) y sólo 2 fueron clasificadas de atróficas (5,882%); analizadas estas últimas se comprobó que se trataba de 2 niños pequeños en estadio prefix-E . Al estudiar la asociación con los valores medios de A/N mediante la prueba de Kruskal Wallis se obtienen diferencias con significación estadística ($p=0,0001$).

Realizada la distribución de los valores del índice A/N en función de la edad, se vió cómo globalmente no había diferencias significativas ($p=0,052$); si se particularizaba se objetivaba diferencias ($p<0,005$) al comparar los mayores de 9 años con el resto (tabla CXL).

Tabla CXL: Valores del índice A/N en función de los grupos de edad. Población serorrevertida.

	Valor medio A/N	Nº niños	DS
< 3 años	0,623	45	0,098
$\geq 3 < 6$ años	0,689	9	0,082
$\geq 6 < 9$ años	0,77	1	-
≥ 9 años	0,5	2	0,283

Como ya ocurriera con el grupo de niños infectados, al comparar el valor medio del índice A/N en función de la exploración otoscópica (tabla CXLI) se objetivan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0018$) entre la media del grupo normal con respecto al bloque de otitis seromucosa (OSM) y tímpano retraído, y en este caso además con el de la otitis media aguda (que en este grupo no se identifica con un estadio terminal).

Tabla CXLI: Valores de A/N en la población de niños serorrvertidos en relación a la exploración otoscópica.

	Valor medio A/N	Nº oídos	DS
Normal	0,593	50	0,102
Timpano retraído	0,658	39	0,11
Tímpano congestivo	0,607	6	0,099
Tímpano esclerosado	-	-	-
Otitis seromucosa	0,678	17	0,073
Otitis media aguda	0,78	2	0
Otitis media supurada	-	-	-
Otitis externa	-	-	-

De la misma forma, y como ya se vió en el grupo control y se ha confirmado con la otoscopia, al valorar la media del índice A/N según la impedanciometría se observa cómo existen diferencias significativas ($p=0,0136$) entre el grupo de impedanciometría plana (0,687) respecto al resto: 0,629 en las normales y 0,606 en las curvas desplazadas.

Los grupos resultantes de la exploración audiométrica no presentan diferencias significativas ($p=0,2592$), quizás por la reducida muestra de que se dispone por la corta edad de estos niños. Tampoco lo fueron los factores analizados a raíz de la exploración de PEAT ($p>0,4$).

No se observaron diferencias significativas en los valores medios del índice A/N si se consideraba la patología sinusal de esta muestra ($p=0,1478$), la exploración de las fosas nasales ($p=0,38$), o la valoración del exudado ($p=0,2998$).

Tampoco se han obtenido diferencias significativas ($p=0,3466$) en la media del índice A/N según el medio ambiente en que se desarrollan estos niños.

Al analizar la correlación del índice A/N con la exploración orofaríngea no se objetivan diferencias significativas ($p=0,9$) cuando se valora la focalidad faríngea, y sí ($p=0,0001$) cuando lo analizado es la pared posterior orofaríngea (tabla CXLII) y el tamaño amigdalario (tabla CXLIII).

Tabla CXLII: Valor del índice A/N en relación con la exploración de la orofaringe.

	Valor medio A/N	Nº niños	DS
A- Normal	0,553	15	0,106
B- Mucosidad	0,603	21	0,092
C- Nódulos linfáticos hipertróficos	0,699	7	0,044
D- Mucosa atrófica	-	-	-
E- Mucosidad + Nódulos hipertróficos	0,699	14	0,44
F- Nódulos hipertróficos + Mucosa atrófica	-	-	-
G- Mucosidad + Mucosa atrófica	-	-	-

Tabla CXLIII: Valor del índice A/N en relación con el tamaño amigdalario.

	Valor medio A/N	Nº niños	DS
Amígdalas engastadas	0,36	1	-
Amígdalas normales	0,587	27	0,109
Amígdalas hipertróficas	0,69	25	0,066
Amígdalas contactantes	0,642	4	0,071

De la misma manera que ya se hizo con el grupo de niños infectados, se procede a establecer la relación de valores medios del índice A/N en los grupos cuantitativos definidos para valorar la insuficiencia respiratoria de vías altas (tabla CXLIV). Las diferencias entre todos los grupos han sido estadísticamente significativas ($p=0,0001$).

La misma significación estadística ($p=0,0001$) se establece en el valor del índice A/N entre las determinaciones del grupo que presenta el rasgo clínico "ronquido nocturno" (0,672 con $n=43$ y $DS=0,078$) frente al de aquellos que no lo presentan (0,509 con $n=14$ y $DS=0,093$).

Por el contrario no se han visto en este grupo diferencias en el valor del índice A/N en el grupo con adenopatías laterocervicales (0,631 vs 0,632).

Con menor significación estadística que en el grupo de niños infectados ($p=0,038$) la clínica catarral de vías altas presenta diferencias significativas entre el valor medio del índice A/N según la frecuencia de los mismos (tabla CXLV).

Tabla CXLIV: Valores del índice A/N en relación a el grado cuantitativo de insuficiencia respiratoria nasal.

	Valor medio A/N	Nº niños	DS
1	0,3	1	-
2	0,5	2	0,057
3	0,562	10	0,096
4	0,621	19	0,099
5	0,699	20	0,059
6	0,664	5	0,08

Tabla CXLV: Valor del índice A/N en relación a la frecuencia de cuadros catarrales en niños serorrevertidos.

	Valor medio A/N	Nº niños	DS
< 3 episodios anuales	0,588	18	0,088
3-6 episodios anuales	0,648	33	0,116
>6 episodios anuales	0,677	6	0,072

F/K

Ya se vió la diferencia significativa del valor medio entre la población control y los niños infectados con los serorrevertidos justificado por la menor edad media del grupo de serorrevertidos. Aún más, al valorar la diferencia entre los prefix-E y los serorrevertidos definitivos (tabla CXLVI) hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0131$). Este hecho confirma la diferencia de valores de F/K encontrada al agrupar la muestra por grupos de edad ($p=0,044$).

Tabla CXLVI: Valores del cociente F/K en los pacientes serorrevertidos (prefix-E vs serorrevertidos) de la muestra.

	Valor medio FK	Nº niños	DS
Prefix-E	0,874	7	0,075
Serorrevertidos	0,81	50	0,061

Valorados los valores de índice F/K en función de la otoscopia, no se han encontrado diferencias significativas. Cuando valoramos el valor medio de F/K en función del resultado de la curva de impedanciometría, las diferencias encontradas tampoco son significativas ($P > 0,05$).

Índice E/P

Al analizar el valor del índice E/P en términos absolutos se encuentran diferencias significativas no sólo con el grupo control y el de niños positivos, sino del propio grupo de serorrevertidos (tabla CXLVII) tanto si se analizan como grupo definitivo como si se desglosan los prefix-E ($p = 0,0001$).

Tabla CXLVII: Valores del índice E/P en niños prefix-E y serorrevertidos.

	Valor medio de E/P	Nº	DS
Serorrevertidos global	0,48	57	0,374
Prefix-E	0,98	7	0,515
Serorrevertidos	0,41	50	0,296

El valor del espacio S, como ya ocurriera con los niños infectados queda sesgado por el hecho de que en los pequeños sin desarrollo linfoide no es factible su medida. Con aquellos en que si fue posible efectuarlo (50 casos) se obtuvo un valor medio de 0,167 ($\pm 0,1609$) que apoya los valores de hipertrofia linfoide ya objetivados con la medida A/N, con E/P y con la valoración subjetiva de la placa.

7. Análisis estadístico

Una vez conocida la estadística descriptiva de la patología otorrinolaringológica se precisa correlacionar los parámetros clínicos e inmunológicos con la sintomatología registrada y especialmente con las medidas radiográficas y de éstas con el grupo control.

El análisis estadístico ha sido realizado sobre un total de 60 niños VIH positivos con la posibilidad de valorar 95 fichas radiológicas diferentes; se ha centrado nuestro interés fundamentalmente en el estudio de las correlaciones entre las medidas analizadas.

Bajo la hipótesis nula que postula que las medias del índice A/N de todos los grupos de estadios clínicos estudiados de nuestra muestra son iguales, y comprobada la normalidad de la variable dependiente en cada uno de los grupos y la homogeneidad de la varianza en los mismos, nuestros resultados demuestran cómo los niveles o categorías del estadio clínico influye de forma estadísticamente significativa en la media de la variable dependiente ($p < 0,001$), siendo el índice A/N mayor en el estadio A1 con una media de $0,67 (\pm 0,11)$ y menor en el estadio C con un valor medio del índice A/N de $0,19 (\pm 0,07)$. Los valores medios quedan como se muestra en la tabla CXLVIII.

Tabla CXLVIII: Valores del índice A/N en relación a los estadios clínicos.

	A/N	DS
A1	0,674	0,1066
A2	0,619	0,0994
B1	0,66	0,073
B2	0,603	0,1141
B3	0,357	0,0732
C (1,2,3)	0,19	0,0701

Para analizar más exhaustivamente esta asociación, dividimos la población estudiada en cuatro grupos de edad (menores de tres años, de tres años cumplidos a seis, de seis años cumplidos a nueve, y mayores de nueve años) y analizamos en cada uno de los estratos la relación entre las dos variables en estudio. En las cuatro categorías de edad citadas los estadios

clínicos ejercen una influencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en el índice A/N (tabla CIL).

Tabla CIL: Valores del índice A/N en relación al estadio clínico y los grupos de edad.

	<3	≥3-6	≥6-9	≥9
A1	0,4 (0,07)	0,69 (0,11)	0,69 (0,11)	0,7 (0,07)
A2	0,5 (0,14)	0,69 (0,04)	0,61 (0,02)	0,67 (0,02)
B1	0,7 (0,11)	0,62 (0,07)	0,71 (0,01)	0,62 (0,02)
B2	0,5 (0,07)	0,64 (0,12)	0,61 (0,11)	0,58 (0,1)
B3	0,34 (0,06)	0,38 (0,06)	0,38 (0,06)	0,3 (0,08)
C	0,2 (0,09)	0,18 (0,09)	0,21 (0,05)	0,17 (0,06)

Analizada esta asociación controlando la variable índice nutricional, vemos cómo, eliminando la posible influencia que esta variable pueda ejercer sobre el índice A/N, los estadios clínicos siguen siendo determinantes en su influencia sobre el índice A/N; esto es, el valor medio del índice A/N es diferente en las distintas categorías del estadio clínico con independencia de la asociación que el índice nutricional presente con ambas variables ($p < 0,05$).

Se ha hecho un estudio de la correlación entre el índice A/N y los valores medios de los linfocitos CD4, CD8 y el cociente CD4/CD8, controlando el efecto que otras variables tales como el índice nutricional o la edad pudieran estar ejerciendo. Las correlaciones obtenidas no fueron estadísticamente significativas y por tanto con la población analizada de forma global no pudimos demostrar la asociación existente.

Dada la heterogeneidad estimada en el grupo de pacientes analizado en cuanto a edad, CD4 totales, CD8 totales, índice A/N e índice nutricional (IN), se procedió a establecer grupos homogéneos en cuanto a estas características para estudiar en ellos la posible existencia de correlaciones que, por la gran diversidad de pacientes analizados, pudiera estar quedando enmascarada. Para tal fin se realizó un análisis de *clusters*. Como la variable Estadios Clínicos es una variable cualitativa y esta técnica se apoya en medidas cuantitativas no se ha incluido como variable para la construcción de los clusters pero su valor se ha considerado

indirectamente en tanto que se ha incluido el índice A/N y hemos demostrado la alta correlación existente entre el estadio clínico y el índice mencionado.

Los nuevos grupos contruidos son homogéneos en cuanto a las características consideradas. Mediante esta técnica se consiguen grupos en los que las divergencias entre los casos quedan definidas por el peso de las variables estimadas en su diseño, de modo que se minimice la variabilidad, en cuanto a las características consideradas, dentro de los grupos creados y al tiempo se haga máxima la variabilidad entre los mismos.

En la definición de los grupos han sido más discriminantes las variables edad, linfocitos T CD4 y T CD8, por su mayor dispersión en la muestra. El índice A/N, en su estudio univariante se distribuye normalmente con una menor dispersión de los datos (valor medio de $0,54 \pm 0,22$), esto hace que su influencia sea menos notable entre los grupos, discriminándose estos por aquellos pacientes con valores algo más limítrofes que ayuden a la definición de los grupos. De hecho, si analizamos la variable estadios clínicos en los grupos formados (tabla CL) vemos cómo en ellos existe una distribución muy homogénea de las distintas categorías que la componen, y la categoría que toma más peso, esto es, que su proporción es algo superior considerada en el conjunto es la que va a definir un índice A/N de 0,63 del grupo 2 (el 50% de los pacientes de éste grupo son A1 y A2) y un 0,44 del grupo 1 (el 53% de los pacientes de este grupo pertenecen a los estadios B3 y C).

Tabla CL: Distribución de los estadios clínicos en cada grupo de trabajo.

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Grupo 4	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
A1	5	13,2	6	37,5	0	0	6	17,1
A2	2	5,3	2	12,5	0	0	4	11,4
B1	4	10,5	2	12,5	0	0	4	11,4
B2	7	18,4	4	25	0	0	7	20
B3	8	21,1	2	12,5	1	16,7	8	22,9
C	12	31,6	0	0	5	83,3	6	17,1

Los cuatro grupos homogéneos generados vienen descritos por las siguientes características que se muestran en la tabla CLI.

Tabla CLI: Características que definen los grupos homogéneos descritos.

Variable	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Grupo 4	
	X	DS	X	DS	X	DS	X	DS
A/N	0,44	0,23	0,63	0,12	0,21	0,4	0,49	0,2
Edad	6,88	1,48	10,63	1,1	14,25	1,54	2,53	1,08
IN	2,89	1,45	2,25	0,68	4,33	0,52	3,57	1,22
CD4 T	39	9,12	52	9,09	16		92	1,47
CD8 T	70	9,2	106	5,44	28	9,5	150	4,26
CD4/CD8	0,57	0,45	12,2	27,3	0,06	0,05	2,55	8,57

En el gráfico de distribución de los estadios clínicos en función de la edad y del índice A/N la reagrupación en función de los grupos anteriormente descritos quedaría reflejada como se representa en el gráfico 7.

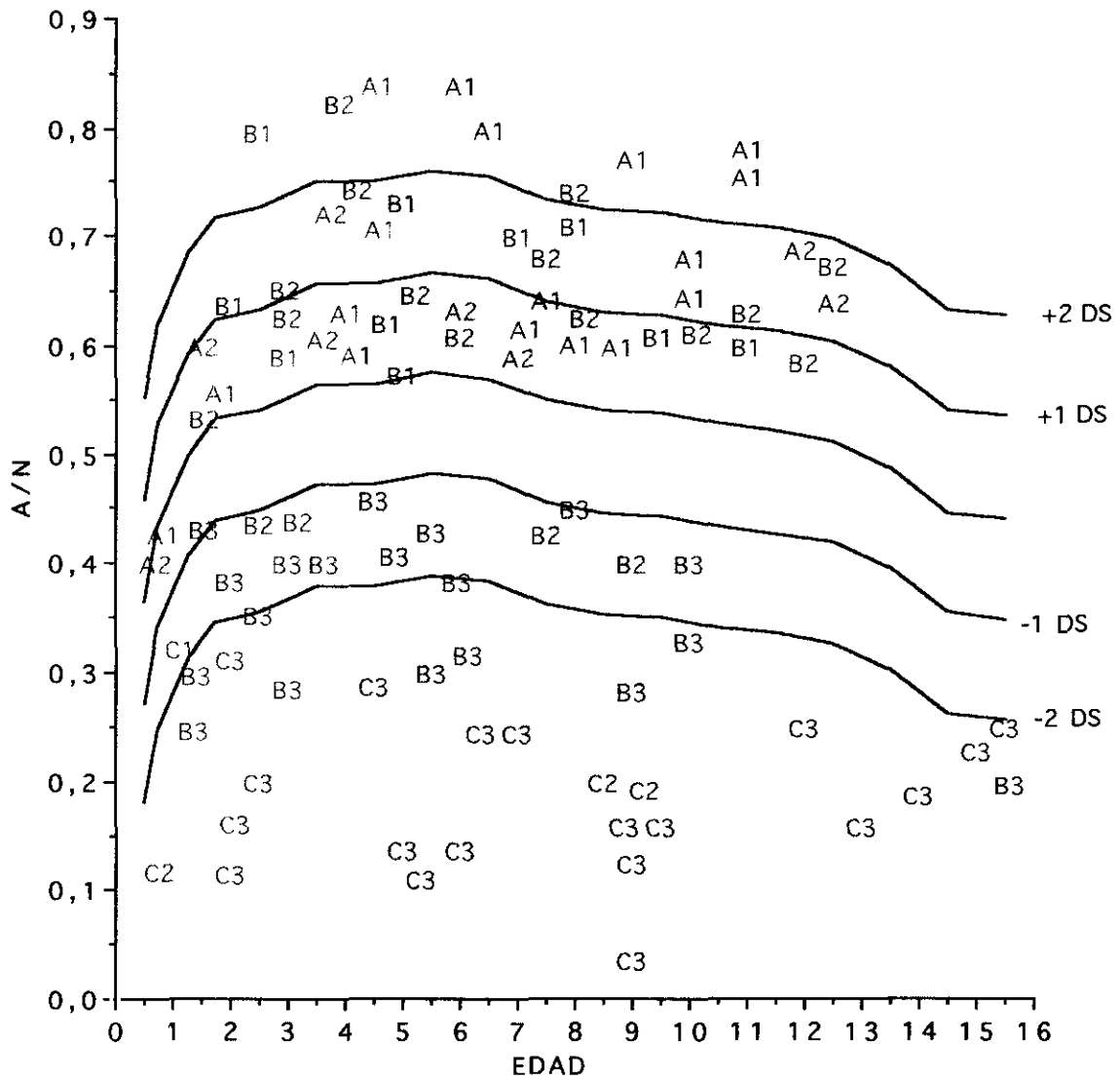
El grupo 1 está caracterizado por un índice A/N medio-bajo de 0,44 , con niveles bajos de linfocitos CD4 y CD8 totales (399 y 709 respectivamente). La edad media de estos niños es de 7 años.

El grupo 2, con una edad media de 10 años tiene un índice A/N medio de 0,65 y unos valores medios de linfocitos CD4 de 529 y de CD8 de 1065.

En el grupo 3 encontramos sólo a 6 niños que son los que presentan peor estado, con un índice A/N de 0,21, CD4 totales con una media de 16 y CD8 de 289. La edad media de éstos niños es de 14 años.

El grupo 4 tiene una edad media de 2,5 años y un índice A/N de 0,49. Aunque el valor medio de los CD4 es de 921 y de CD8 es 1504, el cociente CD4/CD8 es mucho más bajo que el grupo 2.

Gráfico 7: Reagrupación de los valores del índice A/N en función de los estadios clínicos y la edad para los grupos de *clusters* creados. Grupo 1 en color azul. Grupo 2 en color magenta. Grupo 3 en color rojo. Grupo 4 en color verde.



Cuando en cada uno de estos grupos repetimos el estudio de asociación, las correlaciones entre el índice A/N y los linfocitos CD4 totales y CD8 totales fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (excepto en el grupo 3 que por el bajo número de pacientes no fue posible su estudio). Su valor y signo se recogen en la tabla CLII.

Tabla CLII: Valores del índice A/N en los grupos de *clusters* en relación con las subpoblaciones linfocitarias.

	A/N Grupo 1	A/N Grupo 2	A/N Grupo 4
CD4 T	0,6	0,6	0,29
CD8 T	0,57	0,4	0,47

Cuando el análisis se hace sobre grupos de pacientes homogéneos diferenciados en base a características que enmascaran el estudio, vemos cómo sí se recoge una fuerte correlación entre los linfocitos CD4 y CD8 totales y el índice A/N de signo positivo; esto es, que al incrementarse el número de linfocitos CD4 ó CD8 se produce un incremento del índice A/N.

De igual manera, al repetir en cada grupo de *clusters* el estudio de la variabilidad del índice A/N en cada uno de los estadios clínicos, se observa el efecto del estadio clínico sobre el índice A/N siendo esta asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

No se encuentra correlación, en cada uno de los cuatro *clusters* entre la variable edad con el índice A/N, CD4 y CD8.

Con el fin de determinar en función de qué componentes viene condicionada la variación del índice A/N en el conjunto de pacientes analizado, se construye un modelo de regresión lineal que defina dicha asociación.

Las variables inicialmente introducidas fueron: linfocitos CD4 T, CD8 T, edad (E), inmunoglobulinas A, G, y M, tratamiento con antivirales, antibióticos, gammaglobulina, y estadio clínico (transformadas en variables DUMMY). El modelo final presentó una R² ajustada del 80% (el 80% de la variabilidad del índice A/N viene explicada por las variables recogidas en el modelo) y viene definido por la siguiente fórmula:

$$\text{Índice A/N} = 0,65 + 0,0000496 (\text{linfocitos CD8 totales}) - 0,03 \text{ IN}$$

Quiere decir que por cada unidad de linfocitos CD8 totales que se incrementa, el índice A/N se va a ver incrementado 0,0000496 unidades.

Cuando este modelo se busca en los distintos grupos homogéneos creados, la variabilidad del índice A/N (a excepción del grupo 3 cuyo bajo número hace imposible el análisis) siempre está en función de los linfocitos CD8 pudiendo variar el resto de las variables analizadas. Es interesante destacar cómo al analizar grupos homogéneos de pacientes el R2 ajustado aumenta de valor:

Grupo 1 (R2 ajustado = 84%)

$$\text{Indice A/N} = 0,83 + 0,000108 (\text{CD8 T}) - 0,03 \text{ Edad}$$

Grupo 2 (R2 ajustado = 91%)

$$\text{Indice A/N} = 0,67 + 0,000135 (\text{CD8 T}) - 5,63 \text{ IgG}$$

Grupo 4 (R2 ajustado = 80%)

$$\text{Indice A/N} = 0,34 + 0,0000492 (\text{CD8 T}) + 0,06 \text{ Edad}$$

No se ha podido rechazar la hipótesis nula que defiende que el valor medio del índice A/N es el mismo en los distintos grupos creados en función de la existencia de patología en los senos paranasales, ni globalmente ni en los distintos grupos de edad. Tampoco se ha detectado una asociación estadísticamente significativa entre los distintos estadios clínicos con la existencia de patología en los senos paranasales.

Cuando se comprueba en los distintos estadios clínicos el nivel de linfocitos CD4, el número medio de linfocitos CD4 es superior en los estadios A1 y B1 con 1205,5 y 1413,5 linfocitos CD4 como valor medio respectivamente. El estadio clínico aparenta ejercer un efecto sobre el nivel de linfocitos CD4 que es estadísticamente significativo ($p < 0,001$). Del análisis múltiple realizado a posteriori se obtiene que el nivel medio de linfocitos CD4 de los estadios A1 y B1 (tabla CLIII) son significativamente diferentes del resto de los grupos ($p < 0,05$). No es más que el ajuste de estadios clínicos en función de los linfocitos CD4 totales que determinan cada una de las categorías.

Tabla CLIII: Valores de CD4 en relación a los estadios clínicos.

Estadio clínico	CD4 totales	DS
A1	1205,5	657,12
A2	487,4	159,73
B1	1413,5	830,56
B2	513,4	278,18
B3	162,3	162,31
C	222,8	425,31

Considerando la medida subjetiva de hipertrofia en las radiografías simples de cráneo, hemos querido constatar la hipótesis de asociación de esta variable con el estadio clínico. Los resultados obtenidos demuestran la existencia de dependencia estadísticamente significativa entre estas dos variables ($p < 0,001$).

Analizando el grado de concordancia entre las categorías elaboradas en el grado de atrofia o hipertrofia y los distintos estadios clínicos, el coeficiente de concordancia de Kendal es de 0,5 ($p < 0,001$).

De igual manera se analiza el nivel de linfocitos CD8 totales. El estadio clínico influye de forma estadísticamente significativa en el nivel de linfocitos CD8 ($p < 0,001$). El análisis múltiple a posteriori realizado desprende que el único grupo que es estadísticamente diferente del resto es el estadio C con un número medio de linfocitos CD8 de 448. Este hecho refleja una constancia en el número de linfocitos CD8 totales hasta estadios finales. La distribución de CD8 totales por estadios queda como se muestra en la tabla CLIV.

Se ha estudiado si existe asociación entre la edad y los estadios clínicos, sin embargo la hipótesis nula que postula la no asociación no ha podido ser rechazada. En la tabla CLV se recoge la edad media de los pacientes según los estadios clínicos.

Tabla CLIV: Distribución de los CD8 totales por estadios clínicos.

Estadio clínico	CD8 totales	DS
A1	1218,4	515,4
A2	1122,4	528,8
B1	1912	1297,83
B2	1334,9	802,3
B3	801,9	703,9
C	448	376,9

Tabla CLV: Edad media de los pacientes en función de los estadios clínicos.

Estadio clínico	Edad media	DS
A1	6,6	3,17
A2	5,8	4,48
B1	5,7	3,06
B2	6,5	3,41
B3	5,4	3,8
C	7,2	4,5

Valor pronóstico del índice A/N

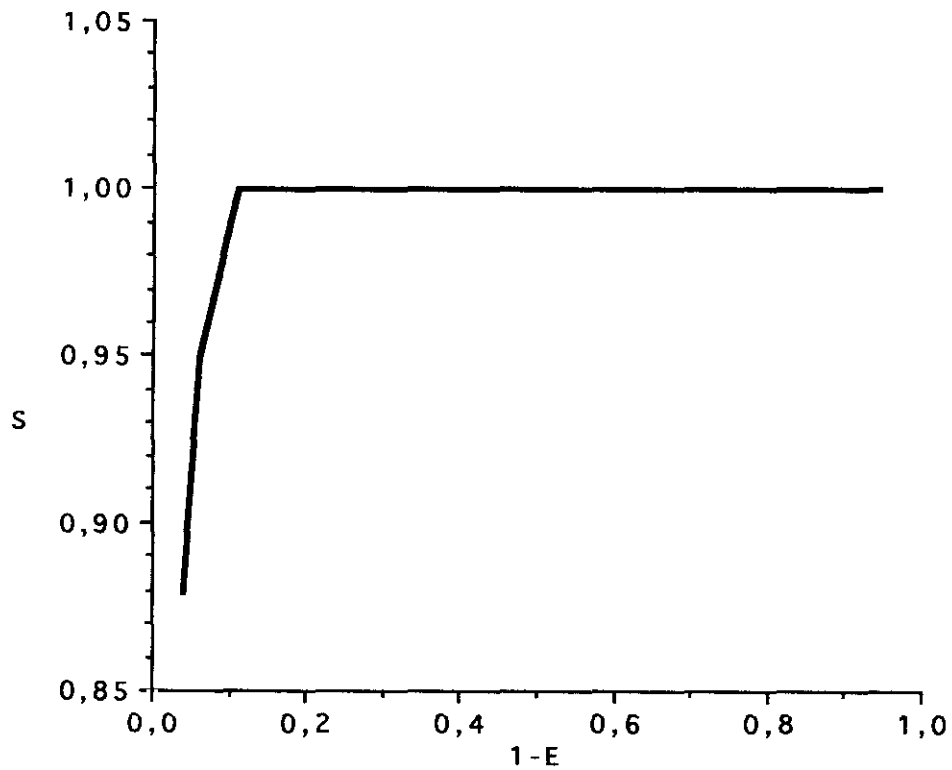
Postulamos la utilidad del índice A/N como prueba pronóstica en la muestra de pacientes analizados dado que en nuestra serie la proporción de niños VIH positivos con buen pronóstico a medio plazo es del 44%. Para ello buscamos a partir de la elaboración de una curva ROC el valor del índice A/N que sea capaz de discriminar entre pacientes con buen pronóstico (estadios clínicos A1, A2, B1, B2) y mal pronóstico (B3, C) a medio y corto plazo (tabla CLVI y gráfico 8).

Tabla CLVI: Valores del índice A/N en relación a su valor pronóstico.

Indice A/N	Sensibilidad	1-Especificidad
0,40	0,88	0,04
0,43	0,95	0,06
0,53	1	0,11
0,6	1	0,32
0,8	1	0,94

1-Especificidad: tasa de falsos positivos.

Gráfico 8: Curva ROC del índice A/N.



$$y = 0,94429 + 7,3855e-2x \quad R^2 = 0,280$$

Con un índice A/N igual a 0,43 se obtiene una sensibilidad del 95%, una especificidad del 94% y un VPP (valor predictivo positivo) del 93%. Esto implica que de cada 100 pacientes en los que se pronostique mala evolución, en 95 el índice A/N va a ser menor o igual a 0,43. Los 5 falsos negativos resultantes corresponden a aquellos casos que en breve plazo van a cambiar de estadio, presumiblemente a B3. La tasa de falsos positivos igual a 0,06 implica que 6 de cada 100 pacientes van a ser considerados de mal pronóstico cuando en realidad no lo tienen. Esto ocurrirá en niños menores de un año en los que este tejido adenoideo no está aún completamente constituido.

8. Estudio de la población menor de tres años de edad (<3 años)

Disponemos de un total de 36 niños menores de tres años de edad, 17 serorrevertidos, 7 niños en estadio prefix-E en su primera valoración y 12 niños infectados distribuidos en estadio C (4 niños), B3 (3 niños), B2 (1 niño), B1 (2 niños), A2 (1 niño) y A1 (1 niño). En conjunto se dispone, al repetir tras 6 meses el estudio radiográfico a los menores de dos años, de 64 imágenes radiográficas que correspondieron a 38 serorrevertidos, 7 prefix-E, 6 en estadio C, 5 niños B3, 2 B2, 2 B1, 2 A2 y 2 A1.

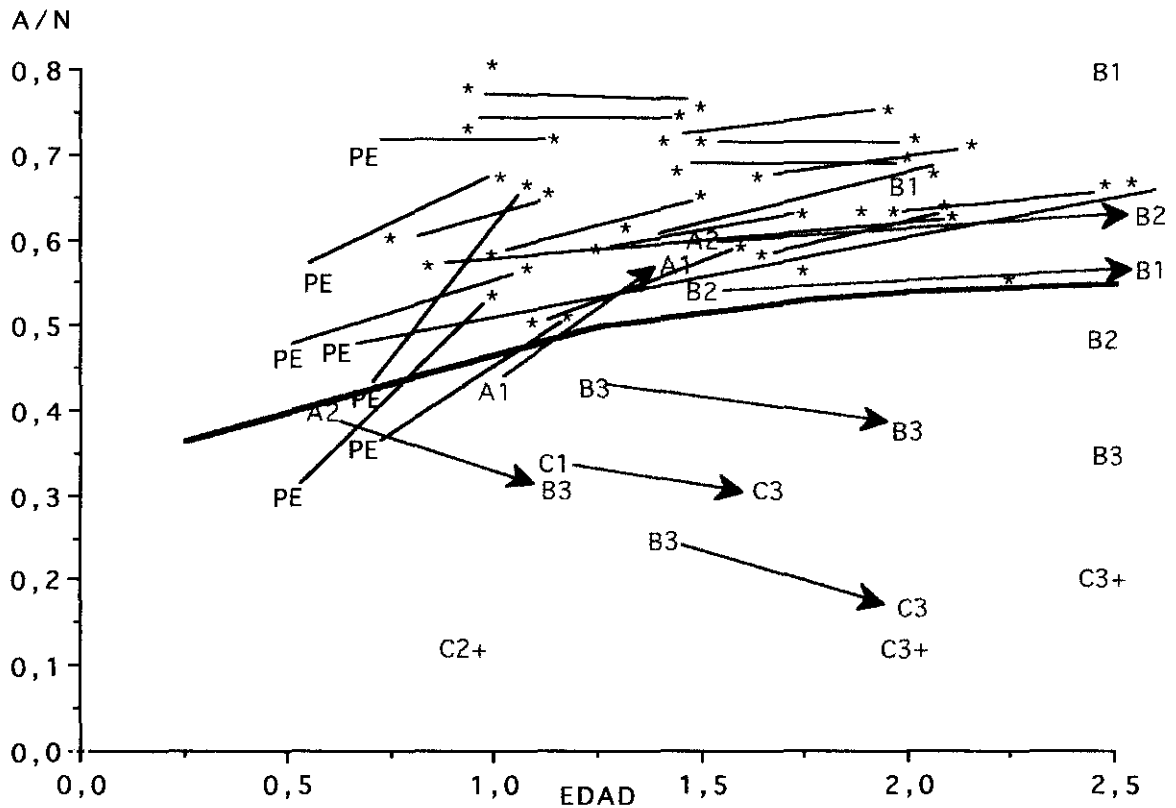
En el gráfico 9 se muestra la distribución y evolución del índice A/N en estos pacientes. Las líneas indican la evolución del índice A/N en cada niño y en el tiempo, mostrando los cambios de estadiaje.

Análisis estadístico

En los niños menores de tres años (< 3 años), queremos estudiar si el índice A/N está relacionado con la serorreversión o con la confirmación de la infección y pudiera servirnos como dato predictivo.

Bajo la hipótesis nula que postula que las medias del índice A/N de todos los estadios clínicos valorados en la muestra general son iguales, con nuestro estudio rechazamos la hipótesis nula y demostramos que existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al índice A/N entre los serorrevertidos y los niños VIH positivos ($p < 0,001$).

Gráfico 9: Valores del índice A/N en relación a la edad y el estadio clínico en la población menor de 2 años.



En azul los pacientes VIH+ en su correspondiente estadio clínico.

En negro los pacientes serorevertidos. PE: prefix-E.

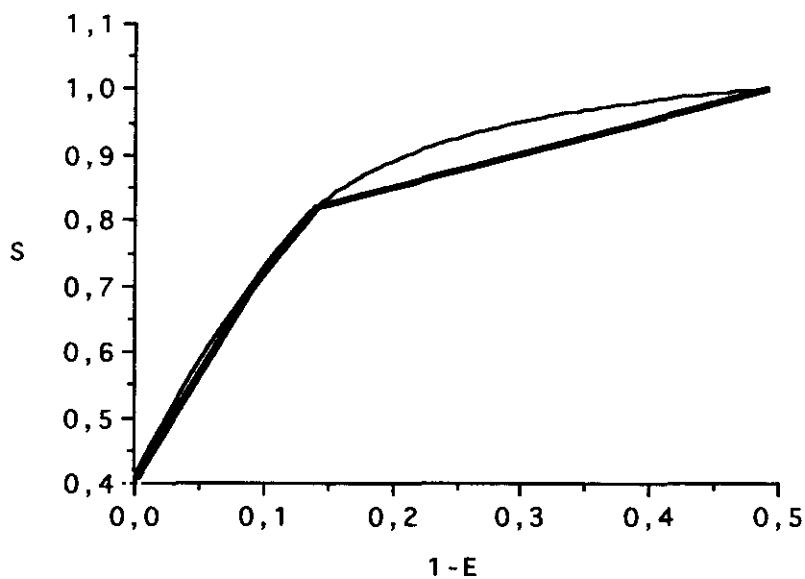
Por otro lado, cuando analizamos la utilidad del índice A/N en los niños menores de tres años hijos de madre VIH positiva y lo utilizamos como prueba para discriminar entre los niños que se van a confirmar como infectados por VIH o van a serorevertir (tabla CLVII y gráfico 10), los resultados no son tan determinantes dada la baja proporción de niños que, a priori, en este grupo de edad resultan infectados (26% en nuestra muestra). Con un índice A/N de 0,52 la sensibilidad es del 86% y la especificidad del 81%, siendo el VPP del 60%. Esto

implica que de cada 100 niños seropositivos infectados, en 86 el índice A/N va a ser menor o igual a 0,52.

Tabla CLVII: Valores del índice A/N en relación a su valor pronóstico en los pacientes menores de 3 años.

Indice A/N	Sensibilidad	1-Especificidad
0,33	0,41	0
0,52	0,7	0,09
0,54	0,82	0,14
0,64	1	0,49

Gráfico 10 : Curva ROC del índice A/N en la muestra de menores de 3 años.



En esta situación encontrar una tasa de falsos positivos del 19% significaría que de cada 100 niños seropositivos hijos de madres infectadas, a 19 los estaríamos catalogando como infectados aunque en realidad no lo sean, esta particularidad se debe a que estamos considerando el límite de edad para esta prueba en un año no cumplido y no es tiempo suficiente para definir la evolución clínica basandonos en una masa adenoidea que aún no se ha definido en la imagen radiográfica. Cuando el estudio se repite para niños con edad superior al año (≥ 1 y < 3), el mismo punto de corte (valor de A/N en 0,52) presenta una especificidad del 91%, con lo que la tasa de falsos positivos disminuye en 10 puntos. En este caso la tasa de falsos negativos cifrada en el 14% se corresponde graficamente con aquellos niños que aunque van a estar infectados estamos definiéndolos erróneamente como serorrevertidos, en realidad son casos de infección que en un principio van a manifestarse como casos leves, de mejor pronóstico (estadios iniciales A1, A2, B1 y B2).

V. DISCUSSION

DISCUSION

Parece haber unanimidad entre los especialistas en Otorrinolaringología y Pediatría que han revisado la clínica ORL de los niños infectados por el VIH, sobre el importante papel que se puede desempeñar para prevenir y reducir la patología de los mismos y la obligación moral de utilizar los medios a nuestro alcance para mejorar la calidad de vida de estos niños^{367,368}. Además de compartir esta idea general se ha pretendido desde los planteamientos iniciales de este trabajo, avanzar en el conocimiento de las manifestaciones otorrinolaringológicas de los niños infectados.

Partimos de unos conceptos generalmente asumidos, a los que nos sumamos en virtud de los resultados previamente expuestos:

1- La otitis media aguda parece más frecuente en los niños infectados por el VIH que en los sujetos normales de la misma edad^{369,370} significativamente evidente en los niños en estadio sintomático (P2-B3 y C) probablemente como una consecuencia de la más severa inmunodeficiencia de estos niños. La bacteriología de la OMA no se diferencia de la de los niños normales³⁷⁰ y los antibióticos empleados en dichos cuadros serán coincidentes.

2- Las linfadenopatías cervicales son frecuentes en los niños infectados por VIH³⁷¹; son de carácter generalizado, no mayores de 2 cm de diámetro, bien definidas, móviles y sin signos inflamatorios. El crecimiento es crónico y tiende a reducirse con el tiempo consecuencia de la deplección del tejido linfoide según progresa la infección por el VIH. Esta linfoproliferación afecta a la parótida, pulmón, hígado y bazo; este complejo definido como linfocitosis infiltrativa difusa se considera benigna porque generalmente se asocia con larga supervivencia y no necesita tratamiento específico³⁶⁷.

3- Es frecuente la afectación parotídea²⁵¹ bien como parotiditis aguda recurrente con buena respuesta a tratamiento convencional o como crecimiento crónico simétrico sin signos inflamatorios y que no precisa tratamiento específico.

4- En cuanto a las lesiones orofaríngeas las más comunes son las úlceras aftosas recurrentes, la gingivoestomatitis y la candidiasis³⁷², con altas tasas de recurrencia a pesar de la terapia antifúngica continuada.

Estos conceptos de asunción generalizada, son susceptibles de matización: ¿Cuál es su incidencia en estos niños?, ¿Cómo varían en función de los estadios clínicos?, ¿Es posible encontrar factores pronósticos entre las manifestaciones otorrinolaringológicas que permitan aventurar la evolución esperable a medio plazo y con ello adelantar oportunamente medidas terapéuticas?.

Si no frenamos nuestro afán de conocimientos en estas cuestiones podemos continuar nuestra cadena de preguntas: ¿Es factible encontrar una manifestación clínica otorrinolaringológica que pudiera considerarse básica, y relacionable con la patogenia de esta enfermedad?.

Si hay un aspecto clínico y etiopatogénico que centralice las manifestaciones clínicas de la población pediátrica no infectada por el VIH desde el punto de vista ORL: ¿Sería posible correlacionar este hecho de la Pediatría General con las particularidades de nuestra población objetivo?.

La bibliografía científica más actualizada nos viene a ayudar con estas intuiciones: los órganos linfoides parecen actuar como centros reservorios del VIH y es anatomopatológicamente comprobable la desestructuración del tejido linfoide con el avance de la enfermedad^{82,88,99}: ¿No podríamos valorar la masa linfoide de la región craneofacial en estos niños?, ¿Cómo varía en función de la evolución de la infección por el VIH?, ¿Qué parámetro clínico relacionado con la masa linfoide craneofacial sería objetivable, cuantificable, reproducible y sencillo de medir?.

¿Puede ser nuestro objetivo central el tejido linfoide nasofaríngeo?, ¿Sería factible valorar una simple radiografía lateral de cráneo y obtener de ella información suficiente para confirmar estas hipótesis?.

El objetivo se planteaba claro: podríamos disponer de una referencia diagnóstica accesible, controlable por los pediatras que hacen el seguimiento habitual de estos niños y que centraliza tanto el aspecto etiopatogénico más esclarecido de esta infección como el más conocido de la clínica otorrinolaringológica relacionada³⁷³.

Una vez en este punto había que hacer un planteamiento de trabajo que fuese científico, lógico y útil: se disponía de una muestra de niños infectados suficientemente amplia, con unos historiales muy elaborados y ricos; había que orientar su estudio hacia la información

otorrinolaringológica más sencilla, que no supusiera realizar exploraciones agresivas y que en un futuro fuese reproducible por los especialistas que llevan el seguimiento específico de estos niños, todo ello sin olvidar el punto de mira central, la masa linfoide nasofaríngea.

Se trataba de buscar unos parámetros control, para lo cual era necesario además del apoyo bibliográfico respecto de la población no relacionada con los factores de riesgo para el VIH, elaborar nuestros parámetros de normalidad en la población de referencia de nuestro medio y que no estuviese afectada de patología otorrinolaringológica.

Al disponer de la población de niños serorrevertidos, con la posibilidad de contacto directo o indirecto con el virus, era necesario repetir el estudio en los mismos términos que en nuestra muestra objetivo y así poder establecer una comparación de resultados.

En la serie de Williams²⁶³ se comenta el hecho de que estos pacientes, sus familiares y/o cuidadores son susceptibles al riesgo de exposición, segregación o insulto de los niños durante el trato, por lo que aproximadamente de los 50 pacientes seguidos por el servicio de inmunología, sólo diez pudieron ser evaluados por el servicio de otorrinolaringología de forma regular, y el 50% de ellos fueron perdidos mientras se les efectuaba el seguimiento. No es un consuelo ver que lo que ocurre en nuestro manejo cotidiano, se ve recogido en la literatura internacional como un hecho general del comportamiento de esta población especial de niños y de sus correspondientes cuidadores. Este factor, que ya habíamos tenido en cuenta al diseñar el estudio, se ve confirmado en la práctica diaria, especialmente cuando se trata de exploraciones especiales que puedan hacer creer, principalmente a los familiares, que se convierte a sus niños en objeto de investigación y lo que es peor, de experimentación. Por esta causa, analizada por otros autores respecto de la ORL pediátrica³⁷⁴ y porque hemos considerado que no se debía ser agresivo en una población tan especial, se han obviado laringoscopias, fibroscopias, tomas de biopsia, y no se ha insistido, si no había disposición por su parte, en las exploraciones audiométricas. Son básicas las reglas que regulan los derechos de los niños y que son aceptadas por las Naciones Unidas; implican que el progreso en los conocimientos a costa de la experimentación clínica es aceptable solamente si siguen unas líneas de trabajo que ofrezcan el máximo nivel de protección para el niño³⁷⁴.

Como reseña destacable en la literatura recogemos también el comentario de Sculerati²⁵⁰ en el que refiere que no hay estudios epidemiológicos que comparen la tasa de infección ORL

en la población de niños infectados con la de una población equivalente en edad, factores socioeconómicos y factores específicos de riesgo para el SIDA; y el de Barzan³²⁸ que confirma como fundamental un exámen de oído, nariz y garganta en todos los pacientes con conocida o sospechada infección por el VIH. Todas estas son las claves para justificar, junto a los otros objetivos y métodos ya explicados, el planteamiento de trabajo de este estudio.

Tras la exposición de los razonamientos que nos permitieron llegar a establecer la hipótesis y objetivos de esta Tesis queda pendiente la elección del grupo control, la discusión de los parámetros radiológicos elegidos y de las exploraciones otorrinolaringológicas seleccionadas. Los resultados obtenidos con la aplicación de este método sobre las tres poblaciones valoradas permite abrir en este punto la discusión de los mismos según el esquema ya establecido en la exposición previa.

1. PARAMETROS DE NORMALIDAD. GRUPO CONTROL

El posible papel etiopatogénico de la hipertrofia adenoidea en la otitis seromucosa y las discusiones otorrinolaringológicas sobre el papel terapéutico de la adenoidectomía en la resolución de la misma³⁷⁵⁻³⁸⁸ y en los casos de obstrucción respiratoria de vías altas^{334,339,348,355,389-393}, nos han abierto las puertas a una amplia lista de referencias bibliográficas y a diversas técnicas de medida contrastadas que concluyen la adecuación de la radiología lateral de cóvum como método para el estudio de la masa adenoidea, por su sencillez, bajo coste y por la amplia información que proporciona acerca de esta región anatómica³⁹⁴. Las radiografías laterales tenían la ventaja de una distancia fija entre el punto focal y la placa, una posición *standar* del paciente, centrando correctamente el área de interés con angulaciones correctas y un grado de magnificación que puede ser calculado^{354,395}.

Se han establecido diferentes mediciones^{333,354,389,395,396} del tejido adenoideo y su relación con el cóvum en un intento de protocolizar la cirugía adenoidea. De entre todas ellas destacan, por su mayor difusión, el cociente A/N de Fujioka³⁵³, las mediciones P y R de Eller³⁵², y las mediciones de la superficie adenoidea y nasofaríngea³⁸⁹. Estos métodos miden de distinta manera la impronta adenoidea proyectada en una radiografía simple de cóvum. Trabajos como el de Lacosta³⁹⁴ cotejan las mediciones de la impronta adenoidea en la radiografía lateral de cóvum con la cuantificación del peso^{336,348,389} y volumen^{336,354} de este

tejido extirpado posteriormente, en un intento de demostrar la correlación entre las mismas obviando la influencia que las estructuras ligamentosas y musculares de la base de cráneo pudieran ejercer en la magnificación de la impronta adenoidea. Otros autores^{339,397} han evaluado mediante procedimientos rinomanométricos la obstrucción nasofaríngea que ocasiona el tejido adenoideo, apreciándose una correlación significativa entre los resultados rinomanométricos y las mediciones radiológicas de las adenoides.

A pesar de ello, muchos otorrinolaringólogos y pediatras mantienen el criterio de que los métodos clínicos empleados para estimar el tamaño adenoideo son poco satisfactorios³⁵⁰ y así, Maw^{337,389} postuló la falta de acuerdo entre los clínicos cuando evalúan el grado de obstrucción respiratoria ocasionado por una hipertrofia adenoidea y Hibbert^{339,393} la disconformidad entre los síntomas de obstrucción respiratoria nasal y el volumen real adenoideo; posteriormente Elwany³⁵⁵ demostró que sólo en el 27 por 100 de los casos tres otorrinolaringólogos coincidían en la indicación de adenoidectomía al visualizar una radiografía simple de cávum. No falta quien centra los diagnósticos en los datos clínicos a raíz de las altas correlaciones de los mismos con los parámetros radiológicos valorados³³⁴, y quien considerando la ventaja de la coordinación entre los dos, intenta obviar con correcciones matemáticas los errores de medida derivados de las técnicas empleadas³⁹⁰.

De entre los numerosos métodos diseñados para cuantificar la impronta adenoidea, algunos de ellos sumamente sofisticados^{339,350-352}, destacan como más precisos aquellos que miden el área que proyecta dicho tejido en la radiografía lateral de cávum, ya que siempre es más exacto medir una superficie cuantificando su área que midiendo su longitud; presentan el inconveniente de ser métodos de cálculo incómodo, poco adecuado para uso clínico y más aún si el fin, como en este caso, es un manejo práctico y generalizado por los pediatras que seguirán la evolución clínica de los niños infectados por el VIH. En cambio, las cuantificaciones lineales de Eller y el cociente de Fujioka, aunque menos exactas que la valoración del área, constituyen un método apropiado de uso en consulta por su simplicidad y rapidez de ejecución y aún más la última por la sencillez de las referencias y la lógica de razonamiento que, en un momento de duda de la referencia exacta, permita recordar el cociente entre la línea perpendicular a la base craneal en la zona de mayor superficie adenoidea, y la superficie global nasofaríngea desde ese mismo punto, hasta el borde posterior del paladar

duro. Este hecho refuerza nuestra elección de dicha medida para la consecución de los objetivos planteados.

Sin embargo, hay autores que critican lo relativo de estos criterios³⁹⁸, calificando los criterios de Fujioka como orientativos y que deben ir siempre acompañados de una evaluación clínica si se quiere establecer una indicación quirúrgica: esta idea, lejos de desechar la elección de la medida de Fujioka para nuestro trabajo, la apoya, ya que aquí no estamos valorando una orientación quirúrgica sino un seguimiento clínico. Por otra parte, Mahboubi y cols.³⁹⁹ demostraron que no hay correlación entre las mediciones de Fujioka y las sonografías nocturnas, y que por tanto los parámetros de Fujioka no son adecuados para valorar la obstrucción respiratoria durante el sueño; ellos mismos justifican estos resultados porque Fujioka se basa en puntos de referencia fijos, mientras que la obstrucción respiratoria nocturna se debe a un proceso dinámico que depende del tono muscular, extensión cervical y las variaciones de presión aérea en las diferentes fases del sueño y, cabría añadir, a la disposición de las amígdalas palatinas⁴⁰⁰. De la misma manera que se razonó anteriormente, no es nuestro objetivo principal valorar mediante la radiografía lateral de cráneo la obstrucción respiratoria nocturna, con lo que este argumento se separa de la línea central de nuestro estudio, y sólo se valorará de forma complementaria.

Por todo lo expuesto, pensamos que los datos de estas mediciones, el porcentaje de obstrucción objetivado por el clínico al valorar una radiografía lateral de cráneo y el cociente A/N, representan una importante referencia del estrechamiento que ocasiona la masa adenoidea en la luz respiratoria por cuanto se trata de una medida relativa al confrontar el tamaño adenoideo con el del cavum, como corroboran los trabajos de otros autores^{350,354,356,358,375,379,394,397,401}. Aunque este hecho representa la magnificación o, en su caso, la minimización del cociente de aquellos casos con un espacio nasofaríngeo estrechado o muy agrandado, no lo hacen en tal grado que no traduzca una referencia bastante buena de la masa adenoidea, y si consigue obviar las variaciones de las técnicas radiográficas utilizadas universalmente, que se producirían si la medida fuese absoluta y no relativa. Por otra parte un meticuloso trabajo diseñado por Brodsky^{393,402,403} con comprobación pre y posquirúrgica afirma que la obstrucción adenoidea a nivel nasofaríngeo se relaciona más con el tamaño adenoideo que con el de la nasofaringe.

Siguiendo el esquema planteado por Manrique y colaboradores³⁷⁸ y apoyado en estudios de Maw⁴⁰⁴ hemos efectuado las medidas de Fujioka (índice A/N) para ver el grado de ocupación del cavum por hipertrofia adenoidea, la relación entre el paladar duro y el espacio velo-palatino (índice F/K), y la angulación de la base de cráneo como referencia del grado de inclinación de la trompa de Eustaquio, mediante el ángulo de Boogart. Además se ha valorado el grado de obstrucción objetivado por el observador clínico y se ha medido el espacio S y la referencia E/P, técnicamente sencillas, con el fin de encontrar la medida más fácil cara al manejo clínico de las radiografías. Aunque las medidas F/K y del ángulo de Boogart están orientadas a controlar la predisposición a las otitis seromucosas nos ha parecido interesante ver este aspecto en la población VIH por si se tratase de un factor de riesgo añadido en ellos.

Seleccionado un grupo control de 692 niños con edades comprendidas entre los tres meses y los 15 años de edad, que ha procurado ser estricto en cuanto a antecedentes otorrinolaringológicos, se ha obtenido una correlación significativa con la edad tanto en los índices A/N^{353,354}, F/K, E/P como en el ángulo de Boogart, que, como en el caso del estudio de Manrique³⁷⁸ describe una tendencia decreciente del ángulo según aumenta la edad. El cociente F/K disminuye significativamente con la misma, especialmente en los tres primeros años de vida, con tendencia posterior a estabilizarse justificado por el aumento en el valor de la longitud del paladar oseo^{333,378}.

En lo referente al valor del índice A/N, dependiente de la edad, se ha escogido la referencia de la serie de Fujioka para establecer las comparaciones oportunas: el trazado de las curvas es superponible globalmente, si bien las diferencias de valores medios pueden deberse al número de niños en cada grupo de edad y especialmente a la severidad de selección del grupo control. En cualquier caso no son diferencias significativas y nos permite tener un patrón en nuestra raza y de nuestro propio medio para establecer comparaciones posteriores. Como también ocurre en nuestra serie, es entre los 3 y 6 años cuando la vía aérea se objetiva más estrecha^{353,354}, con un pico máximo a los cuatro años, que en nuestro caso se produce a los cinco.

El índice E/P no seguía un patrón por edades tan claro como para establecer un gráfico que sirviera como base de seguimiento. Este hecho, ya objetivado en el grupo control, nos hace centrar el resto del estudio de la población infectada por el VIH en el índice A/N.

Cuando se han analizado estos parámetros en la población control completa, incluyendo el grupo con otitis media con efusión, no se ha apreciado como en la serie de Manrique³³³ y en la posterior de Maw⁴⁰⁴ diferencias significativas en los valores del ángulo de Boogart; puede tratarse de la técnica de medida o de selección de muestra, ya que en su trabajo, centrado en casos de OSM crónica, se confirmaba el diagnóstico tras 18 meses de seguimiento incluyendo la mala evolución con tratamiento específico, mientras que en nuestra serie se valoraba como un antecedente clínico y sólo en 48 niños (4,78%) fué coincidente con la exploración.

En cuanto al índice F/K de Manrique, éste comprobó que cuando la relación es igual o superior a 0,79 (valor que resultaba de añadir 1 DS a su media), la evolución de la OSM despues de los 18 meses tendía a hacerse significativamente crónica, concluyendo que valores de F/K mayores de 0,79 correspondían a individuos con un retraso en el desarrollo de los huesos faciales especialmente del maxilar superior y huesos palatinos, justificándose porque la proporción entre los valores F y K reflejaba una localización anormal del anillo pterigoideo que sirve de soporte al tensor del velo del paladar y que altera la efectividad de contracción del músculo y con ello la apertura de la trompa de Eustaquio^{333,405}. En nuestro grupo control la asociación global de los antecedentes de patología ótica con el cociente F/K tuvo una asociación significativa con $p=0,028$ y en concreto el grupo sin antecedentes con el que los tenía de OME presentó significación estadística con $p=0,01$; se han confirmado valores significativamente mayores del índice al considerar los antecedentes de OSM siempre que se descartara el factor hipertrofia adenoidea, lo que hace apuntar la multifactoriedad de la OSM^{260,376,377,380,381,406-410}.

En el estudio de Manrique³³³ se concluye que cuando la relación A/N adquiere un valor igual o mayor de 0,75 la OSM tiende a cronificarse con tratamiento conservador en el 74% de los casos. De forma semejante en nuestro grupo control el valor medio de A/N variaba de 0,539 en los niños sin referencia a patología ótica a 0,601 en aquellos con historia de otitis media con efusión, con el valor intermedio de 0,545 en aquellos niños con algún episodio aislado de OMA. En la serie de Elwany³⁵⁵, que también emplea la medida de A/N, el valor medio del grupo normal fué de 0,583 (con rango 0,499-0,62 y DS 0,0741) y el del grupo de niños pendientes de adenoidectomía fué 0,713 (rango 0,652-0,853 y DS 0,105), mientras que

en nuestra serie, el valor del grupo con puntuación obstructiva 5-6 fue de 0,628 (DS 0,083) y el de valores 7-8 de 0,683 (DS 0,083). La diferencia es claramente explicable si consideramos que en nuestro grupo no se incluían niños pendientes de cirugía por obstrucción, por patología ótica ni por focalidad de vías altas.

Es interesante en el estudio de Elwany³⁵⁵ la determinación del valor de A/N=0,73 (equivale a su media más dos desviaciones estándar), como indicativo de crecimiento patológico en un rango de edad que va de 2 a 12 años. Fujioka fijó en 0,8 el valor de A/N que a efectos prácticos indicaría franco crecimiento adenoideo; lo objetivó en 34 de 36 niños subjetivamente juzgados con adenoides agrandadas. En el trabajo de Fujiyoshi⁴¹¹ refiere un promedio de 0,65 en los niños de un grupo control pendiente de adenoidectomía con amplios rangos en cada grupo de edad, lo que hace pensar que los síntomas adenoideos no siguen una correlación simple con el tamaño.

La medida del espacio S, como ya se mencionó al referir los resultados, estaba muy condicionada por la morfología de la masa adenoidea en el techo nasofaríngeo y sus valores no discriminaban suficientemente los valores intermedios de la masa adenoidea, pasando a ser impracticable su medida en los casos de atrofia, lo que hacía perder su valor de referencia precisamente en la población de pacientes VIH positivos.

Valorados los resultados obtenidos al analizar subjetivamente el grado de hipertrofia de las imágenes radiológicas, pudo observarse muy buena correlación ($p=0,0001$) con el grado de obstrucción sintomática de las vías aéreas superiores, con el índice F/K explicable por el mayor tamaño de F que transfiere a la valoración subjetiva una mayor idea de amplitud nasofaríngea, y lo que más nos interesa cara al manejo práctico de nuestra población objetivo, con el cociente E/P y con el índice de Fujioka, que va a permitirnos afirmar la validez de la impresión subjetiva de los clínicos para determinar de forma práctica el grado de hipertrofia o, en su caso, de atrofia de las radiografías laterales de cráneo de los niños infectados. Esta última asociación, como ocurría en la serie de Elwany³⁵⁵ era estadísticamente significativa, aunque en nuestro grupo, por el número de enfermos empleados (692 vs 200) mantuvo la significación de $p=0,0001$ entre las tres categorías.

Otra aproximación clínica al tamaño adenoideo también la confiere la valoración cuantitativa de la obstrucción respiratoria de vías altas como lo confirman los altos índices de

significación estadística alcanzados entre el grado de obstrucción valorado subjetivamente y los índices E/P y A/N, sin olvidar que el grado de hipertrofia amigdalara va a evolucionar en paralelo con los cuatro parámetros, con la misma significación estadística ($p < 0,0001$).

En el global del grupo control (1003 niños), un 93,61% presentaban normalidad ótica, un 1,59% presentaban episodio de OMA durante la exploración y 4,78% tenían OSM. Los antecedentes de OME se reflejaron en el 26,22%. También es interesante con miras a análisis posteriores, la asociación significativa entre la focalidad amigdalara y el tamaño adenoideo valorado de forma subjetiva, y los cocientes E/P y A/N; ya se ha documentado la asociación de focalidad tonsilar con las OME³⁸¹, y aún más con las OMA³⁸⁰.

Al analizar en el grupo control la afectación sinusal se objetivó una asociación significativa en su distribución por edades, concentrándose la patología entre los 3 y 9 años, pero lo que resulta más interesante es la significación ($p = 0,04$) con el grado de obstrucción de vías altas (que puede ser causa y efecto de la ocupación sinusal), con el ángulo de Boogart ($p = 0,037$), con la hipertrofia adenoidea ($p = 0,0439$) y sobre todo con el cociente F/K, con el índice de Fujioka y con la OME. Estas asociaciones reflejarían por una parte la mejor aireación sinusal con los menores grados de hipertrofia adenoidea y con las mayores amplitudes nasofaríngeas, que inversamente condicionarán patología a nivel de ventilación del oído medio⁴¹².

Fukuda en 1989 confirmó la alta correlación entre el índice A/N y la incidencia de síntomas clínicos obstructivos y óticos. Sin embargo la correlación entre el índice A/N y la evidencia clínica de rinitis y sinusitis está causada por varios factores que incluyen lesiones ocupantes de espacio, infección, alergia e inmunopatología; el papel exacto de estos factores relacionados con rinitis y sinusitis no está bien conocido. Según este estudio los cambios aerodinámicos en las cavidades nasales y paranasales causados por el crecimiento adenoideo puede no ser esencial en el desarrollo de rinitis y sinusitis; aunque un largo tiempo de reducción del flujo aéreo produce un cambio en el recubrimiento mucoso en las cavidades nasales y paranasales, la patogénesis de rinitis y sinusitis no puede atribuirse solamente a este factor como queda confirmado en los casos de atresias de coanas, y experimentalmente en conejos a los que se obstruyó por el método de Maeyama⁴⁰¹. En el pasado se describieron correlaciones entre adenoiditis y rinosinusitis pero se cuestionó, por su dificultad, la

justificación de esas afirmaciones. La vegetación adenoidea comprometió no sólo el simple crecimiento de este tejido mucoso sino las condiciones infecciosas y la situación inmunológica, y este aspecto es correlacionable con la mejor evolución clínica de los cuadros sinusales tras la adenoidectomía³⁷³ confirmando las conclusiones objetivables en este grupo control.

2. POBLACION RELACIONADA CON EL VIH. DATOS GENERALES

El capítulo de resultados paralelo recoge una mera descripción de la población infantil estudiada, y de las variables clínicas consideradas fundamentales en el manejo de estos niños, orientadas a la consecución de los objetivos planteados al comienzo del estudio. Se incluyen los resultados de las variables serológicas y analíticas (leucocitos, linfocitos totales, subpoblaciones linfocitarias CD4, CD8 y cociente CD4/CD8, inmunoglobulinas, serología por Western-Blot, PCR y determinación del antígeno p24), estado nutricional, clínica general y distribución por estadios según la última clasificación de los CDC¹⁴⁸ que se han valorado conjuntamente tanto en niños infectados como en serorrevertidos.

Estos resultados, que no eran objetivo directo de este estudio, se ajustan a las referencias bibliográficas consultadas^{57,65,143,153,172,184,221,235,258,275,413-416} y son los que han servido de base para el análisis de las variables objetivo, cuya discusión será el punto central de cada apartado correspondiente.

3. CLINICA OTORRINOLARINGOLOGICA DE LOS PACIENTES VIH POSITIVOS

Se ha documentado que entre un 40 y un 71% del total de manifestaciones clínicas objetivadas en los pacientes infectados por el VIH son vistas en la región de cabeza y cuello^{249,279}. Según Abemayor⁴¹⁷ la infección por el VIH se anunciaría con signos o síntomas de la esfera ORL en el 40% de los casos y en el transcurso de la enfermedad estas manifestaciones alcanzarían el 94% de los afectados. Entre ellas destacan masas en cabeza y cuello, sinusitis, obstrucción nasal, disfagia, catarro crónico, dificultad respiratoria y desordenes otológicos^{249,254}. La sintomatología de inicio estuvo presente en el 45,6% de los 156 casos de adultos infectados estudiados por Alarcos⁴¹⁸ en nuestro medio.

En niños la incidencia es probablemente similar o mayor por las infecciones bacterianas de repetición y el inexplicado crecimiento parotídeo¹⁷¹. Precisamente, en nuestra serie,

valorando en conjunto los antecedentes y la exploración clínica, sólo dos niños de los 60 estudiados (3,33%) podían considerarse asintomáticos desde el punto de vista otorrinolaringológico. Este hecho nos permite elevar a 96,67% la incidencia de manifestaciones ORL en pacientes pediátricos confirmando las impresiones de otros autores¹⁷¹.

En la serie de Barzan³²⁹ de 210 adultos infectados por el VIH, se objetiva un examen ORL normal en un 16% (valor medio) de la serie, correspondiendo a un 12% en los asintomáticos, 24% en las LGP, 4% en el CRS, 19% de SIDA y 23% en el subgrupo E. En la serie de Herdman⁴¹⁹ con 219 pacientes adultos, se objetivaron manifestaciones otorrinolaringológicas en un 88% de los mismos y en la de Riederer²⁸¹ de 110 pacientes de edades comprendidas entre los 4 y 57 años, un 43% (48 pacientes) presentaron las primeras manifestaciones a nivel ORL y un 75,4% de los pacientes presentaron patología inflamatoria que se caracterizaron por su larga persistencia y alta tendencia a la recidiva.

En 1993 Barzan³²⁹ escribe en el "Journal Laryngology Otology" que las manifestaciones otorrinolaringológicas en pacientes infectados por el VIH son bien conocidas^{249,296,420-421}, pero no hay un artículo sobre la frecuencia de manifestaciones en cabeza y cuello durante los estadios de la enfermedad. Con esta observación se convierte, aunque referido a población adulta, en el artículo más próximo a nuestros objetivos. Revisa un total de 210 pacientes infectados entre 1987 y 1991, la mayoría eran hombres drogadictos; el 84% de los pacientes observados, ya se ha comentado, tenían manifestaciones de cabeza y cuello; clasifica dichas lesiones en porcentajes, según los estadios clínicos de estos adultos, como se comentará en los apartados correspondientes. Esta idea no ha sido realizada en la población pediátrica; el hecho de que las clasificaciones clínicas de niños y adultos no sean las mismas complica la comparación pero, en lo posible, se relacionarán las situaciones clínicas semejantes a lo largo de la siguiente discusión en cada apartado correspondiente.

3.1. Patología ótica

Para valorar la afección ótica de nuestra serie y su confrontación con la bibliografía consultada es útil asumir que la OME es una patología frecuente en el niño

inmunocompetente³³² con un pico de frecuencia máxima durante los 2 primeros años de vida^{260,422,423}. En una serie de niños seguida desde el nacimiento por Teele y cols.⁴²⁴ se documentó un episodio de OMA en 83% y al menos 3 episodios en 46% de 698 niños tras su seguimiento hasta los 3 años de edad; la valoración de la serie durante 7 años elevó los porcentajes a 93 y 74% respectivamente. Los factores de riesgo generalmente asumidos de OMA, incluyen corta edad, sexo masculino, antecedentes de OMA severa o recurrente, corta edad del primer episodio de OMA, ausencia de lactancia materna, estación invernal, raza, cuidados, estatus socioeconómico bajo y anomalías craneofaciales^{260,422,424}.

Muchos autores han comunicado que las infecciones agudas, recurrentes y crónicas de oído medio ocurren con frecuencia en niños infectados por el VIH^{65,170,171,234,250,263-265,369,370,414,425}. En las referencias bibliográficas consultadas se han descrito otitis media con perforación y otorrea persistente o recurrente, y en muchos casos refieren que los niños infectados presentan otitis media con efusión u otitis media aguda sin perforación^{253,263,264}.

En nuestra serie, ya se empezaba a intuir en la revisión de los **antecedentes** otorreicos de nuestros niños infectados cómo los casos de otorrea crónica se correspondían con los estadios C3 (5 niños) y B3, con un sólo caso en estadio B2. Los episodios de otitis supurada aislados que se registran en 18 niños siguen una distribución muy interesante: en 7 casos coinciden con cuadros de linfoproliferación, correspondientes a dos casos en estadio clínico A1, uno A2, dos B1 y otros dos B2 en los que coincide la situación clínica de NIL. Otros cuatro niños se encontraban en estadio A1 y A2 sin definir un conjunto, en ese momento, de estadio linfoproliferativo, pero, según hemos visto en el global de nuestros resultados, considerando sus edades (entre los 5 y 9 años) y la situación de hipertrofia adenoidea que se asociaba en ellos, podemos concluir la importancia del factor obstructivo en la patogenia del cuadro ótico, aunque su aceptable situación inmunológica permita la no cronificación del cuadro. En los otros siete niños, con estadios B2, B3 y C3, este factor obstructivo no parece darse pero el análisis pormenorizado de cada uno, nos ha permitido ver cómo en el plazo de uno a tres años esos cinco casos en estadio B2 y B3 han evolucionado a estadio C, lo que implica al factor inmunodepresivo como responsable de dichos cuadros. Su posible cronificación llegado este punto, enlazaría con las referidas otitis medias crónicas supuradas.

Como dato confirmatorio de la importancia del factor obstructivo en los cuadros óticos durante los estadios clínicos iniciales y de mejor pronóstico, encontramos el hecho de la presencia de antecedentes de otitis media con efusión, que incluye el concepto de otitis seromucosa con o sin agudización del cuadro, en un 53,33% de los casos (32 niños), de los que en 20 (62,5% de los mismos y 33,33% del total) se asocia con cuadros linfoproliferativos ya sean cuadros de NIL completas o hipertrofias linfoideas generalizadas que no llegan a desarrollar neumonía intersticial. No se han incluido los casos que como en el apartado de otorreas, presentaban hipertrofia adenoidea en los estadios iniciales pero no se confirmaba en la historia clínica una linfoproliferación generalizada, hecho que permitiría mejorar el porcentaje a favor del factor obstructivo nasofaríngeo como responsable de la otitis media con efusión, y por tanto del concepto generalizado de otitis media que recoge la literatura. Es reseñable el hecho de que en ningún caso se ha precisado intervención quirúrgica que implicara timpanocentesis y colocación de drenajes transtimpánicos, y que los casos de adenoidectomía, que circunstancialmente habían presentado otitis media con efusión, se indicaran por problema obstructivo y resolvieran definitivamente la afectación ótica. Estas conclusiones etiológicas coinciden con los resultados obtenidos en nuestro grupo control, y con el apoyo bibliográfico ya discutido en dicho apartado, y se corroboran con las asociaciones significativas expuestas en el capítulo de resultados que asocian las cifras del índice A/N obtenidas en la población infectada y que se discuten en el capítulo correspondiente.

Este planteamiento deducible de los antecedentes clínicos encuentra su confirmación tras la exploración clínica durante el estudio. La otoscopia reflejó situaciones de otitis media aguda y supurada crónica únicamente en los estadios B3 y C. Las variaciones en la ventilación timpánica, considerando aquí la otitis seromucosa clara y las membranas timpánicas retraídas y/o deslustradas, se recogen casi exclusivamente en los estadios A1, A2, B1 y B2.

Es importante, respecto al papel obstructivo nasofaríngeo, la aseveración de Lucente²⁵² que indica, referida a población adulta infectada, que aunque la otitis externa y otitis media también se han notificado en pacientes con SIDA, y en muchos de ellos los agentes causales y la respuesta al tratamiento son muy similares a los apreciados en sujetos que no son positivos para el VIH, es probable que quienes sufren SIDA y otitis media recurrente, con derrame o sin él, tengan una masa nasofaríngea y por ello requieran exámen y tratamiento específico. En la

población pediátrica, considerada globalmente, este hecho no es una excepción sino habitual y aquí se basa la diferencia de planteamiento con los adultos y en ello fundamos nuestro estudio etiopatogénico de la afectación ótica en el niño infectado por el VIH.

La **patología de oído medio** con o sin efusión se cifra en nuestra serie en un 39,16%. En cuanto a la influencia de la edad en la afectación ótica hemos objetivado diferencias estadísticamente significativas entre los menores y mayores de seis años, de manera que al considerar el primer grupo la afectación de oído medio se eleva al 57,14%, y se reduce al 28,94% cuando es el grupo de edad mayor o igual de 6 años el que es analizado. La distribución de estos resultados puede explicarse si consideramos que el grupo de otitis aguda y supurada crónica (21,6%) sigue una distribución semejante entre los dos grupos y que se asocia a los estadios más avanzados, y a que la diferencia se basa en los casos de otitis seromucosa y alteraciones de ventilación de la caja timpánica que se dan con más frecuencia en estadios de mejor pronóstico, que coinciden con mayores hipertrofias nasofaríngeas y que se concentran en esas primeras edades, antes del deterioro clínico evolutivo, con lo que el factor edad queda matizado, respecto a la población general, como responsable de esta patología.

Estos resultados son explicados en otras series clínicas por comparación con la población pediátrica general sin profundizar en el hecho de que precisamente es en estas edades, como se discutió en el capítulo del grupo control, donde se dan los mayores índices de hipertrofia adenoidea; así, Williams²⁶³ y Church²⁶⁴ afirman, sin mayor explicación que la equiparación con los niños no infectados por el VIH, que la frecuencia de OMA disminuye a partir de los 6 años.

Las **impedanciometrías** efectuadas confirman el porcentaje global de afectación ótica, ya que cifra en un 54,17% los registros normales, teniendo en cuenta que en 8 niños no fue realizada por la situación clínica presentada (cuadro agudo, otorrea), lo que acercaría la cifra de afectación al 40% que ya aproximó la otoscopia.

La variabilidad de criterios y planteamientos seguidos en los diferentes estudios realizados justifican la diversidad de resultados. Así, en la serie de 10 niños VIH positivos revisados por Williams²⁶³, 9 presentaron OM con efusión, OM recurrente u OM crónica con erosión osicular; 7 de los niños fallecieron a corto plazo, lo que justifica el alto porcentaje registrado. En la serie de Church²⁶⁴ diez de 21 niños infectados por VIH mostraron otitis

media tanto recurrente como crónica o severa (8 niños, 38,09%) o sinusitis crónica (2 niños) entre 4 y 34 meses antes de haber sido diagnosticados de infección por el VIH. Este estudio fue realizado en 1987, lo que explica el valor diagnóstico de la patología ORL descrita. En la serie de 24 niños valorada por Avila-Figueroa⁴²⁶, 5 niños (20,8%) presentaban otitis media aguda; no incluyeron en la descripción de criterios de inclusión las alteraciones ventilatorias de la caja timpánica.

Los trabajos de Barnett³⁶⁹ y Principi³⁷⁰ además de determinar la frecuencia relativa de OMA entre los niños infectados por VIH, concluyen que aunque esta patología frecuente en la infancia no afecta en mayor proporción a los niños infectados que a la población normal, ocurre significativamente más a menudo entre niños con infección sintomática por el VIH.

Barnett y cols.³⁶⁹ compararon retrospectivamente la frecuencia de OMA en niños infectados por el VIH con la presentada por niños serorrevertidos. El mayor índice de episodios de OMA fué durante el primer año de vida y no difería entre los dos grupos (1,89 vs 1,33). Pero mientras que la media anual descendía a 0,13 en el tercer año de vida entre los serorrevertidos, se incrementaba a 2,4 en los VIH positivos. A los 3 años de edad todos los niños infectados por el VIH habían experimentado al menos un episodio de OMA y el 80% 6 ó más en contraste con los serorrevertidos, en los que el 75% experimentaron al menos un episodio, pero ninguno de ellos llegó a presentar 6 ó más. Aunque los resultados no son estrictamente comparables con los nuestros por la divergencia de diseño y de objetivos globales, y aunque coincidimos en la elección del grupo de niños serorrevertidos como grupo control natural de nuestro estudio, no llegamos a las mismas conclusiones: nuestra serie de niños serorrevertidos tiene un porcentaje medio de afectación ótica del 53%, con un porcentaje de OSM del 44,12% y sólo un 2,88% de otitis aguda propiamente dicha. Como en el grupo de niños infectados menores de 6 años (que por la edad considerada se equipara a la de nuestro grupo control de serorrevertidos) el porcentaje es de 57,14%, la cifra global no presenta una diferencia tan marcada como en los grupos de Barnett, pero sí que varían las proporciones de otitis medias agudas en el momento de la exploración; esta diferencia se debe al grupo de niños en estadios avanzados B3 y C inmunológicamente comprometidos.

En el trabajo de Principi y cols.³⁷⁰ se hizo seguimiento de 27 niños infectados y otros tantos serorrevertidos. Se clasificó el estadio clínico de los niños infectados según los criterios

de los CDC de 1987¹⁴⁹, en P1 (asintomáticos), P2 (sintomáticos). El número medio de episodios por niño fue significativamente mayor entre los niños infectados que entre los controles. Los episodios de OMA recurrente (3 ó más episodios en 6 meses) también ocurrieron en el primer grupo, pero en este caso sólo entre el grupo sintomático (P2). Los porcentajes de curación en respuesta a la amoxicilina fueron similares entre los niños en estadio P1 (89%) que entre los controles (88%) pero fué significativamente menor entre los niños del grupo P2 (47%). Estas observaciones no se relacionaron con diferencias significativamente demostradas en la microbiología, parámetros inmunológicos, tratamiento con zidovudina o profilaxis con gammaglobulina intravenosa. Este estudio si que concluye los mismos resultados que el nuestro, difiere en cuanto al diseño y la clasificación clínica seguida por cuanto se realizó antes de la última clasificación de los CDC ¹⁴⁸, pero asumen que la diferencia de frecuencias en las dos series se debe al grupo de niños inmunocomprometidos. Nuestro trabajo, en cambio, explica factores etiopatogénicos complementarios al haber considerado y aún más, subordinado la patología ótica, al estudio de la amígdala nasofaríngea. Las diferencias significativas globales entre el grupo control de serorrevertidos y el de niños infectados son atribuibles a las afecciones medias agudas en nuestras series; el hecho de que nuestros valores medios sean semejantes se debe a las definiciones patológicas consideradas que incluyen las afecciones ventilatorias del oído medio.

En la serie de 14 niños con SIDA presentada por Church²⁶⁴ se refiere la presencia de otitis media aguda en seis niños y parece que la otitis media serosa, otitis media aguda y otitis media crónica podía ser un problema persistente de los pacientes más pequeños. Los hallazgos otológicos estaban ausentes en una niña de 7 años y en un niño de 13, sugiriendo el papel de la madurez de la trompa de Eustaquio en la prevalencia de estos hallazgos. El valor de este estudio habría que entenderlo en su sentido global y desde la perspectiva de 9 años más en la evolución de conocimientos sobre la infección por VIH; sus conclusiones apoyarían básicamente los planteamientos defendidos por nuestro estudio.

En la revisión realizada por Soteras²⁶² se indica que la otitis media aguda parece ser más común en los niños afectos de SIDA que en la población de referencia²⁵³. Lo justifica porque la disfunción de la trompa de Eustaquio se debe tanto en la población pediátrica como en la adulta, a una hiperplasia reactiva del tejido linfoide por infecciones virales recurrentes del

tracto respiratorio, pero también puede ser debida a obstrucciones por tumores nasofaríngeos (casi exclusivamente el sarcoma de Kaposi). La otitis serosa (causa más frecuente de hipoacusia en la población pediátrica afecta o no de SIDA, debida a una disfunción de la trompa de Eustaquio) parece no tener diferencias en su incidencia en niños afectados o no de SIDA, pero parece que hay diferencias en caso de comparar poblaciones adultas; la causa más frecuente de otitis serosa parece ser la disfunción de la trompa de Eustaquio causada por infecciones virales, hipertrofia adenoidea, tumores nasofaríngeos o bien alergia²⁶². En esta referencia bibliográfica encuentra nuestro trabajo un buen apoyo a las conclusiones obtenidas.

La aseveración más categórica respecto a la patología ótica en pacientes infectados por el VIH es la de Brady²⁵¹: "la otitis media aguda tanto simple como múltiple no es específica del VIH y no debería ser considerada una manifestación de la infección por el VIH; la presencia de otitis media crónica o recurrente no parece tener significado pronóstico en los niños infectados por el VIH". Esta afirmación nos permite coincidir en lo que respecta a la inespecificidad de la patología respecto a la infección por el VIH pero, basándonos en las conclusiones generales, si se podría hacer un planteamiento pronóstico si al realizar el seguimiento de los niños se llegara a una situación de cronicidad o se aislan gérmenes poco frecuentes en los cuadros óticos habituales; también es cierto que esa situación no se produce de forma aislada, y que forma parte de un cuadro de inmunosupresión avanzada en el que la afectación ótica es una patología añadida y no un criterio exclusivo. En el trabajo de Barzan³²⁹ de 1993 en el que realiza una distribución de la patología por estadios en pacientes adultos, refiere que los casos de otitis aguda purulenta se producen en un 4% de los casos con CRS y un 3% de los casos SIDA; confirmaría nuestras observaciones con la diferencia que marca la población estudiada.

Barnett y colaboradores³⁶⁹ documentaron que unas cifras anormalmente bajas de CD4 ($<1500/\text{mm}^3$) se asociaban con un número de episodios de OMA significativamente mayor durante el primer año de vida (2,35 vs 1,18) tanto como un incrementado riesgo de recurrencia de OMA (47 vs 18%). En contraste Principi y cols.³⁷⁰ describieron la ausencia de asociación significativa entre las cantidades de neutrófilos, de CD4, o del cociente CD4/CD8 y el riesgo tanto de OMA recurrente, de fallo de tratamiento y de persistencia de efusión de oído medio. Lo que si parece claro es que de la misma manera que la hiperplasia de tejido linfoide asociada con la infección por el VIH puede extrínsecamente obstruir o infiltrar la trompa de Eustaquio, las

anomalías inmunológicas locales y sistémicas que caracterizan a la infección avanzada por el VIH contribuyen a la recurrencia y cronicidad de la otitis media entre los niños con infección sintomática por el VIH, como apreciamos en nuestro estudio al valorar los estadios clínicos 3 (B3 y C) que traducen una disminución, por definición, de los linfocitos CD4. La neutropenia, causada por la infección por el VIH o la terapia antiviral, parecen asociarse con mucositis causando disfunción de la trompa de Eustaquio²⁷⁰.

Encontramos en los **exudados óticos** registrados en nuestra serie *Haemophilus influenzae* β lactamasa positiva y negativa, *S. pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Stafilococcus* coagulasa negativo y *Streptococcus* β hemolítico del grupo A, todos ellos en niños en estadios clínicos compatibles con linfoproliferación. Al valorar los gérmenes aislados en niños en estadios clínicos B3 y C nos encontramos con *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae II*, *Pseudomona aeruginosa*, *Stafilococcus aureus* y específicamente *Serratia marcenscens*, *Ailloiococcus*, *Clostridium perfringens*, *Enterobacter cloacae*, *Cándida albicans*, *Cándida Krusei*, *Xanthomonas maltophilia*, *Acinetobacter sp* y *Corynebacterium*. Esta distribución refleja la semejanza con los cultivos en niños no infectados en los estadios iniciales de la infección por el VIH; es en estos casos cuando los factores etiopatogénicos parecen coincidir en los dos grupos. Cuando valoramos estadios con inmunosupresión severa cambia la referencia de gérmenes implicados, incluyendo en el listado microorganismos poco habituales u oportunistas. Otros autores han aislado de niños VIH positivos con OM, como en nuestra serie, estafilococos, *Ps. aeruginosa*, enterococos y cándida^{170,263,264}.

En las fuentes consultadas se coincide en señalar que la microbiología de la otitis media en huéspedes inmunocomprometidos no ha sido sistemáticamente controlada. Basándose en los limitados datos de mejoría clínica en respuesta a los tratamientos habituales de OMA en niños inmunocompetentes^{423,427}, es altamente probable que la mayoría de episodios en niños infectados por el VIH estén causados por los mismos patógenos que los responsables de dicha patología en los huéspedes normales²⁷⁰. De todas formas, como en otros huéspedes inmunodeficientes, los niños infectados por el VIH ocasionalmente son susceptibles de padecer OM causada por gérmenes infrecuentes u oportunistas, y esta posibilidad debe tenerse en cuenta, ser anticipada y clarificada. Circunstancias como episodios de otitis media de repetición u OMC, prolongada exposición a antibióticos de amplio espectro,

hospitalizaciones prolongadas (incluidas unidades de cuidados intensivos), intubaciones o sondajes prolongados, patógenos oportunistas en otras localizaciones y su estado de inmunodepresión contribuyen a esta posibilidad de gérmenes poco habituales en la población general²⁷⁰. Como hemos confirmado en nuestro estudio, la valoración nasofaríngea nos permite contribuir en la justificación patogénica de la patología ótica de un grupo clínico que en las series valoradas queda incluido en el estudio general. Así, Barbour⁴¹⁵ ya en 1987 refiere la abrumadora incidencia de enfermedad de oído medio en estos niños (tanto como en otras deficiencias de inmunoglobulinas) que se debe al fallo del huesped para responder a los antígenos y a la ausencia de respuesta inmunológica; faltarían a esta conclusión las matizaciones propias de cada estadio clínico, a la que se ha podido llegar con la perspectiva que da casi una decena de años transcurridos desde el comienzo de esta epidemia.

En los niños inmunocompetentes los organismos bacterianos responsables de la otitis media varían con la edad del paciente y la duración de la infección. Los patógenos más a menudo aislados de oído medio en los aspirados obtenidos de niños menores de 6 años con otitis media aguda^{260,302,428-430} son *Streptococcus pneumoniae* (30-40%), *Haemophilus influenzae*⁴³¹ (15-20% de los cuales entre 30-40% serán amoxicilin resistentes por producción de β -lactamasa) y *Moraxella catarrhalis* (principalmente *Branhamella catarrhalis*; 8-12%, de los cuales más del 80% son β -lactamasa positivos). Los *S. pyogenes* (4%), *Staphylococcus aureus* (2%) y especies de anaerobios (más de 5-6%) y otros organismos están menos frecuentemente implicados^{260,302}. En niños mayores y adultos con OMA, el *S. pneumoniae* y el *H. influenzae* son los patógenos predominantes ocurriendo en proporciones similares³⁰². Los virus respiratorios han sido aislados del oído medio o nasofaringe en un 20% de los casos de OMA. Su importancia en la patogénesis y etiología de la OMA así como el fallo aparente de la antibioterapia son nuevas consideraciones pendientes de comprobación²⁷⁰. Los episodios recurrentes de OMA así como un 20-66% de los casos de OMC son causados por la misma gama de organismos³⁰². La otitis media crónica supurativa, caracterizada por la otorrea persistente asociada a una membrana timpánica perforada se atribuye usualmente a *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus* o especies de *Proteus*; se han comunicado especies de anaerobios en más del 50% de los casos³⁰². Ocasionalmente se aíslan hongos, especialmente especies de *Aspergillus* y *Cándida* y raramente *Blastomycosis* tanto sólo como

en combinación con patógenos bacterianos. La bacteriología de los cuadros óticos en series de niños infectados por VIH recoge, como en la revisión de Krasinski¹⁷⁰, *S. epidermidis*, neumococo, enterococo, *E. coli* y *Pseudomona*. En el trabajo de Principi y colaboradores³⁷⁰ también describen la microbiología de estos niños infectados por el VIH con OMA como similar a los niños de su medio no infectados con el virus; los cultivos de los fluidos de oído medio obtenidos por timpanocentesis de 17 de los 19 niños infectados por el VIH con OMA reflejaron *S. pneumoniae* (6 casos 35%), *H. influenzae* no tipados (2 casos 12%), *S. pyogenes* (2 casos 12%), *P. mirabilis* (2 casos 12%), *E. coli* (un caso, 6%) y ningún germen (4 casos, 23%). En todos los casos eran sensibles a amoxicilina y amoxicilina más clavulánico, con la que fueron inicialmente tratados. En dos casos que resultaron cronificados se aisló *S. pyogenes* que resultó ser también susceptible a amoxicilina.

En adultos se han aislado de conducto auditivo externo y de oído medio patógenos oportunistas o inusuales que incluyen dos casos de otomastoiditis causada por *A. fumigatus*¹⁹³, un caso de otitis media causada por *Nocardia asteroides*⁴³² y siete casos de pólipos auriculares, otitis media o ambos causada por *Pneumocystis carinii*^{267,432-434}.

Los episodios de **otitis externa** en nuestra serie fueron limitados y coincidentes con periodos vacacionales; en un caso se trataba de una niña asintomática (N1) y los otros dos a niños en estadios clínicos B2. No podemos pues hablar de claras situaciones de inmunosupresión que puedan favorecer esta entidad clínica. En uno de estos casos se aislaron *Candida albicans* y *enterococcus faecalis*. En otras revisiones, como patología del oído externo, se describen eccemas, foliculitis e inflamaciones inespecíficas²⁸¹. La *P. aeruginosa*, estafilococos, *P. vulgaris* y *Escherichia coli* son los patógenos más frecuentemente responsables de otitis externa bacteriana aguda y crónica en la población general²⁶⁰. La otitis externa micótica es usualmente causada por *Aspergillus*; los *Phycomycetes*, *Rhizopus*, *Actinomyces*, *Penicillium* y *C. albicans* están implicados en algunas ocasiones.

En nuestra serie, el **estudio audiométrico** tonal fue normal en un 45% de los 37 niños en que pudo realizarse (por edad adecuada y disposición favorable a colaborar). Los trazados transmisivos se registran en los estadios B3 y C (con algún caso moderado en los estadios A2,

B1 y B2) y el único componente neurosensorial registrado en un trazado mixto bilateral, se registró en un niño en estadio C.

Los PEAT realizados a 38 niños reflejaron normalidad en su trazado en un 57,89% de los casos. En tres oídos el trazado mostraba un claro patrón neurosensorial y se correspondía a dos niños en estadio C3; el niño con afectación bilateral es el mismo que efectuó la audiometría con el mismo resultado. Otros dos niños con estadio C3 presentaban también afectación neurosensorial con componente transmisivo asociado (uno de ellos se corresponde con el neurosensorial unilateral). Se concluye pues que en tres casos (5% del total) hay hipoacusia neurosensorial, y que en los tres coincide afectación del SNC en su evolución clínica general. El resto de los trazados (33,11%) presentaban un claro componente transmisivo. Es de señalar en este último grupo la presencia de curvas con pérdidas leves o moderadas (umbrales que no superan los 60 dB) justificables por su componente transmisivo y que presentaron un acortamiento de las interlatencias con el correspondiente retraso de las latencias I y V. Este hecho, que aparenta ser inespecífico y que se ha clasificado como alteraciones mixtas, debe mencionarse por su repetición en nuestra serie y, sobre todo, por el hecho de coincidir con pacientes en estadios clínicos B3 y C, y en concreto en dos casos con afectación neurológica asociada. Podría atribuirse a un acortamiento mecánico de la vía por atrofia tisular, sin que tenga que afectarse necesariamente la conducción neurológica. En la serie de Helweg-Larsen⁴³⁵ señala, en las pruebas de respuesta evocada cortical, una prolongación de las latencias en los pacientes con afectación neurológica por la infección por VIH. Este dato se confirmó en el caso publicado por Hart²⁹³.

En la serie de Williams²⁶³ de 10 niños infectados ya se ha comentado que un 80% tenían bien otitis media serosa, otitis media aguda u otitis media con efusión. A 6 se les pudo realizar audiometría con timpanogramas, y a uno sólo timpanometría. No se obtuvieron estudios audiométricos de 3 pacientes. En 6 de los 7 pacientes se demostró hipoacusia conductiva entre 15 y 65 dB y los 7 presentaban timpanogramas alterados. Uno de los pacientes presentaba hipoacusia neurosensorial profunda causada por meningitis por *Haemophilus influenzae* y no se pudo demostrar el componente transmisivo de su hipoacusia. No hubo evidencia de colesteatoma mediante examen clínico ni con pruebas radiológicas. Coincide con nuestros

resultados en la alta tasa de hipoacusias transmisivas, los niveles de afectación de los umbrales auditivos y la coincidencia de afectación neurosensorial con patología neurológica central.

La pérdida auditiva, la otalgia, otorrea, vértigo y acúfenos se encuentran entre las principales afecciones otorrinolaringológicas de los pacientes con SIDA^{257,279}. Entre los diagnósticos principales se incluyen otitis externa, otitis media, hipoacusia conductiva, hipoacusia neurosensorial, mastoiditis, perforación de la membrana timpánica y/o colesteatoma. Parece que mientras las patologías de oído externo y medio se resuelven en los límites de la normalidad tras tratamiento y/o intervención quirúrgica, aquellas afecciones que suponen una hipoacusia neurosensorial permanecen inalterables²⁷⁸. Son más las revisiones que han comunicado casos de hipoacusia conductiva que neurosensorial^{1257,261,267,282,286,293,433}. Sólo Sooy²⁷⁹ refiere que la hipoacusia conductiva resulta menos frecuente que la neurosensorial en pacientes con infección por el VIH; este dato no ha podido ser confirmado ni en nuestro trabajo ni en otras series consultadas. Las causas de hipoacusia conductiva incluyen otitis externa, sarcoma de Kaposi, pólipos en el conducto auditivo externo y varios subtipos de otitis media^{257,267,278,433}. Una de las revisiones más completas la realiza Rarey²⁷⁸; los casos reportados no exceden los porcentajes encontrados en nuestro estudio ni en las series ya mencionadas (tabla CLIX).

La relación de agentes etiológicos de la hipoacusia neurosensorial (HNS) en pacientes con infección por el VIH está peor definida que para las hipoacusias transmisivas. Partiendo de la premisa de la multifactoriedad de la HNS, esta nueva epidemia del VIH añade la sospecha de un nuevo agente etiológico. Es difícil determinar si la HNS está causada por la infección por el VIH y/o por otro microorganismo en el sistema auditivo y vestibular o en las regiones centrales²⁷⁸. Las características de la HNS en pacientes infectados por VIH no están uniformemente definidas. El grado de pérdida auditiva, el rango de pérdida e incluso su incidencia parece variable²⁷⁸. En parte esa variabilidad en el grado de afección de la HNS se justifica por los criterios usados en su definición. En general una caída mayor o igual de 20 dB ha sido un criterio *standard*. La hipoacusia en altas frecuencias ha sido más frecuente que las hipoacusias de bajas frecuencias en pacientes con infección por el VIH²⁷⁸. Las valoraciones auditivas se han realizado, como en el diseño de nuestro trabajo, con audiometría tradicional y

con potenciales evocados. Se ha observado un retraso en las latencias de los PEAT, sugiriendo neuropatías del sistema central y regiones vestibulares²⁹³.

La incidencia de HNS se cifra entre el 23 y el 49% en las series de Sooy²⁷⁹ y Kohan²⁵⁷ respectivamente. Esta divergencia en la incidencia de HNS de estos grupos se puede deber a la posible ototoxicidad de los antivirales y de los agentes antibióticos empleados y/o, basándonos en nuestras conclusiones, a la selección de la muestra en virtud del porcentaje de estadios clínicos valorados.

Estudios preliminares con cultivos de tejidos óticos han demostrado la presencia de antígenos virales así como bacterias y hongos en pacientes diagnosticados con infección por el VIH pero sin desordenes auditivos detectados (Davis y Rarey en comunicación personal)²⁷⁸. No debe sorprender que en pacientes VIH positivos y otológicamente asintomáticos, pueda ser identificado en tejidos óticos postmortem la presencia de antígenos del VIH y/o cambios histopatológicos²⁷⁸. Se han comunicado cambios neuropatológicos postmortem en más de dos terceras partes de los pacientes positivos, aunque los cambios neurológicos se detectarán en aproximadamente sólo una tercera parte²⁷⁸; piensese que son estos pacientes los que han evolucionado a los estadios más inmunocomprometidos y presentan mayor índice de afectación central.

En la serie adulta de Riederer²⁸¹ se registran manifestaciones neurológicas como parálisis facial (9 casos), hipoacusia neurosensorial crónica (6 casos), hipoacusia neurosensorial aguda (3 casos), tinnitus sin hipoacusia (3 casos), mononeuropatías múltiples del III-VII-XII par (1 caso), parálisis nervio accesorio (1 caso). Refiere que la gran mayoría de los pacientes analizados se hallaron en estadios avanzados de la enfermedad, concretamente en estadio IV de la clasificación de los CDC de 1986¹⁵⁰.

Aunque diversos agentes se han implicado en la pérdida auditiva y en desequilibrios vestibulares, no hay evidencia de tal inducción. Tradicionalmente la dificultad en determinar el papel de los agentes virales en la fisiopatología del oído se debe al desfase temporal entre el *exitus* y la autopsia, que puede hacer inadecuados para la microscopía electrónica los tejidos obtenidos. Esto anima al empleo de técnicas inmunohistoquímicas para asociar alteraciones funcionales y estructurales en las muestras tisulares óticas y localizar antígenos virales del oído interno de pacientes infectados con el VIH²⁷⁸.

El papel de los virus de la familia del DNA se ha relacionado con patologías auditivas y de desequilibrios: sarampión, varicela, virus herpes simple (tipos I y II), VEB, adenovirus, citomegalovirus y papovavirus tienen la facilidad de existir en formas latentes durante periodos prolongados de tiempo. Djupesland⁴³⁶ identifica infección viral en 12 sujetos de un grupo de 34 diagnosticados con HNS con función normal del oído medio; se detectó una moderada hipoacusia de alta frecuencia en 7 pacientes, infección con herpes varicela zoster en 6 de ellos y con herpes simple en un caso. Refiere hipoacusia de frecuencias bajas en los otros cinco casos de los que se identificó herpes zóster varicela en 3 casos y papovavirus en los otros dos. Veltri⁴³⁷ identifica múltiples agentes virales en muestras simples de suero de un 50% de los pacientes diagnosticados con sordera súbita idiopática.

Estos datos contribuyen a determinar la complejidad para localizar la causa de los desordenes auditivos cuando confluyen múltiples virus en los tejidos óticos como ocurre en los pacientes infectados con el VIH²⁷⁸. El papel del VIH en relación con el VIII par no está esclarecido²⁵²; se ha visto en pacientes adultos con SIDA que pueden tener graves desajustes de los patrones audiométricos de respuesta evocada del tallo cerebral, y que los positivos para el VIH pero sin clínica de SIDA tendrían patrones menos anormales; como se sabe que el VIH es neurotrópico es posible que estos cambios sean debidos al efecto directo sobre el nervio.

3.2. Afectación parotídea

Revisando la afectación parotídea en los **antecedentes** clínicos se objetiva un 30% de niños con crecimiento parotídeo, siendo importante el hecho de que en un 88,9% de los mismos la hipertrofia fue coincidente con un cuadro linfoproliferativo. En cuanto a los episodios de parotiditis, estos se registran en los antecedentes de un 28,34% de los niños, con carácter reiterativo en un 21,67% (13 niños de los 60 estudiados). Coincide que estos últimos son cinco niños que presentaron NIL y otros ocho con CLP sin NIL asociada.

Confirmando el carácter crónico de ambas variables en los niños que las presentan resulta el hecho de que en el momento del estudio, de los ocho niños (13,33%) que presentaban discreto aumento de tamaño parotídeo, en 6 ya constaba la hipertrofia en las revisiones previas, y que de los tres niños (5%) que presentaron episodios intercurrentes de parotiditis bien uni o bilaterales, sólo en un caso no se había registrado en visitas anteriores.

En conjunto la **hipertrofia parotídea** se ha registrado en un 30% de la serie y los episodios de **parotiditis** en un 26,67%.

En el total de estadios clínicos destacan los estadios B (1 y 2) tanto en aquellos casos de los antecedentes que coinciden con NIL (estadios B por definición), como en aquellos casos de cuadros linfoproliferativos sin NIL coincidente en que han resultado ser predominantes los estadios B1 y A2.

Por otra parte es interesante objetivar cómo aquellos niños con episodios parotídeos aislados no han asociado un crecimiento de la glándula, y cómo, cuando se ha tratado de episodios de repetición, se ha asociado con hipertrofia y además han formado parte de un cuadro linfoproliferativo; esta triple asociación se ha producido en nuestra serie en un 21,67% de los casos. Valorada la presencia de **nódulos parotídeos** en la exploración clínica este dato se ha objetivado en un 62,5% de los casos de hipertrofia glandular, con preferencia en estadios B1 y A2.

El crecimiento parotídeo, confirmando lo descrito en nuestro estudio, se ha documentado en 10 a 30% de los niños con infección sintomática por el VIH^{115,143,151,250,263,438} según Williams²⁶³ debida a infiltración linfoide de la glándula. Para Lucente²⁵² se debe más a la afección de los ganglios linfáticos intraparotídeos que al tejido glandular mismo, de hecho, la biopsia parotídea suele revelar crecimiento de los nódulos linfoides^{203,250,439}.

El crecimiento parotídeo se asocia con NIL^{65,438} como ya hemos observado y confirmado en nuestra serie; en algún caso es el único síntoma y se suele confundir con linfadenopatía. La NIL y las adenopatías generalizadas son hallazgos comunes pero inconstantes: ante el crecimiento parotídeo bilateral conviene, en cualquier caso, realizar una radiografía de torax²⁵⁰. En 1986 se vió¹¹⁵ en una serie de niños infectados por el VIH con enfermedad pulmonar, cómo todos los niños con NIL tienen linfadenopatía generalizada y crecimiento de la parótida y glándulas salivares, mientras que ningún niño con NPC tiene ni afectación parotídea ni nodular. Histológicamente el crecimiento de la glándula parotídea demuestra infiltración linfocítica similar al visto en el pulmón en NIL^{115,440} y como en la NIL, la proliferación linfocítica se especula que pueda ser causada por la infección por VEB, VIH o por interacción entre los dos virus⁴³⁸. El genoma del VEB y del VIH puede encontrarse

en el tejido linfóide de los nódulos linfoides, pulmones y glándulas salivares de estos pacientes^{115,117}. El antígeno p24 del VIH ha sido demostrado en las células linfoides del interior parotídeo de adultos con crecimiento parotídeo⁴⁴⁰: la causa de NIL se ha atribuido a linfoproliferación en un niño infectado por el VIH secundariamente a una infección primaria por Epstein-Barr; pero no ha habido identificación regular del primario Epstein-Barr cuando si la ha habido del VIH²⁵⁰.

En la serie de Riederer²⁸¹ las sialoadenitis fueron de localización preferentemente parotídea y con frecuencia cursaron de forma purulenta, cifrándose en un 3,6% de las afectaciones inflamatorias. En tres de sus pacientes aparecieron quistes linfoepiteliales de localización parotídea.

3.3. Patología nasosinusal

Valorando los **antecedentes** sinusales en las historias clínicas hemos encontrado su afectación en un 40% de la serie. En 13 niños se registró de forma crónica (21,67%). La distribución de este grupo por estadios clínicos no siguió un patrón fijo: se han afectado tanto estadios avanzados con un porcentaje del 8,33% (4 casos C3 y un B3) como cuadros clínicos linfoproliferativos (con estadios A1, B1 y B2) incluyendo cuatro casos de NIL. Las edades quedaban comprendidas entre los 4 y los 13 años.

Cuando los episodios han sido aislados tampoco siguieron un patrón de estadiaje fijo y se implicaron niños en A1, A2, B1 y B2 (81% de los episodios aislados) en etapas coincidentes con focalidad orofaríngea y obstrucción de vías altas y otros en estadio C3. La edad media fue de 6 años. Estos datos, que no implican ni un factor pronóstico ni una asociación significativa con una determinada situación inmunológica parecen seguir un esquema similar al objetivado en la población control no infectada.

El **estudio radiográfico** disponible de toda la serie ha permitido, además de apreciar la uniformidad de comportamiento entre ambos senos maxilares, confirmar lo que ya se intuía en los antecedentes clínicos y que es la dispersión uniforme entre los diferentes estadios clínicos tanto de la normalidad como de los grados de afectación de los senos: estas circunstancias nos permiten obtener un factor pronóstico en los niños infectados por el VIH con la valoración de este aspecto clínico.

El análisis radiográfico exclusivo de nuestra serie en el momento actual, si que nos lleva a destacar la mayor frecuencia de afectación sinusal conjunta en los pacientes infectados por el VIH: frente al 71,77% de normalidad en nuestro grupo control, nos encontramos con un 39,22% en el grupo de infectados; y aunque del 18,22% de niños con edema menor del 25%, pasamos a un 11,76% en esta serie, apreciamos que los niveles de afectación sinusal más acusados aumentan de manera significativa en este grupo ($p < 0,05$); y del 7,65% de casos con veladura entre 25 y 75% en la población control, pasamos a un 17,65%; y del 2,37% de ocupación mayor del 75%, nos encontramos con un porcentaje del 31,37% en estos enfermos.

La incidencia de sinusitis (referido a población adulta) en pacientes con SIDA ha sido fijada retrospectivamente en un 10-20%⁴²¹ y prospectivamente en un 30-68%²⁹⁶⁻²⁹⁸, así, en la serie de Barzan³²⁹ de pacientes adultos se objetiva rinosinusitis purulenta en un 5% de pacientes con CRS y un 4% de SIDA. En la serie de Riederer²⁸¹ se registra un 18% de afectación sinusal (el seno maxilar fue el más afectado) y un 11% de rinitis. Según Godofsky³⁴⁵ la afectación sinusal en pacientes infectados es frecuente, severa y difícil de tratar: los pacientes con cifras de CD4 menores de 200/mm³ presentan mayores índices de afectación sinusal, con mala respuesta a los tratamientos antibióticos y tendencia a cronificarse. Un 58% de sus pacientes adultos presentaban evidencia clínica o radiológica de sinusitis crónica o persistente. Esta tendencia observada en adultos³⁴⁶ no ha sido tan manifiesta en los niños infectados.

La sinusitis aguda es un problema común entre la población pediátrica con inmunidad normal. Se ha estimado que un 5-10% de las infecciones virales del tracto respiratorio superior en niños (que ocurre entre 6 y 8 veces al año) se complican con sinusitis bacteriana⁴⁴². En un ensayo de profilaxis con gammaglobulina intravenosa en caso de infecciones bacterianas severas en niños infectadas por el VIH, se diagnosticó sinusitis aguda en 39%, sin correspondencia con las cantidades de CD4, clasificación clínica VIH o tratamiento profiláctico con gammaglobulina intravenosa⁴⁴³. No es raro leer²⁵¹ que, al menos, los episodios de sinusitis de repetición y los episodios prolongados ocurran con más frecuencia entre los niños infectados por el VIH que entre los inmunocompetentes como ocurre con individuos inmunodeprimidos por otras causas, aunque esto no ha sido rigurosamente comprobado en los pacientes infectados por el VIH; confiamos en que lo indicado por

nuestros resultados contribuya a apoyar no sólo la mayor incidencia de patología sinusal en los pacientes infectados sino además la independencia de este hecho de la inmunodepresión presentada por los niños: este aspecto, al que hemos pretendido encontrar justificación, se puede correlacionar con los parámetros radiológicos nasofaríngeos valorados en nuestro estudio, como se verá en el capítulo correspondiente.

Es importante la referencia a la presencia de una complicación **periorbitaria** unilateral en 3 casos (5% del global y 20,83% de los niños con episodio nasosinusal) coincidente con sinusitis maxilar y etmoidal bilateral, en dos casos de estadio A1 (con 4 y 6 años de edad) y en un niño de 11 años y estadio clínico B1. Fueron casos con buena evolución con tratamiento médico. La proporción parece resultar más elevada que en la población general y la edad de afectación mayor que la habitual, aunque la severidad no sea más marcada en este grupo.

En la **exploración rinoscópica** efectuada al grupo de niños infectados ha sido importante encontrar cómo las mucosas nasales de aspecto normal, congestivo y edematoso se distribuyen de forma semejante en los diferentes estadios clínicos, tanto en los A (1 y 2), como en el estadio B (1, 2 y 3) y en los C. Donde destaca una distribución sesgada es en el caso de las imágenes atróficas y costrosas, que se corresponde con los estadios más avanzados: B3 y especialmente el estadio C. Este aspecto clínico es justificable por la aireación aumentada de las vías por atrofia de tejidos linfoides y submucosos, desnutrición asociada y sobreinfecciones. Sin embargo, al valorar el exudado, no se ha objetivado distribución significativa según los estadios clínicos ni en la cualidad del mismo (mucoso, seroso o purulento) y ni siquiera en su presencia o ausencia, hecho que concuerda con los datos sinusales y catarrales registrados.

Los **exudados nasales** efectuados sólo mostraron alteración de las floras habituales⁴⁴⁴ en dos casos terminales (C2 y C3) en que se obtuvo sobreinfección con *Staphylococcus aureus*, y en el último, asociado a Hérpes zóster, pero las historias clínicas recogían descompensación de las floras habituales con *Streptococcus viridans*, *Neisseria*, *Staphylococcus* y neumococos en niños con exudados y con estadios A1, B2, B3 y C3. Sólo la

sobreinfección por *Staphylococcus aureus* ha podido observarse con más frecuencia, que no exclusividad, en los estadios avanzados (C) implicando un componente de inmunosupresión a su presencia en esta serie. Estos datos, en conjunto, implicarían como signo exploratorio diferenciador y pronóstico, el componente atrófico de los estadios avanzados más que su capacidad reactiva frente a estímulos exógenos que caracterizan esta región anatómica.

No hay estudios documentados sobre la microbiología de la sinusitis en adultos o niños infectados por el VIH. Parece que se infectan con los mismos organismos con que usualmente se infecta un huésped inmunocompetente²⁷⁰. La rinorrea y obstrucción nasal pueden ocurrir sin evidencia radiográfica de sinusitis; aunque puede ser evidente una descarga nasal purulenta, la sinusitis se suele caracterizar por obstrucción nasal sin rinorrea severa²⁵⁰. Los organismos cultivados en el estudio de Krasinski^{154,170} de exudados nasales en pacientes adultos con rinitis o sinusitis fueron *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* del grupo G, *S. aureus* y *S. epidermidis* de los casos con sinusitis y *Streptococcus viridans* y *Klebsiella pn.* de las afecciones nasales.

En la revisión de los cuadros de **epistaxis** en los antecedentes de nuestra serie se ha obtenido este dato en 9 niños, 8 de los cuales estaban infectados (13,33% del total) y un niño serorrevetido en el que el episodio coincidía con cuadros catarrales.

Al analizar los estadios clínicos en que ocurrieron dichos episodios y la posible causa que los justificara, se vio que en tres casos los cuadros de epistaxis coincidieron con episodios catarrales de vías altas y estadios A; otro niño en estadio B2 presentaba asociada plaquetopenia a un componente obstructivo de vías altas, y los otros cuatro casos tenían clara trombopenia en estadios clínicos C. En las referencias bibliográficas consultadas se coincide en el hecho de señalar la frecuencia de epistaxis en niños infectados con púrpura trombocitopénica idiopática^{16,262} en general de causa desconocida y en su tratamiento conservador²⁵⁰. Se han descrito epistaxis autolimitadas en niños infectados tras realizar bronconscopia flexible diagnóstica⁴⁴⁵. En adultos habría que tener en cuenta los sarcomas de Kaposi nasofaríngeos²⁶². Tendríamos que señalar la posibilidad de epistaxis (50% de los casos) en asociación a un cuadro obstructivo de vías altas y episodios catarrales, situaciones

comparables a la población normal, aunque posiblemente con una frecuencia superior. Este hecho no ha podido ser contrastado en la literatura.

3.4. Afectación orofaríngea. Sintomatología obstructiva de vías altas

Valorados los cuadros de amigdalitis en los **antecedentes** clínicos nos encontramos con un 53,33% de enfermos sin referencia a cuadros amigdalares, y un 25% con afectación ocasional. En el 21,77% en que los cuadros de amigdalitis se manifestaron de forma crónica, vemos que en un 84,62% de los mismos el inicio de los cuadros coincidió con el desarrollo de un proceso *linfoproliferativo*. Sólo en un caso (1,67% del total) se presentó un flemón periamigdalino que cedió con tratamiento antibiótico sin requerir drenaje quirúrgico.

Cuando hemos explorado a nuestros pacientes, se ha objetivado ausencia de **focalidad faringoamigdal** en un 38,33% de la serie; congestión, eritema o indicios de cuadro agudo o cronicado en un 60%, y sólo en un paciente (1,67%) la formación de placas activas sobre la superficie amigdal. Es importante señalar que no hubo significación en cuanto a la distribución por estadios clínicos, y sin embargo, la presencia de focalidad amigdal si se asocia a diferencias significativas en función del medio en que se desenvuelven los niños, siendo en los colegios donde el porcentaje relativo de afectación focal es mayor; esto probablemente se encuentra en relación con una mayor exposición a gérmenes habituales.

Recordemos que en nuestro grupo control las cifras de focalidad fueron del 9,53%, y sólo en 5 niños (0,5%) se objetivó cuadro agudo de tipo viriásico; estas referencias traducen una mayor tendencia a focalidad faringoamigdal en esta serie.

Se confirma en la valoración clínica de nuestra serie actual de pacientes infectados cómo los valores más altos (5 y 6) de **sintomatología obstructiva** coinciden con los estadios A1 y B2, y la puntuación 4 en los estadios A2 y B2. Hay un único caso C con puntuación 4, que se corresponde con una niña de 13 años con desviación septal traumática. Los puntos más bajos claramente se corresponden con los estadios B3 y C. De la misma forma, al valorar la presencia de ronquido nocturno hemos encontrado este dato clínico en un 18,33% de la serie, con mayor proporción en el estadio B1 (54,55%) y escasa presencia en los estadios B3 y C. Cuando se valora el **tamaño amigdal** en nuestra serie, encontramos que la revisión de los

antecedentes sólo permite cifrar en 32 los casos (58,33%) en que se objetiva hipertrofia amigdalina y especificar que sólo en 2 de ellos no hay referencia a un CLP general. Del resto, un 10% se ha comprobado que se trataba bien de niños pequeños en estadios iniciales A o de niños en edades comprendidas entre los 4 y 7 años y estadios B2 y B3 que no han pasado por una clara clínica linfoproliferativa.

Al considerar los antecedentes clínicos que hacen referencia a clínica obstructiva de vías altas referidos en otras series⁴⁴⁶ se ha obtenido un porcentaje de 53,33% de niños que la han presentado en algún momento evolutivo. Asumiendo el papel obstructivo de las amígdalas palatinas y la asociación significativa de su tamaño con la masa nasofaríngea, podemos confirmar la concordancia en el porcentaje expresado con el referido en nuestra serie.

Es con el análisis de la exploración realizada a nuestros niños cuando podemos matizar el porcentaje de tamaños amigdalares, resultando que un 38,33% presentan amígdalas engastadas, un 40% tamaño normal y un 21,67% hipertrófico. Uno de estos últimos daba impresión clínica de contacto entre las mismas. Era importante comentar que aunque los casos de amígdalas engastadas eran más frecuentes en los estadios B3 y C también se presentan en los estadios iniciales, si bien en éstos es más frecuente la presencia de amígdalas normales e hipertróficas. La distribución según los estadios clínicos es estadísticamente significativa ($p=0,0001$); sin embargo clínicamente no parece tan determinante de cada estadio clínico concreto como va a resultar la valoración adenoidea. Esta impresión, que es subjetiva, puede venir condicionada por la localización de las amígdalas en función de los pilares palatinos y de la fosa amigdalina^{392,400}. Al darse el caso de niños con severa hipertrofia adenoidea y engastamiento de las amígdalas palatinas en estadios A2 y B1 confirmaría la intuición de que las amígdalas palatinas podrían sufrir una atrofia anterior al tejido adenoideo, sin descartar el factor anatómico referido. De hecho, si se compara la distribución de tamaños con el grupo control, nos encontramos con que, frente al 1,19% de engastamiento en este grupo, en la serie de niños infectados esta cifra se eleva al 38,33%, y el grupo de tamaño normal pasa del 81,45% en el primero al 40% en el de los niños infectados, con cifras semejantes del grupo de hipertrofia (17 frente a 21%) en las dos series aunque con mayor porcentaje de amígdalas contactantes en el grupo general. Estas proporciones indicarían que mientras que los casos de

hipertrofia, coincidentes con los estadios de linfoproliferación se equilibran con la población general, la tendencia a la atrofia cursa de modo rápido en la población de pacientes infectados.

Cuando se han explorado las características de la **pared posterior orofaríngea** y se ha valorado su distribución según los estadios clínicos, encontramos una asociación significativa con presencia de mucosa atrófica con o sin restos mucosos en los estadios B3 y C y de hipertrofia nodular en los estadios A1, A2, B1 y B2, de igual forma con o sin exudado mucoso. Estas imágenes aunque predominantes no son exclusivas, y el aspecto de mucosa normal (también con o sin restos mucosos) se da en todos los estadios A y B, pero no aparece en ningún caso de estadio C.

La patología faríngea observada en el 12,7% de la serie de Riederer²⁸¹ consistió en hiperplasias del tejido linfático de la pared posterior y/o lateral faríngea. Un total de 22 pacientes mostraron inflamaciones del anillo faríngeo linfoepitelial observándose un especial compromiso de las amígdalas linguales en cinco casos. Registra además un 16% de amigdalitis, 12% de faringitis, y un 4% de hiperplasia de la amígdala lingual.

Chow y colaboradores²³⁴ sugieren en 1990 que la adenoamigdalitis recurrente e hipertrofia que causa apnea obstructiva del sueño (AOS) ha sido observada en varios niños infectados por el VIH. Aunque no hay datos que comparen la incidencia de AOS en los niños no infectados y en los VIH positivos, sospechan que no hay más alta incidencia de AOS en los niños infectados por el virus, y postula que el fallo en el reconocimiento antigénico en los pacientes con SIDA pediátrico con resultante disminución de la proliferación linfocítica podría explicar por qué la hipertrofia amigdalar no parece tan abrumadora clínicamente entre estos chicos en concordancia con nuestras intuiciones respecto a los mismos; recordemos que autores como Brodsky⁴⁴⁷ implican la persistente estimulación antigénica de las amígdalas como causa de la proliferación de células B y T dentro de las mismas resultando en hipertrofia. En casos documentados de AOS en niños infectados por el VIH se ha realizado adenotonsilectomía con mejoría inmediata de su vía aérea en el postoperatorio²³⁴. Estas referencias serían compatibles con nuestro estudio pormenorizado de la sintomatología obstructiva y del tamaño amigdalar; queda pendiente la relación con la amígdala nasofaríngea,

que básicamente sigue el mismo planteamiento aunque con características especiales que se determinarán en el capítulo correspondiente.

Se conoce poco sobre los efectos de la resección de una barrera inmunológica potencialmente activa de la naso y orofaringe de chicos con infección por el VIH²³⁴. Se ha observado una mayor incidencia de faringitis por neumococo y por *H. influenzae*⁴⁴⁸. Dada la pobre respuesta antigénica que exhiben estos niños y considerando los recientes estudios implicando a amígdalas y vegetaciones como reservorios bacterianos^{375,447} parecería que la **adenoamigdalectomía** pudiera eliminar de estos pacientes una fuente inherente de infección más que un empeoramiento de su inmunodeficiencia²³⁴. Nuestra experiencia quirúrgica se reduce a casos de adenoidectomía por obstrucción respiratoria nasal y confirmación radiológica, sin asociación (y esto es coincidente en todos los casos) con hipertrofia amigdalara, por lo que no se precisó su resección. Es significativo que en dos de los casos legrados (el cuarto ha sido intervenido durante el estudio y sólo se puede hablar de buena evolución postoperatoria), cuando contaban con 4 años de edad y presentaban estadios clínicos A1 y B2 (con NIL) respectivamente, transcurridos 4 años de la intervención habían vuelto a presentar hipertrofia adenoidea y se habían mantenido con buena evolución clínica; el tercer caso, intervenida a los 10 años de edad era una niña sin sospecha de infección que debutó a los 12 años con una marcada inmunosupresión, coincidente con una enfermedad parasitaria. Podría deducirse de esta casuística que el legrado adenoideo no condiciona una caída de las defensas de los pacientes, más bien al contrario, aunque han sido intervenidos, el curso clínico de los niños y el estímulo o situación que sigue condicionando la hipertrofia continua su ritmo independientemente de la intervención.

Realizados **frotis faríngeos** en nuestra serie, se ha objetivado un 58,33% de frotis con flora faríngea habitual⁴⁴⁴, un 16,66% de flora faríngea asociada a *candida albicans*, un 25% de frotis puros de *cándida* y un 8,33% con predominio de otros gérmenes. En estos casos y en los frotis registrados en las Historias Clínicas se aisló Herpes simple tipo I en un niño en estadio C3 fallecido durante el estudio y en otro B2 no correspondiente a un cuadro linfoproliferativo. Destacan los frotis con *S. viridans*, sólo o asociado a otros gérmenes como

candida glabrata y *H. influenzae* I, todos ellos en estadio C3 o B3. Otros gérmenes aislados, en estadios B3 y C preferentemente, son *Bordetella sp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *H. influenzae*, *Staphylococcus coagulans* negativa y *S. aureus* y especies de coliformes y *Rhizopus sp*. No hay estudios contrastados al respecto, y las únicas referencias argumentan la coincidencia con la población general de los cuadros faringoamigdalares²³⁴.

Al valorar en los antecedentes de nuestra serie la referencia a **lesiones orales**, se objetivó una tendencia a presentar lesiones aftosas y herpéticas combinadas en estadios avanzados de la enfermedad (B3 y C). Cada lesión individualizada se presentaba uniformemente repartida entre todos los estadios clínicos, incluidos A1 y A2. Este último hecho ha sido confirmado en el estudio directo efectuado: la ausencia de lesiones se muestra en porcentaje similar en todos los grupos y tanto las lesiones aftosas como herpéticas aparecen en todos los estadios, con porcentaje superior en los estadios B3 y C. Lo que destaca significativamente es la asociación de 2 ó 3 lesiones diferentes en estos últimos estadios.

El porcentaje de lesiones orales en nuestra serie es del 35%. El de lesiones herpéticas es del 3,33%, aftosas del 11,67% y el de lesiones múltiples de un 6,67%. Destaca también el hecho de que las glositis se presentan en un 11,67% y significativamente se asocian con estadios B3 y C.

En las referencias consultadas la infección por herpes simple I y II y varicela zóster suele afectar al paladar y encías y pueden extenderse a la boca y los labios^{171,234}. La infección oral crónica por Herpes simple, recurrente o ambas, ha sido descrita en al menos el 5% de los niños con SIDA¹⁵⁷. Avila-Figueroa⁴²⁶ cifra en un sólo caso de 24 (4,1%) la presencia de estomatitis herpética en su serie y describe otro caso de herpes zoster facial. Según Chanock las infecciones orales bacterianas son raras¹⁷¹. Se han descrito infecciones selectivas con anaerobios y bacilos entéricos gram-negativos como *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*³⁰⁹.

Al revisar en nuestra serie los antecedentes de **candidiasis orofaríngea** se ha encontrado referencia a ella en un 61,66% de los casos, correspondiendo 25 de estos 37 niños (67,56%) a los estadios clínicos B3 y C. En el momento de realizar el estudio se objetiva en la

exploración y se confirma en los frotis orofaríngeos, la presencia de candidiasis en 25 niños (41,67%); en todos ellos se trataba de una afección crónica y recidivante. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función de la edad de los niños valorados, y sí con los estadios clínicos, encontrando que 22 de los niños (88% de los casos) se encontraban en estadio clínico B3 (9 niños) y C (13 niños) y ninguno en estadio A.

Las lesiones orofaríngeas se han reconocido como rasgos comunes y predominantes de la infección por el VIH desde el principio de la epidemia^{2,173,309}. La más frecuente de las afecciones orales y de las más tempranamente detectables es la candidiasis oral^{251,314,418}; ésta es casi generalizada en los niños infectados con progresión de su inmunosupresión^{115,173,275} y la recurrencia es casi la regla¹⁷¹. En la serie de Williams²⁶³ un 80% presentaban candidiasis mucocutánea; la candidiasis se ve más frecuentemente en este grupo que en las revisiones de adultos²⁴⁹ y se constituye en el marcador clínico más sensible de la inmunosupresión⁴¹⁸. Greenspan³¹² en 1987, en una serie de pacientes adultos, considera que la candidiasis oral y la leucoplaquia villosa aportaban un mal pronóstico, sugiriendo que el riesgo de desarrollar SIDA estaba marcadamente incrementado en el plazo de 6 a 14 meses. En la serie de Chow²³⁴ más del 75% presentan candidiasis mucocutánea y un 20% tienen asociada candidiasis esofágica. La misma cifra (75%) maneja en su serie Avila-Figueroa⁴²⁶. Alarcos⁴¹⁸ en los 85 pacientes adultos con complejo relacionado con el SIDA refiere un porcentaje del 17,6 y en los 30 pacientes que habían desarrollado la enfermedad el 63,3% padecían afectación orofaríngea y un 23,3% esofagitis por *Candida albicans*. En la serie de Herdman⁴¹⁹ de 219 pacientes adultos en los que objetivó manifestaciones otorrinolaringológicas en un 88%, un 60% presentaban candidiasis oral, un 16% esofágica, 20% leucoplaquia oral villosa, 6% gingivitis, 5% infección oral por Herpes simple y 4% ulceración aftosa. Riederer²⁸¹ cifra en 36,36% la afectación de los adultos valorados.

Nuestros porcentajes coinciden con los precedentes cuando seleccionamos el grupo de niños con mas afectación clínica (B3 y C) y disminuye si ampliamos la referencia a todo el conjunto de nuestra muestra, confirmando la asociación de esta manifestación clínica a los pacientes de peor pronóstico y el carácter crónico de la misma.

Se objetivó **afectación dentaria** en un 30% de la serie y complicación periodontal en un 16,67% de los mismos (5% del global). Estos casos se corresponden con tres niños que cumplen la doble característica de ser mayores de 9 años y estar en estadio clínico C3. Sin embargo, no se presenta asociación estadística entre la presencia de caries dentales y los estadios clínicos considerando la serie de forma global. Sí resulta significativa la edad media del grupo con caries dental (10,58 años) y del grupo sin ella (5,19 años); de esta forma, al limitar el estudio a los mayores de 6 años si se observa significación estadística, con aumento del porcentaje en los estadios clínicos C, que alcanzan un 44,4% del total de niños con caries dental que asciende a un 55,5% si se amplía al estadio B3.

Nuestra serie no muestra formas severas de gingivitis y enfermedad periodontal como las referidas por otros autores respecto a adolescentes y adultos infectados^{309,449} y sí con la referencia a su infrecuencia en lactantes y niños pequeños²⁵¹; se intuye que el seguimiento a más largo plazo de los pacientes mayores, si su situación clínica diera esa oportunidad, podría conducir a confirmar esas referencias, dada la combinación edad-afectación clínica observable en nuestros resultados.

3.5. Adenopatías cervicales

Ha sido descrito un **desorden linfoproliferativo** que afecta a pulmón, hígado, bazo y riñones así como a los nódulos linfoides en niños infectados por el VIH^{112,113,116}; así ha sido llamado el desorden linfoproliferativo policlonal polimórfico de células B de los casos de SIDA pediátrico y puede representar un estadio intermedio entre una situación benigna y maligna quizás relacionada con la coinfección del VEB y el VIH. La historia natural de esta situación es pobremente conocida²⁵¹. La NIL puede ser una reacción linfoproliferativa relacionada con el DNA del VEB en los niños con SIDA. Ocho de diez biopsias pulmonares obtenidas en niños con NIL tuvieron DNA del VEB; no se encontró DNA en las muestras de control de las biopsias pulmonares relacionadas con la neumonitis por *Pneumocystis*, CMV o micobacterias atípicas, pero sin NIL^{117,414}.

En nuestra serie no hemos podido confirmar esta asociación, en posible relación a las mutaciones virales⁴⁵⁰, si bien a lo largo del estudio hemos podido reiterar la coincidencia de cuadro linfoproliferativo y aún más de NIL con hipertrofia de los tejidos linfoides del anillo de

Waldeyer (adenoides, cordones láterofaríngeos y amígdalas palatinas)⁴⁵¹, además de las adenopatías cervicales y parotídeas y las manifestaciones clínicas relacionadas con dicha linfoproliferación.

Desde los primeros casos de enfermos de SIDA se objetivó la presencia de un cuadro, en adultos, de **linfadenopatía generalizada persistente (LGP)**^{324,452-454}. Dado el significativo número de LGP que se pueden encontrar clínicamente entre los adultos infectados por el VIH, Davidson³²² plantea en 1990 la importancia de revisar el problema de la linfadenopatía en los pacientes VIH positivos y sus implicaciones clínicas habituales. Las biopsias tomadas de estos pacientes revelaban sólo hiperplasias foliculares benignas^{254,322}; los ensayos fracasaron en la demostración de una causa subyacente para dichas linfadenopatías³²².

La linfadenopatía generalizada persistente, entendida como la presencia de linfadenopatías palpables (nódulos linfoides de 1 cm de diámetro o más) en 2 ó más localizaciones extrainguales persistiendo por más de tres meses en ausencia de una enfermedad intercurrente o condición diferente de la infección por el VIH que pudiera explicarla, se comunicó en un 27% de la serie de pacientes SIDA presentada por Herdman⁴¹⁹. Dicha linfadenopatía inexplicada puede estar presente en un individuo asintomático en otros aspectos o encontrarse en pacientes con varios síntomas constitucionales como fatiga crónica, fiebre, sudor nocturno, diarrea y pérdida de peso³²². Señala Davidson³²² que algunos pacientes con LGP pueden tener también sinusitis o faringitis y, como ya se sabía, un número determinado presenta esplenomegalia inexplicable⁴⁵³. Aunque sus hallazgos no se extendían más allá de los 14 meses de observación, otros estudios epidemiológicos⁴⁵⁵ han demostrado la prevalencia de linfadenopatía en un 70% de los pacientes infectados.

Hay rasgos clínicos en los pacientes con LGP que parecen estar relacionados con un avance en la progresión de la enfermedad por el VIH, incluidos si la linfadenopatía se resuelve espontáneamente o con tratamiento, o si los pacientes desarrollan candidiasis oral o leucoplaquia oral villosa. En 32 pacientes adultos diagnosticados de SIDA al debutar con LGP y que desarrollaron candidiasis oral o leucoplaquia villosa, la duración media de la LGP hasta desarrollar una lesión oral era de 28 meses. Se añadían 14,5 meses desde el desarrollo de

lesiones orales y el diagnóstico de SIDA. En aquellos pacientes que experimentaron una reducción espontánea o desaparición de linfadenopatía periférica, el diagnóstico de SIDA se establecía en un promedio de 6,7 meses siguiendo a la regresión de la adenopatía⁴⁵².

Aunque cualquier localización puede afectarse con linfadenopatía, en la mayoría de los pacientes con LGP se ha apreciado que el primer lugar de afectación es la cabeza y el cuello³²². Ya en 1984 Abrams⁴⁵³ recoge una distribución de porcentajes según diferentes localizaciones: axila 98%, cervical posterior 86%, preauricular 51%, postauricular 47%, submandibular 37%, submental 36%, supraclavicular 26%, y yugular 17%. En la serie de Herdman⁴¹⁹ con 219 pacientes adultos, un 27% presentan linfadenopatía persistente generalizada (5% cervical exclusiva). En la serie de Riederer²⁸¹ se registra un 47,2% de linfadenopatías cervicales (mandibulares, yugulares, submandibulares, submentonianas, supraclaviculares, occipitales y parotídeas).

Valorando en nuestra serie la presencia de **adenopatías cervicales**, nos encontramos que en 33 niños (55% de la serie) eran palpables, mientras en 27 niños (45%) no fueron clínicamente evidenciables. Aunque en todos los estadios clínicos se palparon adenopatías, destaca la mayor frecuencia en los estadios A1 y A2 (42,42%), frente a la ausencia de adenopatías en sólo un niño (3,7%) en estos estadios y de un 48,14% de niños en estadio C y un 25,93% en estadio B3 que no presentan adenopatías palpables. Esto confirma los hallazgos comentados al valorar los antecedentes de adenopatías cervicales palpables: en los estadios de mejor pronóstico de la enfermedad, siempre se han palpado adenopatías (A1, A2), mientras que en los estadios B3 y C hay una distribución equivalente de las adenopatías que traduce la evolución clínica diferente que sufren los niños hasta alcanzar estos estadios.

Hay que destacar la ausencia de diferencias significativas en la valoración del tamaño medio de las adenopatías cervicales en función de los estadios clínicos; consideramos que la simple palpación es poco discriminativa en la valoración del tamaño de las mismas, y que una atrofia o disminución del diámetro de una adenopatía palpable en una exploración previa se expresaría como la ausencia de adenopatías palpables en estadios avanzados (B3 y C). Según Davidson³²², el tamaño de los nódulos puede fluctuar a lo largo del tiempo variando de 0,5 a 5cm.

En la serie española de Alarcos⁴¹⁸ la linfadenopatía está presente inicialmente en un 39,7% de los casos, llegando a presentarse en el momento de la exploración realizada en un 78,8% de sus 156 casos de SIDA en adultos; la localización cervical fue la más común. Coincidiendo con nuestros datos señala en su discusión que la mayor parte de los autores reflejan la presencia de adenopatías como un hecho casi constante en el período prodrómico de la enfermedad y que es a medida que la enfermedad se va desarrollando y el paciente es declarado como SIDA, cuando las adenopatías van desapareciendo, haciéndose imperceptibles a la palpación. Su presencia en estos estadios nos hablarían a favor de la interurrencia de un proceso infeccioso³¹⁹ o del desarrollo de un linfoma o sarcoma de Kaposi ganglionar^{19,319}. Este planteamiento queda completamente confirmado a la vista de nuestra serie pediátrica, la particularidad de la misma radicaría en la posibilidad de asociar esos hallazgos a los demás rasgos clínicos del area ORL por la peculiaridad de su desarrollo evolutivo en estas edades.

En los niños sintomáticos infectados por el VIH la linfadenopatía esta presente en otros trabajos entre un 75% y un 90%¹⁵¹. La linfadenopatía es un signo temprano de la infección por el VIH y puede incluso estar presente al nacimiento en niños de madres infectadas²⁵¹, pueden resolverse o estar ausentes en niños con infección por el VIH y no son indicación de SIDA²⁵⁰. La linfadenopatía no es un hallazgo específico, es frecuente en niños no infectados y su presencia sólo no es criterio de los CDC de infección sintomática por el VIH¹⁴⁹. En la serie de Williams²⁶³ de 10 niños infectados un 40% presentaban adenopatías cervicales.

Como en los adultos, la mayoría de los niños desarrollarán linfadenopatías cervicales en algún momento de la infección por el VIH. Según opinión generalizada, no hay urgencia en la biopsia de los nódulos cervicales salvo en casos de rápido crecimiento o dolor que sugiera otra causa de la linfadenopatía^{234,325,419}; este ha sido el planteamiento seguido en el seguimiento evolutivo en nuestra serie.

Es importante recurrir a los conocimientos ya asumidos sobre la **estructura ganglionar** aportados por otros autores por cuanto confirman y ayudan a explicar nuestros resultados y permiten extrapolar los planteamientos clínicos evolutivos obtenidos de la valoración del tejido adenoideo, como se comentará en el apartado correspondiente.

Los estudios iniciales de muestras de nódulos linfoides de pacientes VIH positivos^{453,454,456-458} mostraban hiperplasia folicular del cortex nodular, paracortex y estructuras medulares con un incremento del número y tamaño de los folículos linfoides así como una vascularización aumentada. En la serie de Turner⁴⁵⁹ ya se recoge la presencia de ciertas anomalías histopatológicas progresivas: se presentaba desde hiperplasia folicular hasta hiperplasia folicular mixta e involución; la progresión de los subtipos histopatológicos ocurrió en aproximadamente un 50% de los pacientes y los cambios ocurrieron a lo largo de un periodo medio de 20 meses. Ninguno de estos hallazgos, según afirma Davidson, es específico de la LGP³²².

Los estudios histopatológicos de Marche³¹⁹, ratificados por Rubinstein¹¹⁵, Ewing⁴⁶⁰, Pileri⁴⁶¹ y Burke⁴⁶², describen cómo en el transcurso del síndrome linfadenopático generalizado, la presencia de adenopatías surgiría como consecuencia de una hiperplasia folicular en respuesta a la infección por el VIH, donde llama la atención la disminución de la corona linfocitaria perifolicular y la infiltración progresiva de los centros germinativos por linfocitos T supresores y citotóxicos (CD8). Junto a ello existiría una hiperplasia del tejido linfoide B coincidente con la hipergammaglobulinemia policlonal en el caso de los niños y con el aumento de linfocitos B circulantes¹¹⁶, que se traduce por una plasmocitosis y una hiperplasia inmunoblástica policlonal no solamente en los territorios B dependientes, sino también en las regiones interfoliculares y la cortical profunda del ganglio. Se asocia además una importante hiperplasia vascular a expensas sobre todo de las venas postcapilares. Estos aspectos no específicos de la infección VIH aunque sí muy evocadoras de la misma, también pueden ser observados en infecciones tales como la sífilis, toxoplasmosis, VEB y otras viriasis; es por lo que la biopsia ganglionar en estos casos, aunque muy orientadora, nunca ofrece un diagnóstico definitivo. En los casos en los que se ha desarrollado enfermedad habría una sustitución de la estructura ganglionar por zonas de fibrosis o de fibroedema, con abundantes histiocitos, inmunoblastos y plasmocitos y muy pocos linfocitos. En definitiva, lo que más llama la atención es la depleción linfoide del ganglio asumiendo el patrón histológico de adenopatía angioinmunoblástica^{116,319}.

Estos rasgos histopatológicos se corresponderían con los patrones A, B y C¹⁰⁰ actualmente admitidos, que se corresponden con la hiperplasia folicular (A), la atrofia de los nódulos linfoides (C) y la situación intermedia entre ambos (B).

3.6. Afectación nasofaríngea en niños infectados por VIH. Estudio radiográfico

La determinación del **cociente A/N de Fujioka** en nuestra serie radiográfica completa (95 radiografías laterales de cráneo), y la distribución de esos valores en la **gráfica 4** donde se contempla la edad y el estadio clínico de cada niño en el momento de realizársele la correspondiente radiografía, además de los valores medios del índice A/N en nuestro grupo control, permite apreciar una disposición de los valores, ya de entrada, gráficamente significativa:

Los niños con estadio clínico A1, A2, B1 y B2 se sitúan por encima, o en el entorno de la normalidad, y se mantienen en cifras elevadas aunque, por la tendencia propia de la edad, los valores medios de sus edades (en la población general) comiencen su disminución. Los niños con estadios clínicos B3 y C se sitúan a partir de menos una desviación *standard* del trazado medio, con la particularidad de que los valores de los estadios C se sitúan preferentemente por debajo de las dos desviaciones *standard*. Cuando se analizan pormenorizadamente las historias clínicas de los cuatro casos de niños en estadio B2 con valores de A/N por debajo de la media se ha visto su evolución desfavorable a corto plazo, con confirmación radiológica posterior en tres de los mismos incluida en el estudio (Gráfico 5); en el cuarto caso se confirma por el seguimiento clínico en los meses sucesivos.

De la misma forma, cuando se analiza la gráfica de aquellos casos con más de un estudio radiográfico disponible (**Gráfico 5**), puede verse cómo el conjunto de trazados obtenidos constituyen una imagen gráficamente significativa. Se puede apreciar una fase de ascenso de la masa linfoide, un periodo de estabilidad y una caída; estas variaciones en los A/N se acompañan de un cambio consecuente en los estadios clínicos también representados en el gráfico.

La diferenciación de los dos grupos evolutivos clínicos asumidos por los estudios pediátricos^{206,463} queda reflejada en la observación de la gráfica evolutiva: en el cuadrante

inferior izquierdo se situarían los niños de mala evolución rápida inicial; en el resto de la tabla se distribuirían los demás niños infectados. Estudios como el de Auger²⁰⁶ ponen de manifiesto que hay una doble horquilla de incubación que sugiere dos poblaciones de riesgo: un grupo con un periodo de incubación corto de 4,1 mes y un segundo grupo con una media de 6,1 años, comparable a la reportada en adultos de 8 años. La cifra media de la segunda distribución puede verse alterada al observar pacientes con periodos de incubación largos como ocurrió en el análisis de la transfusión-SIDA.

Con el fin de intentar determinar el valor pronóstico del índice A/N y en consecuencia de la masa linfoide nasofaríngea en los primeros meses de vida se pormenorizó el estudio evolutivo en estas edades en un capítulo aparte.

También es reseñable, aunque se trata de otra impresión gráfica, la observación de la **morfología** del tejido blando rinofaríngeo en las imágenes radiográficas: los bordes libres de los tejidos blandos nasofaríngeos cambian significativamente sus trazados, y de una línea convexa en los casos hipertróficos, se pasa a un aplanamiento evolutivo y a una llamativa concavidad en los casos de atrofia, que puede producirse en un mismo niño en un relativo corto periodo de tiempo y que además coincide, más aún, precede, a su evolución clínica. Estos cambios se asocian a los correspondientes al aumento de la masa de tejidos blandos nasofaríngeos y a las variaciones de tamaño de la columna aérea a este nivel: estas apreciaciones a la vez que sencillas, permiten la calificación subjetiva de las imágenes radiográficas en los correspondientes grados de hipertrofia, atrofia, o en su caso normalidad de las masas nasofaríngeas, pudiéndose llegar, cuando un observador se habitúa al manejo de las imágenes radiográficas de los niños infectados, a adivinar los estadios clínicos de los mismos, o en su caso, a intuir su curso evolutivo.

Jeans y Fernando³⁵⁴ en 1981 realizaron medidas de las áreas nasofaríngeas y de la vía aérea para cada edad, en población general, de los 3 a los 11 años y alternativos hasta los 19. El tamaño y forma de los tejidos blandos individuales varían año a año y la convexidad anterior cambia a forma cóncava con la madurez; apuntan al crecimiento de la masa adenoidea como causante de la mayor parte del aumento del tejido blando nasofaríngeo y produce la consecuente convexidad vista en las radiografías. Esta marcada convexidad se había observado como ausente en niños con agammaglobulinemia en los que el tejido linfoide fracasa en su

desarrollo normal⁴⁶⁴. Así, Capitanio³⁵¹ describe en 1970 cómo el borde de la masa de tejido blando delimitada con aire en la nasofaringe debe ser curvilínea, suavemente lobulada o recta. En adultos es raro tener una marcada convexidad³⁵², y en el estudio seriado de Jeans³⁵⁴ en niños muestra un cambio gradual con la edad en la forma desde una marcada convexidad hasta la concavidad. Los hallazgos de este estudio en los que el tejido blando en niños es constante desde los 6 años y en las niñas cae suavemente desde los 9 a los 19 sugiere que hay un balance entre la atrofia de las adenoides mostrada por este cambio en el trazado y el incremento de la carga muscular que es mayor en niños. Este hecho justifica, en sentido contrario, cómo en nuestros estadios clínicos más avanzados (C) la concavidad es especialmente llamativa, ya que se añade a la atrofia linfóide producida por su inmunodeficiencia la atrofia de tejidos blandos retrofaríngeos por efecto de su malnutrición asociada.

Esta particularidad del trazado gráfico es especialmente útil, ya que se da la circunstancia de que niños con estadios clínicos avanzados aún conservan un estado nutricional aceptable, y este hecho se confirma por la suavidad de la concavidad o incluso su trazado casi rectilíneo, en unas edades en las que la curva típica presenta, más o menos pronunciada, una clara convexidad.

La **aplicación práctica** va a estar en manos de los pediatras: es posible juzgar la evolución de estos trazados radiográficos, del grosor de la masa blanda retrofaríngea, de la amplitud de la vía aérea y, sin necesidad de efectuar mediciones concretas, avanzar la tendencia evolutiva del niño a medio plazo. Este hecho observable en el desarrollo fisiológico confirma la compatibilidad de nuestra impresión en una involución acelerada o anticipada del tejido adenoideo en estas inmunodepresiones.

Con el fin de justificar estadísticamente el valor de una **calificación subjetiva** por un observador habituado y conferir a este dato una función práctica, se confirmó una asociación significativa ($p=0,0001$) entre todos los grupos cualitativos, con la excepción estadística, de las hipertrofias I y II que en la práctica formarían un grupo conjunto que englobaría a aquellos niños con masa adenoidea mayor de lo normal, claramente aumentada y que no llega a los tamaños obstructivos. En los grados de atrofia es más fácil la discriminación, considerando que la variación posible de valores de su índice A/N es de los menores de 0,52 hasta cifras medias

de 0,151 en las atrofas más severas, y en los casos de crecimiento adenoideo, el rango se reduce de 0,52 a cifras medias de 0,754 en la hipertrofas grado III, lo que permite menor dispersión de valores que en las atrofas.

Cuando avanzamos en el análisis de los resultados referidos al índice A/N y comparamos la media global del **grupo control**, de la **población serorrevertida** y del grupo de **niños infectados** nos encontramos con una diferencia global significativa, con un valor medio del índice de Fujioka de 0,53, 0,634 y 0,474 respectivamente. Esta relación no presentaría valor práctico si no se desglosara el último de los valores, el correspondiente al grupo de niños infectados, en los **valores medios por estadios clínicos**. Así valorados nos encontramos con que el grupo control mantiene una diferencia significativa con todos los grupos, incluido el de serorrevertidos, que se analizará en un capítulo aparte. Tanto el grupo de niños serorrevertidos como los pertenecientes a los estadios A1, A2, B1 y B2 se diferencian significativamente del bloque de infectados en estadios B3 y C, que presentan unos valores medios de A/N de 0,357 y 0,19 respectivamente; estos dos valores, bajos los dos, pero claramente separados, presentan una diferencia significativa entre los mismos.

Cuando se analizan los valores medios del grupo de cuatro estadios de mejor pronóstico nos encontramos que aunque sus valores medios varían entre el 0,674 de A1 y el 0,603 de B2, que son los únicos que confirman su diferencia estadísticamente, los valores de A1 y de B1 (0,66) se mantienen en una media superior a la de A2 (0,619) y B2 (0,603), lo que se traducirá, como analizaremos posteriormente, en una dependencia de los valores analíticos que condicionan la diferenciación entre los mismos, más que en una dependencia clínica, que dejaría sin explicación la diferencia entre A2 (0,619) y B1 (0,66) más elevado que el primero.

Con el fin de confirmar la dependencia de los valores de A/N de los estadios clínicos estudiamos el **factor edad** en los valores medios, objetivando que los niños de 2 ó menos años de edad tenían un A/N medio de 0,388; los comprendidos entre los 3 años cumplidos y los 6 presentaban un valor medio de 0,53; los niños entre 6 y 9 años lo tenían de 0,533; y el de los mayores de 9 años de 0,437; y que la única diferencia significativa se establecían entre los menores de 3 años y los comprendidos entre 3 y 9 años. Este resultado traduce cómo en el grupo de edades inferiores un 57,89% pertenecen a estadios B3 y C y además el valor medio

desciende porque los niños pequeños con buenos estadios están en fase de desarrollo de su masa adenoidea; esta intuición obliga a un estudio pormenorizado de este grupo de edad en un capítulo aparte. En cuanto a los otros tres grupos, vemos cómo las diferencias de los valores medios no son estadísticamente significativas; si aún así queremos profundizar en porqué el grupo de mayor edad presenta un valor inferior a los otros dos, encontramos que de los 29 niños incluidos en el mismo, 13 (44,82%) presentan un valor de A/N por debajo de 0,3 correspondiendo a estadios clínicos avanzados (C y dos B3 de rápida evolución). Se confirmaría así la dependencia del valor de A/N respecto del estadio clínico al que pertenece el niño.

Cuando se valora la relación entre el **índice A/N** y los **grados nutricionales** de McLaren se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre la malnutrición severa (0,258) y todos los demás grupos y de la malnutrición moderada (0,406) con la normalidad (0,603) y malnutrición leve (0,537). El hecho de que ni la media de niños obesos (0,535), sobrenutridos (0,576), normales y moderadamente malnutridos presenten diferencias significativas refleja que el índice A/N, excepto en las malnutriciones moderadas y severas, no se ve influenciado sino por la masa linfoide, y que es cuando el factor nutricional está severamente afectado, cuando baja significativamente el índice A/N, justificado por la doble pérdida: atrofia linfoide y adelgazamiento de los demás tejidos submucosos. Es lógico pensar que en los estadios avanzados en que se producen estos grados nutricionales, el deterioro inmunológico y nutricional, como el resto de las manifestaciones clínicas, están íntimamente relacionados. Por otra parte, para confirmar estas deducciones, se puede recurrir a la tabla de distribución de los índices nutricionales en función de los estadios clínicos, y ver cómo en las malnutriciones moderadas y severas encontramos mayoritariamente niños en estadios clínicos B3 y C, pero también aparecen niños de otros estadios que presentan índices de McLaren en torno al 85%; y al contrario, niños con normalidad nutricional con estadios B3 y C, cuyos índices A/N se clasifican dentro de los valores de atrofia leve y moderada. Se explicaría con ello que sean los casos de atrofia severa en los que el factor nutricional influiría significativamente para condicionar esos valores tan bajos del índice A/N.

Valorada la relación entre los valores de A/N y la exploración de las **fosas nasales** se encuentra significación estadística entre la media del índice A/N en los casos de mucosa atrófica y costrosa (0,241 y 0,152 respectivamente) y el grupo formado por mucosa normal (0,557), congestiva (0,563) y edematosa (0,594). Recordando que la misma diferencia se objetivó al asociar la exploración rinoscópica anterior a los estadios clínicos, se confirma la coincidencia de la mucosa atrófica y costrosa con los estadios B3 y C y de estos con los índices medios de A/N por debajo de 0,357 (valor medio del estadio B3). Si consideramos la presencia o ausencia de exudado volvemos a encontrarnos con que al relacionarse con el valor medio de A/N, el correspondiente a los niños con ausencia de exudado se cifra en 0,376 y resulta significativo al compararlo con la media de exudado mucoso (0,529) y seroso (0,609). Ya se había visto al relacionar el exudado nasal con los estadios clínicos que la cualidad del exudado no se relacionaba significativamente con los mismos, pero que su presencia se asociaba significativamente con los estadios A1, A2 y B1, hecho que eleva el valor medio del índice A/N al considerar la presencia de exudado. Que el exudado fuera purulento, mucoso o no, tiene un valor intermedio entre los dos grupos, y estadísticamente no adquiere significación. Estos datos justifican, a la inversa, que aquellos niños con hipertrofias adenoideas presentan mayor producción mucoserosa y asociación con congestión nasal, mientras que en situaciones de atrofia linfoide, hay asociación con atrofas mucosas y con disminución de la respuesta mucosa frente a estímulos exógenos, mayor aireación de los espacios nasales y nasofaríngeos, y por tanto sequedad que contribuye a la impresión atrófica que capta el observador. En el caso de los exudados purulentos puede ocurrir como en el caso de la patología sinusal, que se reparta de forma inespecífica entre los diferentes estadios lo que conduce a un valor medio poco significativo.

Cuando se valora la asociación de los valores medios de A/N con la exploración de la **pared posterior orofaríngea** y se comprueba la significación estadística de la distribución de valores vemos cómo el índice A/N medio de la mucosa atrófica con o sin mucosidad es de 0,209 y 0,225 respectivamente; ya que al valorar la asociación con los estadios fué significativa su correspondencia con los estadios B3 y C, podemos justificar de esta forma los valores medios de A/N. De la misma manera, la mucosa normal, con o sin secreción mucosa

presenta valores medios de 0,48 y 0,521 en cada caso, y que al considerar los estadios se encontraba repartido entre los diferentes estadios clínicos sin preferencia significativa salvo la exclusión del estadio C. Cuando analizamos la media de los casos con presencia de nódulos linfáticos hipertróficos (con o sin restos mucosos en pared) nos encontramos con unos valores medios de 0,685 y 0,686, clara y significativamente más elevados que el resto y que se correspondían con estadios clínicos A1, A2, B1 y B2, que recordemos se asocian a cuadros de linfoproliferación y de los que este dato clínico sería una característica más, añadible al mismo.

Aunque no se encontraron diferencias significativas entre los valores de A/N según la determinación clínica de focalidad faríngea, cuando se valora el **tamaño amigdalario** nos encontramos con diferencias significativas entre los valores medios de cada uno de los grupos clínicos. Así, el valor medio correspondiente a las amígdalas engastadas fue de 0,276, las consideradas de tamaño normal presentaron un valor de A/N de 0,485, y el de amígdalas palatinas hipertrófica y contactantes fue de 0,629 y 0,72 respectivamente. Es evidente que este dato clínico se fundamenta en la valoración subjetiva de los observadores que realizan la faringoscopia directa y que se ve condicionado por la disposición anatómica de la amígdala respecto a los pilares amigdalinos y la pared lateral faríngea, pero no deja de ser significativa la diferencia de los valores medios del índice A/N que traduciría un comportamiento semejante del tejido linfoide del anillo de Waldeyer⁴⁵¹. Si se revisan los valores de A/N en el grupo control es llamativo ver cómo las diferencias medias de nuestra serie de niños infectados es más marcada que en el grupo control; este dato indica que en el grupo de referencia el índice A/N se mantiene dependiente de factores como la edad, mientras que en los niños infectados se asociaría a otros factores como el estadio clínico y la dependencia del desarrollo linfoide respecto al mismo, y en que factores como la disposición anatómica, que condicionan la imagen orofaríngea en las dos poblaciones, quedan mucho más marcada en este grupo de niños infectados que en la población normal donde no hay afectación paralela de la masa adenoidea.

Sin embargo, y aunque admitir el siguiente argumento parezca diferir del razonamiento previo, se ha señalado en la exploración el hecho de que la impresión de hipertrofia de la amígdala palatina no es tan llamativa como lo es la de la amígdala nasofaríngea, y no es raro encontrar niños con importantes masas adenoideas que presentan engastamiento e impresión

atrófica de las amígdalas palatinas. Este hecho queda oculto por la tendencia general del tejido linfoide a hipertrofiarse o atrofiarse en cada caso. La explicación a este hecho sería que aunque habría un hiperdesarrollo paralelo de todo el tejido linfoide del anillo de Waldeyer en los estadios clínicos que coinciden con cuadros linfoproliferativos, no todos los tejidos se mantendrían con el mismo grado de hipertrofia, comenzando el proceso de regresión con anterioridad en el caso de las amígdalas palatinas que en el de la amígdala nasofaríngea, y/o a que el estímulo o factor que condiciona el grado de hipertrofia no actúe de la misma manera en todas las regiones anatómicas o tejidos implicados.

Justificándose de la misma manera que en el caso de los tejidos linfoides del anillo de Waldeyer, encontramos estadísticamente significativas las diferencias entre el valor medio de A/N en el grupo con **adenopatías cervicales** palpables (0,568) y la ausencia de las mismas (0,32). Habría que recordar que al estudiar la asociación entre la ausencia de adenopatías y los estadios clínicos, este hecho se correspondía con el estadio B3 y C en mayor porcentaje (74%), coincidiendo así la atrofia adenoidea y adenopática. Además, al valorar la asociación del tamaño adenoideo con el de las adenopatías palpables se ha encontrado significación estadística ($p=0,0001$); recordemos que al relacionar el tamaño con los estadios clínicos no se encontró significación estadística, lo que confirmaría siguiendo los razonamientos empleados, la sensibilidad de la imagen radiográfica para captar la atrofia progresiva de los tejidos linfoides y que ha dejado de discriminar la palpación clínica.

Cuando se valora la media del índice A/N respecto a la **afectación parotídea** se ven diferencias significativas de forma que la media en el caso de crecimiento parotídeo es de 0,67 frente a 0,425 en los que no se constata este signo clínico, y de 0,674 en los casos de parotiditis frente a 0,453 de quienes no la habían presentado. La coincidencia de estos rasgos clínicos en los cuadros linfoproliferativos y de la hipertrofia adenoidea en los mismos explica la diferencia encontrada entre los valores medios. Que no se encuentre significación entre los valores de A/N al considerar la presencia o ausencia de nódulos parotídeos, puede explicarse por la necesidad de objetivar los mismos con medios más sensibles que la palpación, que sí

discriminaría el crecimiento de la glándula (el estudio ecográfico de la glándula parótida, como ya se ha comentado, forma parte de otro protocolo de trabajo).

Cuando se valora la relación del índice A/N con la presencia cuantitativa de **episodios catarrales** se objetivan diferencias significativas entre los valores medios, aumentando de 0,424 en los casos de menos de 3 episodios anuales, a 0,558 en el grupo intermedio de 3 a 6 episodios anuales, y a 0,73 cuando la frecuencia de episodios superaban los 6 episodios anuales. La explicación de estos resultados además de interesante es compleja e incierta: en principio no parece relacionarse con los estadios clínicos más avanzados e inmunológicamente comprometidos, como podría pensarse (si consideramos la serie en conjunto) de un aumento patológico en un colectivo de pacientes relacionados con una infección asociada a una inmunodeficiencia; que se de en los estadios de mejor pronóstico y con un tejido adenoideo hipertrofiado puede deberse a la presencia de coinfecciones virales que favorecen el estímulo antigénico y la respuesta inmune que estimula el desarrollo linfoide; o podría justificarse como la presencia de clínica congestiva en relación a una hiperrespuesta inmune semejante a la estimulación alérgica; o ser la manifestación (explicada por los cuidadores) del cuadro de obstrucción respiratoria de vías altas.

Al realizar la media del índice A/N para cada uno de los grupos clínicos de **obstrucción** se objetivan unos valores que además de ser significativamente estadísticos, resultan muy gráficos por si mismos (0,25-0,41-0,47-0,57-0,64-0,73-0,77 en las puntuaciones de 0 a 6). De igual manera la presencia de **ronquido nocturno** presenta un valor medio de 0,647 frente al valor de 0,409 en los que no lo referían. Si bien este dato parece correlacionarse en general con la hipertrofia y disposición de las amígdalas palatinas³⁹⁹, en nuestra serie se ha objetivado en niños con marcada hipertrofia adenoidea y situación de engastamiento o normalidad de las amígdalas palatinas, lo que justifica la correspondencia de valores medios en cada uno de los grupos clínicos de obstrucción y con el hecho de que el valor medio del grupo con ausencia de ronquido sea de 0,409 y de 0,276 en el grupo de amígdalas engastadas.

Al contrario de lo que ocurriera con el grupo control, no ha habido diferencias significativas en los valores medios de A/N en función de la **afectación sinusal**, lo que confirma la ausencia de asociación de dicha patología con los estadios clínicos. Parece con este hecho que se asociarían factores obstructivos a los focales e inmunológicos para condicionar esta patología; en el grupo control si que se producía un aumento del índice paralelo al aumento de afectación sinusal. Se ha documentado por otros autores⁴¹² una alta concordancia entre las sinusitis y la otitis media. En nuestra serie esta concordancia es relativa: no hay una asociación clara entre hipertrofia adenoidea-otitis media-afectación sinusal, al contrario de lo que ocurriera en nuestro grupo control, y por otra parte no se contradice con nuestros resultados, por cuanto la patología sinusal se reparte en todos los estadios clínicos y la patología de oído medio, si no matizamos el tipo de afectación, también se distribuye entre todos los grupos clínicos.

Cuando se analizan los valores medios del índice en función de los grupos establecidos por **otoscopia** encontramos que hay diferencias significativas entre la otitis seromucosa (0,683) y la retracción timpánica (0,64) con el resto; y de la otitis media supurada (0,232) con los demás, que presentan valores de 0,42 (otoscopia normal), 0,404 (congestivo), 0,464 (otitis media aguda) y 0,533 (tímpano esclerosado). Estos resultados confirman lo que ya se intuía en la correlación de la otoscopia con los estadios clínicos: los cuadros de otitis media aguda y en especial las otorreas crónicas se corresponden con los estadios B3 y C, mientras que la patología relacionada con la ventilación tubárica se asocia a índices A/N altos (0,683) y esta circunstancia se da en los estadios iniciales, de mejor pronóstico, por lo que se asociarían (como ya se discutió previamente) con los mismos.

Al producirse en los casos de otitis media con efusión la agudización de dichas efusiones, los valores medios de A/N de este grupo no son tan bajos como el correspondiente a las otitis supuradas. Estos resultados confieren mayor importancia al factor obstructivo de las otitis en los estadios iniciales, e inmunológico al de los cuadros crónicos de los estadios avanzados, y se confirmaría por los resultados de la impedanciometría que presentan un valor medio de 0,428 en los trazados normales, y de 0,543 y 0,599 en las curvas desplazadas y planas respectivamente. En relación a estas conclusiones Kohan²⁸³ determinó la conveniencia

de incluir un estudio radiográfico de nasofaringe en aquellos pacientes infectados por VIH (y se refería a pacientes adultos) con hipoacusias conductivas, con el fin de excluir obstrucciones de la trompa de Eustaquio por hipertrofia adenoidea, necesidad confirmada por otros autores²⁵⁶.

Cuando se analizan los **resultados audiometricos** se observa que la media de estudios normales tiene un valor de 0,487, los trazados con patrón transmisivo de *gap* menor de 20 dB presentarían un valor medio de 0,527 y las curvas con componente mixto de 0,16; su explicación estriba en la patología ótica asociada con los mismos que ya se ha visto influenciada por los tamaños adenoideos y por los estadios clínicos en que aparecieron los trazados mixtos (C). Por la misma razón se explican las diferencias de los valores medios de A/N en los diferentes patrones obtenidos en los PEAT, y así, el valor medio del trazado normal se cifra en 0,5, el transmisivo en 0,448 (que baja respecto a los otros estudios al incluir los casos de otorrea crónica a los que no se realizó estudio de impedanciometría y niños pequeños que no colaboraron en la audiometría), y los trazados neurosensoriales y mixtos cifrados en 0,237 y 0,329 respectivamente, que se correspondieron con los estadios C e incluían casos de afectación neurológica e hipoacusia neurosensorial.

La combinación de afectación neurosensorial y de diferentes intensidades de las patologías del oído medio explica la distribución significativa pero difícilmente explicable individualmente de los valores medios del índice A/N en función de los umbrales obtenidos por PEAT y que oscilan entre 0,495 (≤ 20 dB), 0,341 (≤ 40 dB) y 0,42 (≤ 60 dB).

Cuando se ha estudiado la media del **cociente F/K** en el grupo control, en los niños infectados y en el grupo de niños serorrevertidos, se objetivaron diferencias significativas entre los dos primeros respecto al último, que se justifican por la menor edad global de este grupo y no por la influencia de otro factor relacionable con el VIH, y aún más, al valorar la diferencia del valor F/K entre los prefix-E y los reconocidos como serorrevertidos se verán diferencias significativas justificadas por la menor edad del primer grupo. Tampoco se observan diferencias significativas globales entre los diferentes estadios clínicos para el valor de F/K, y el hecho de que el estadio A2, considerado individualmente, si las presente con todos los grupos no parece relacionable con ningún hecho justificable y aún menos, atribuible a la

infección por el VIH aunque casualmente en este estadio se producen un 42,9% de los casos de otitis seromucosa y un 21,4% de las retracciones timpánicas, en concordancia con las conclusiones de Manrique³³² y con las objetivadas en nuestro grupo control.

Al analizar los resultados del índice E/P y del espacio S vemos cómo, en términos generales, siguen una distribución paralela al índice A/N, pero con limitaciones de método, ya que el índice E/P se ve condicionado por la disposición del velo del paladar y no sigue un patrón regular en función de la edad ya en nuestro grupo control; el espacio S sufre variaciones por la disposición de la masa adenoidea en el techo nasofaríngeo, y en los casos de atrofia pierde las referencias anatómicas propias de su medida. Estos factores condicionan que aunque estas medidas no sean estrictas, puedan servir de orientación para personal poco adiestrado en el manejo de la radiología de cavum por cuanto la columna aérea es en último extremo la valorada a partir de estas referencias.

Los resultados medios del cociente E/P en el grupo control han sido de 0,886, en el grupo serorrevertido de 0,483 (reflejando mayor obstrucción) y en el conjunto de niños infectados de 1,311, en unos datos equivalentes en cuanto a factor obstructivo se refiere, al obtenido con el índice de Fujioka. Al analizar los estadios clínicos de los niños infectados encontramos diferencias significativas entre los valores de A1, A2, B1 y B2 y el grupo formado por los estadios B3 y C. Considerando cada bloque por separado, el de estadios de mejor pronóstico no presenta diferencias significativas, aunque como en el caso de A/N, los estadios A1 y B1 presentan un cociente menor (0,654 y 0,603 respectivamente) que los estadios A2 y B2 que tienen unos valores medios de 0,847 y 0,846; el bloque de estadios avanzados sí presenta diferencias significativas, con un valor medio en el estadio B3 de 1,703 y en el C de 2,307 que expresan un valor significativamente alto de la columna aérea en esos estadios de atrofia adenoidea.

El valor del espacio S sólo ha mostrado diferencias significativas del valor medio del grupo B3 (0,762) con el resto; los valores del estadio C no han podido medirse por la atrofia nasofaríngea que, ya se ha comentado, hace perder las referencias anatómicas.

Según afirman Barzan y colaboradores³²⁸ en 1990, la alta incidencia de hipertrofia de tejido linfático nasofaríngeo durante algunos estadios de la enfermedad, cuando los nódulos linfáticos cervicales están aumentados, sugiere que el comportamiento del tejido nasofaríngeo extranodal es el mismo que el de los nódulos linfoides. Su frase categórica, "la hipertrofia del tejido linfático nasofaríngeo debería colocarse a la cabeza de las manifestaciones conocidas hasta ahora del VIH en cabeza y cuello" puede ser ratificada desde la perspectiva que nos permiten los resultados de nuestro estudio, y aún más, desde su significado especial en la población pediátrica.

Barzan³²⁸ se plantea en su artículo un estudio prospectivo clínico-patológico del tejido linfático nasofaríngeo, su correlación con la infección por el VIH en la población adulta, y se discute la implicación de un examen ORL sistemático en los pacientes infectados por el VIH. Estudia a 66 pacientes sometiéndolos a una exploración ORL completa que incluía inspección por rinoscopia posterior y/o fibroscopia de la nasofaringe. El grupo control fue de 218 pacientes sin infección por el VIH ni patología local (incluía pacientes con linfomas malignos activos, riesgo de VIH sin infección confirmada, otros con inflamación aguda o crónica de la vía aérea superior y otros 100 asintomáticos), con edades compatibles. Se realizó biopsia a 59 pacientes. La frecuencia de hipertrofia del tejido linfático nasofaríngeo fue mayor en los pacientes VIH positivos que en los controles y los hallazgos clínicos y patológicos se correlacionaban bien, de forma que aquellos casos con ausencia clínica de tejido linfoide o grosor menor de 1mm se relacionaba con ausencia de folículos o con escasos folículos con pequeños centros germinales y aquellos con hipertrofias clínicas mayores se correlacionaban con imágenes de numerosos folículos con grandes centros germinales e hiperplasia florida. Concluye que sus hallazgos clínicos y patológicos confirman la observación radiológica de hipertrofia del tejido linfático nasofaríngeo en la infección VIH ya apuntada por Olsen³²³ y France⁴⁶⁵ a través de sus estudios radiológicos.

Este trabajo es un apoyo fundamental a los planteamientos seguidos en nuestro estudio, por cuanto que Barzan demuestra que la hipertrofia del tejido linfoide nasofaríngeo debería añadirse a las manifestaciones clínicas más comunes de pacientes con linfadenopatía persistente generalizada y complejo relacionado con el SIDA.

En el trabajo previo de Olsen³²³, se demuestra un crecimiento de los nódulos linfoides, adenoides y amígdalas en el cuadro clínico de hiperplasia linfoide benigna. En su serie (donde valora retrospectivamente estudios de TC y RNM) se objetiva crecimiento benigno de adenoides, amígdalas o nódulos linfoides en 15 de sus 43 pacientes; se realiza confirmación histológica en 8 de ellos: anatomopatológicamente había una inflamación aguda y crónica con hiperplasia reactiva de los linfocitos (hiperplasia folicular benigna). En el total de su serie objetivó 14 casos con patología infecciosa y otros 15 con formaciones tumorales (ya que se trataba de un estudio retrospectivo de imágenes radiológicas realizadas a pacientes adultos sintomáticos).

En este trabajo, además de encontrar concordancia en los crecimientos de adenoides, amígdalas o nódulos linfoides con nuestra serie, podemos, por el paralelismo existente y por la confirmación anatomopatológica realizada, extrapolar sus conclusiones relativas al carácter hiperplásico reactivo de las agrupaciones linfoides. Las características de nuestra muestra hacen que debamos discriminar un crecimiento fisiológico, propio de las edades estudiadas, con el crecimiento y/o deterioro de las masas linfoides condicionadas por la infección por el VIH. Aunque las características de nuestra población no nos han permitido un estudio anatomopatológico seriado, la posibilidad, justificada clínicamente, de contar con un legrado adenoideo de una niña en estadio A, con marcada hipertrofia adenoidea ha permitido confirmar la existencia de una hiperplasia linfoide reactiva con un patrón histológico equiparable al patrón A de los nódulos linfoides en la infección por el VIH¹⁰⁰, en claro paralelismo a los resultados de los trabajos descritos por Olsen³²³ y Barzan^{326,328}.

El hecho de que la serie de Olsen³²³ haya sido valorada por pruebas de imagen (RNM y TC) y se haya encontrado paralelismo con los estudios histológicos y clínicos realizados permite añadir un nuevo factor de concordancia con nuestro planteamiento y confirmar la adecuación del comportamiento clínico, radiológico y anatomopatológico en aras de otros fines de seguimiento y valor pronóstico, que es el objetivo último de nuestro estudio.

En la serie de France⁴⁶⁵ no se realizó valoración clínica con lo que no se puede comparar la sensibilidad de la RNM con el examen rinoscópico posterior; la mayoría de los pacientes no tenían sintomatología, motivo por el cual no había indicación para biopsiar dicho tejido linfoide. Encontró en sus 57 estudios de RNM, todos en pacientes adultos, distintos grados

(severo, moderado y modesto) de hipertrofia adenoidea y es llamativo que no refiere diferencias significativas entre los estadios del CDC¹⁵⁰ respecto al tamaño adenoideo.

La presencia aislada de HTLNF (hipertrofia del tejido linfático nasofaríngeo) sin crecimiento de amígdalas palatinas o de base de lengua y sin inflamación local como ocurre en los pacientes adultos VIH positivos es repentino y no fácilmente explicable. La común concurrencia del VEB en los infectados por el VIH, y el conocido tropismo del virus hacia la nasofaringe sugiere³²⁸ una posible causa viral de esta hipertrofia (hecho que, como ya hemos comentado, no ha sido corroborado en nuestros resultados). En pacientes adultos la HTLNF puede observarse durante la enfermedad inflamatoria de nariz y senos paranasales y es común en infecciones agudas que envuelven el tejido linfático del anillo de Waldeyer. El estudio de Barzan³²⁸ muestra una incidencia significativamente alta de HTLNF en pacientes infectados por el VIH, y se considera el mejor estudio que incluye una evaluación prospectiva clínica y patológica: su propuesta de parámetros es, aunque subjetiva, fácilmente reproducible en pacientes adultos (rinoscopia posterior y fibroscopia bajo anestesia local, permitiendo la biopsia si fuera necesario). Estas observaciones referentes a la HTLNF en pacientes adultos concuerdan con la particular discrepancia comentada en nuestros resultados entre las observaciones del tamaño amigdalario y el tejido nasofaríngeo en los mismos pacientes.

Barzan³²⁸ reconoce que aunque la evaluación radiológica por TC es ciertamente el método más objetivo de evaluación de HTLNF, es cara y no fácilmente aceptable para pacientes y médicos. Reconoce que se necesitan más estudios para una mejor evaluación fisiopatológica del tejido linfático nasofaríngeo durante la infección por el VIH. Nuestro trabajo traslada la valoración de imagen a una simple radiografía lateral de cráneo, generalmente admitida, asumida y realizada por pediatras y especialistas en ORL y, aunque no debe ser argumento para un estudio científico, por los cuidadores de nuestros pacientes, que aceptan un estudio radiográfico a los niños para conocer el estado de las conocidas "vegetaciones" que pueden condicionar la patología óptica y/u obstructiva que tanto les preocupa. El estudio de nuestra serie contribuye por otra parte al conocimiento y evaluación fisiopatológica de ese tejido linfático nasofaríngeo en los niños infectados por el VIH y como veremos en otro capítulo, a su valor pronóstico, por lo que esperamos haber dado un paso más en los planteamientos expresados por Barzan en su artículo.

En la serie de 210 pacientes revisados por Barzan³²⁹ en 1993, donde efectúa una distribución por estadios de la patología otorrinolaringológica, muestra la frecuencia de hipertrofia del tejido linfático nasofaríngeo en estos pacientes adultos y objetivó que en el grupo de infectados asintomáticos ascendía a un 88%; en el grupo de linfadenopatía generalizada la proporción era del 51%; en el CRS era del 56%; en el grupo de desarrollo de SIDA era del 27%; y en el subgrupo E del 33%. La distribución por estadios de los nódulos cervicales (consideradas menores de 3 cm) era equivalente en todos los grupos, y las masas cervicales mayores de 3 cm se concretaban en el grupo de LGP (3%), en el grupo de SIDA (10%) y en el subgrupo E (17%). Salvando las diferencias con la clasificación de la población pediátrica, nos encontramos con una distribución paralela con los resultados ya referidos y comentados de nuestro estudio.

Es importante encontrar referencias bibliográficas como las previas o como la de Davidson³²² que, aunque se centra en casos de adultos infectados, corroboran los planteamientos y resultados de nuestro trabajo, con la posibilidad, precisamente por la diferencia de pacientes estudiados, de contar con estudios complementarios como la biopsia de tejido nasofaríngeo: en uno de los casos individualizados referidos señala la objetivación de adenopatías cervicales masivas, afectación parotídea y nasofaríngea. Presentaba otitis seromucosa bilateral por componente obstructivo en los orificios de salida de las trompas de Eustaquio. Las biopsias realizadas objetivaban una pronunciada hiperplasia linfoide en el tejido nasofaríngeo y el desarrollo de un síndrome de "Sjögren-like"⁴⁶⁶ con epitelio escamoso rodeado de tejido linfoide en la parótida. Otros casos con linfadenopatía generalizada mostraban en la glándula submandibular y parótida una hiperplasia folicular florida e islotes mioepiteliales; los folículos linfoides tenían forma irregular y estrechas zonas del manto^{322,467}.

Las complicaciones nasofaríngeas referidas en las revisiones consultadas son debidas normalmente a obstrucción por hipertrofia adenoidea secundaria a la infección por el VIH²⁶²; en caso de que la obstrucción sea tumoral (referidas a población adulta), ésta suele ser por un sarcoma de Kaposi o bien por linfomas, ya que un 89% de los linfomas en el SIDA son extranodales²⁵⁹.

Cauwenberge³⁷³ ha definido el papel del tejido adenoideo como clave en el funcionamiento normal y en procesos patológicos del tracto respiratorio superior en el niño normal, incluyendo otitis media con efusión, otitis media aguda recurrente, sinusitis, ronquido nocturno y cuadros de apnea obstructiva del sueño, crecimiento facial y desarrollo. Vemos cómo, además de confirmar estas impresiones en nuestro grupo control, esta región anatómica, se convierte en referencia para la población de pacientes infectados por el VIH.

3.7. Miscelánea

3.7.1. Lesiones dermatológicas craneofaciales

Al analizar la distribución de la patología dermatológica en cabeza y cuello en los antecedentes registrados, se observa cómo sólo en el caso del impétigo encontramos lesiones en estadios clínicos avanzados (C3); el resto de las lesiones (*moluscum contagiosum*, eczema, sudamina, lesiones verrucosas, exantema cutáneo viral facial, dermatitis seborreica y angiomas) se distribuyen en estadios A1, A2, B1 y B2.

Durante el estudio sólo cuatro pacientes (6,67%) mostraban algún tipo de lesión: se trata de uno de los casos de *moluscum contagiosum*, y de eczema y sudamina en dos niños en estadio B3; la afectación más severa se presentó en un pequeño de 2 años que mostró lesiones herpéticas e impetiginiformes en la región nasolabial, con un estadio clínico C3 y que falleció en el transcurso de este estudio.

3.7.2. Afectación laríngea

En un 10% de nuestra serie se hace referencia a episodios de disfonía; en todos los casos se trataba de cuadros transitorios que cedieron con tratamiento médico. Realizado un análisis de los mismos se han organizado en dos grupos: uno, de niños menores de dos años con episodios de laringitis estridulosa y estadios B1 y B3, y el otro de niños mayores (entre los 8 y 12 años) con estadios N1, A1 y dos B2. No se encuentra por tanto asociación con factores de mal pronóstico, asemejándose a los propios de la población no infectada en edades equivalentes. Las exploraciones laríngeas realizadas en el estudio fueron normales morfológica

y funcionalmente, con la salvedad de que sólo pudieron realizarse a niños mayores de 6 años y colaboración voluntaria.

No se han descrito epiglotitis en niños con SIDA ni aumento de papilomatosis laríngeas de niños nacidos de madres con condilomas²⁵⁰. Lucente²⁵² en 1991 en una revisión general de patología ORL, Rothstein⁴⁶⁸ y Ognibene⁴⁶⁹ en 1990 han comunicado epiglotitis de forma agresiva en pacientes adultos con SIDA al parecer causada por los mismos microorganismos que en la población general⁴⁷⁰. En la serie de Hass³¹⁰ que presentaba 10 pacientes inmunodeprimidos con disfonía, uno por SIDA, atribuyó la causa del cuadro clínico a infección por *Cándida*. En todos los casos se asociaba a una diseminación fúngica en las áreas cercanas, y en todos los casos se precisó diagnóstico mediante exámen laringoscópico.

3.7.3. Cuadros catarrales

Al valorar la referencia a los cuadros catarrales se observa que al considerar aquellos casos con mayor frecuencia de los mismos (48,33% del total), un 68,96% se asociaba a componente obstructivo y coincidió con cuadros linfoproliferativos. Cuando se valoró en el entorno del estudio la frecuencia de los episodios catarrales se encontró que un alto porcentaje (76,67%) presentaban menos de 3 episodios anuales, pero, en esta ocasión, no se encontraba una asociación significativa con los estadios clínicos ni aparentemente con los componentes linfoproliferativos.

En las escasas referencias bibliográficas encontradas sobre población infectada por el VIH, los procesos catarrales de repetición de vías altas ocurrían en un 5,1% de los casos, pero se referían a población adulta⁴¹⁸. Podemos encontrar en las revisiones afirmaciones como que los chicos con infección por el VIH frecuentemente presentan otitis media recurrente, rinorrea crónica, parotiditis, catarro y otras manifestaciones ORL pediátricas comunes²⁵⁰.

3.7.4. Tratamiento profiláctico

Al valorar la influencia de los tratamientos profilácticos en la sintomatología otorrinolaringológica nos encontramos con que en un 64,29% de los niños que lo han recibido han experimentado mejoría en su evolución clínica. Cuando se han desglosado los tratamientos recibidos y se han valorado estadísticamente nos hemos encontrado con diferencias

significativas, de tal forma que la mejoría es menor en los niños que sólo recibieron tratamiento antiviral, que la gammaglobulina aislada no presenta significación estadística respecto a los demás tratamientos y que aumenta su eficacia al asociarse en terapias combinadas. La antibioterapia profiláctica es el tratamiento aislado que se demuestra más eficaz en la prevención de las infecciones otorrinolaringológicas.

Ciertamente esta variable clínica es muy difícil de determinar por la ausencia de uniformidad en la clínica de nuestra población, por la variedad de combinaciones profilácticas, por la interurrencia de afecciones clínicas con sus tratamientos específicos y por la variación de cada tratamiento profiláctico empleado en cada niño en función de la tolerancia a los mismos o de cada evolución clínica concreta. La conclusión de que individualmente la antibioterapia y la asociación de gammaglobulina son las profilaxis más eficaces no difiere de los planteamientos generales de la literatura correspondiente^{189,225-227,232,246,247}.

Se asume que dosis de 200 a 250 mg/kg/2 semanas ó 400 a 500 mg/Kg/mes, como las administradas en nuestra serie, previenen o claramente reducen infecciones, especialmente sepsis y puede enlentecer la progresión de la inmunodeficiencia asociada al VIH²²⁶.

Cualquier infección en niños con enfermedad por el VIH debería tratarse agresivamente y apropiadamente tan pronto como se diagnostiquen. Con la alta probabilidad de resistencias antibióticas desarrolladas en estos pacientes, la cobertura antibiótica de amplio espectro se recomienda para cualquier infección nosocomial en origen y aquellas que no responden adecuadamente a la terapia utilizada para los patógenos típicamente encontrados en niños. La gammaglobulina iv. debe usarse en niños con infecciones bacterianas de repetición, como se confirma en la literatura^{1,275,227}, aunque no está claro por el momento si tiene misión en el caso de infección por el VIH y no tiene historia de infecciones de repetición²³⁴. Como terapia médica para infecciones recurrentes se recomienda la gammaglobulina iv. y la profilaxis antibiótica²⁵⁰.

3.7.5. Parálisis facial periférica

Durante el curso del estudio se diagnosticaron dos casos de parálisis faciales periféricas. El primer caso se trató de un niño de 12 años en estadio C3, con hipoacusia neurosensorial moderada que presentó el cuadro de parálisis facial en el contexto de una encefalitis por

Herpes Varicela Zóster. El segundo caso, correspondió a un niño de dos años en estadio B1 que presentó una parálisis infragenuada infracordal que remitió espontáneamente y que se clasificó como idiopática dentro de la consideración de que tuvo lugar en un niño infectado por el VIH y que no presentó ninguna otra alteración neurológica.

Riederer²⁸¹ cifra en un 18% el porcentaje de parálisis faciales en su serie de adultos infectados. En la serie de Barzan³²⁹ de 1993, se describe un 15% de parálisis craneal múltiple en estadio de SIDA.

Según Belec²⁹⁴ la parálisis facial puede ocurrir en cualquier estadio de la infección por el VIH, pero parece ocurrir con más frecuencia en el portador asintomático que en el que ha desarrollado CRS o SIDA; no parece asociarse a otras patologías neurológicas y el pronóstico es bueno. También recoge casos asociados a infección por Herpes Varicela Zóster. Ambas situaciones se ajustan a los casos recogidos en nuestra serie.

Para Schielke⁴⁷¹ la parálisis facial se asocia a cambios inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo, aunque no se detectaron (en sus casos no había secundarios a herpes varicela zóster) infecciones oportunistas en el SNC mediante métodos serológicos ni microbiológicos. Si bien los cambios inflamatorios se producen en un 75% de los líquidos cefalorraquídeos analizados en pacientes infectados, si coincide que todos los que presentaban parálisis facial tenían dichas alteraciones.

3.7.6. Estudio anatomopatológico

Fujiyoshi⁴¹¹ en 1989 utiliza el índice de Fujioka y posteriormente compara, tras su legrado, adenoides normales e hipertrofiadas bajo microscopía óptica y electrónica: los rasgos más destacados en las adenoides clínicamente hipertrofiadas eran gran extensión del epitelio reticular e incremento de los centros germinales, con tendencia a incrementar el epitelio estratificado escamoso y disminución del ciliado posiblemente debido a las condiciones inflamatorias. Una gran extensión de epitelio reticular y el incremento de centros germinales son los rasgos más marcados de la hipertrofia adenoidea con independencia del tamaño alcanzado, posiblemente debido a las condiciones inflamatorias. Mientras estos rasgos representen activación inmunológica la pregunta es si son beneficiosas para el organismo o no.

En el estudio anatomopatológico del legrado adenoideo de la niña de seis años en estadio A1 intervenida en nuestra serie, se observó intensa hiperplasia folicular del tejido linfoide nasofaríngeo, más abundantes que en una hiperplasia adenoidea en niños no infectados, con numerosos centros germinales hiperplásicos que incluyen abundantes macrófagos de cuerpo tingible y muestran frecuentes figuras mitóticas como expresión de hiperactividad. Los mantos foliculares aparecen adelgazados en ocasiones y el espacio interfolicular se encuentra ocupado por abundantes linfocitos e incluye ocasionales inmunoblastos. En conjunto, el cuadro histológico es el de una hiperplasia folicular reactiva⁴⁷², y, como ya se ha comentado, superponible al observado en la linfadenitis por el VIH de tipo A, marcando su correspondencia con la estructura linfoide de los nódulos con lo que confirmamos el paralelismo planteado en los preliminares de este trabajo.

Sugiere Fujiyoshi en su estudio⁴¹¹ la existencia de un tipo de células epiteliales no ciliadas adjuntas a los linfocitos, de particular interés en el transporte del material fagocitado hacia el interior de las células linfoides (como las células M del tejido linfoide intestinal asociado). Este tipo de células no ciliadas raramente se encuentran en el extenso epitelio reticular de las adenoides agrandadas, lo que sugiere una alteración en el sistema de atrapamiento antigénico y de la protección de superficie de las adenoides hipertrofiadas. Su papel parece ser el de servir de entrada para la inmunogénesis aunque las implicaciones funcionales de la célula M en el crecimiento adenoideo como en la amígdala nasofaríngea normal no está claro. Parece que se desarrollan del epitelio adyacente bajo la influencia de un estímulo; las células similares a las células M se transforman, por las condiciones inflamatorias persistentes, en epitelio escamoso: aunque la recirculación de células precursoras de IgA no ha sido demostrada, el influjo de antígenos a través del epitelio reticular parece ser beneficioso para el desarrollo de inmunidad local o sistémica⁴⁷³. Se comprobó que la extensión relativa de epitelio reticular estaba significativamente diferenciada entre las adenoides normales e hipertróficas siendo mayor y con metaplasia escamosa en estas últimas. Estos cambios parecen condicionar la superficie de protección así como el atrapamiento de antígenos y los sistemas de producción de anticuerpos. El desbalance de estos sistemas de protección y del desarrollo de inmunidad local y sistémica contra la invasión de cuerpos extraños se considera inducida en el crecimiento adenoideo⁴⁰³; se ha llegado a considerar este crecimiento como

normal y la hiperplasia como una respuesta fisiológica a la estimulación antigénica^{403,474}. Brandtzaeg⁴⁷³ encontró una alta proporción de células T supresoras en adultos con tonsilitis recurrente; sugirió que la estimulación de la respuesta inmune con antígenos microbianos es mayor en amígdalas crónicamente infectadas comparadas con aquellas con hiperplasia idiopática y que esto era secundario a la disminución de la actividad de las células B y al incremento de la actividad T supresora. También encontró que las condiciones inmunorreguladoras estaban preservadas en las adenoides hiperplásicas lo que concuerda con los hallazgos en adenoides encontrados por otros autores⁴⁰³. Los cambios en la inmunidad local pueden ocurrir debido a una excesiva carga antigénica, cambios en la inmunomodulación (particularmente entre las subpoblaciones de linfocitos B y T), o alteraciones en otras células procesadoras de antígenos⁴⁰³.

Estos planteamientos, extrapolados a la exacerbación objetivada en los casos de infección por el VIH en estadio linfoproliferativo, nos hace pensar en el sobrestímulo posiblemente presente en estos estadios de la enfermedad, donde, la confirmación de la presencia viral en el tejido adenoideo por técnicas inmunológicas, que ratifican las teorías de Fauci sobre el acantonamiento viral en los órganos linfoides^{87,88,98}, suponga un estímulo importante para el sistema de defensa, y como en la hiperplasia sin infección por el VIH produzca un desbalance con los sistemas de protección, condicionando la hipertrofia manifestada. El fracaso de ese equilibrio, por fallo de los sistemas de defensa, desencadenaría la evolución de la enfermedad hacia estadios de peor pronóstico.

Aunque los cambios histológicos en los nódulos linfoides de pacientes infectados por el VIH están bien descritos¹⁰⁰, la histología y los síntomas clínicos derivados de la hiperplasia del tejido linfoide nasofaríngeo no es bien conocida, especialmente para patólogos y oncólogos. En un reciente trabajo de Shahab⁴⁷⁵ donde se realizó una toma de biopsia o legrado a 9 pacientes adultos infectados por el VIH con masa nasofaríngea, congestión nasal, epistaxis, patología de oído medio y/o linfadenopatías, se insiste en la importancia del conocimiento de los cambios histológicos y rasgos clínicos de estos adultos para interpretar los cambios correctamente y evitar un diagnóstico incorrecto de linfoma maligno. Este estudio se realizó bajo la sospecha de un linfoma de células T nasofaríngeo en pacientes de los que no se

sospechaba su condición de infectados por el VIH. En todos estaba aumentado el tejido nasofaríngeo, y además en tres de ellos había hipertrofia de amígdalas palatinas.

Los cambios histológicos se correspondían, como en nuestro caso, con los cambios foliculares e interfoliculares vistos en la fase hiperplásica de los nódulos linfoides de pacientes infectados por el VIH excepto por la menor frecuencia de islotes de células monocitoides B. La mayoría de las tomas analizadas mostraron una marcada hiperplasia folicular reactiva; en dos de las tomas el grado de hiperplasia fue moderado. Como se objetivó en nuestro caso, había pequeños linfocitos, con núcleos irregulares y discreta infiltración de células plasmáticas e inmunoblastos que se localizaban en las áreas interfoliculares de todas las muestras; se reveló un alto índice mitótico. En una de las tomas y en dos de las biopsias de amígdala palatina se observaron islotes de células B monocitoides. Las arteriolas eran prominentes en todos los casos. En la evolución clínica ninguno de los pacientes ha desarrollado un linfoma.

La presencia de hiperplasia folicular florida y de células plasmática policlonales e inmunoblastos en las áreas interfoliculares del tejido linfoide nasofaríngeo acababa de ser detallada en un reciente estudio⁴⁷⁶. Ya hemos comentado cómo Barzan^{328,329}, había agrupado los hallazgos patológicos de sus biopsias de acuerdo a los cambios en los folículos linfoides, con marcada hiperplasia caracterizada, como en todos los casos referidos, incluido el nuestro, por numerosos folículos con grandes e irregulares centros germinales y estrechamiento de las zonas del manto; frente a estas había otros estudios histológicos (grupos de control) con ausencia de folículos, y variables grados de infiltración linfoide o tejido fibroso vascular, o como Stern³²⁷ o Desai⁴⁷⁷ que diagnosticaron a posteriori como infectados por el VIH a pacientes con clínica de obstrucción nasofaríngea y que en el estudio de las biopsias revelaron hiperplasia linfoide benigna.

Los artículos citados sugieren que esta afección es un fenómeno mucho más frecuente que el de los casos publicados. El hecho de que todas las series sean de pacientes adultos en los que la clínica descrita de obstrucción nasofaríngea aparece de nuevo, confiere a nuestra población pediátrica la particularidad de que la clínica referida es semejante a la que presentaría un niño no infectado con hipertrofia adenoidea, sin plantear la sospecha clínica de un cuadro maligno, como el cuestionado en los pacientes adultos, con lo que no añadimos un dato clínico que haga sospechar la infección por el VIH.

El único cuadro tumoral referido en nuestra serie ya se ha comentado que se trata de un linfoma B de alto grado de malignidad. Como en los casos de linfomas de células B de adultos infectados por el VIH se trata de diferenciaciones pleomórficas multilineales que se agrupan bajo el término de linfomas anaplásicos B relacionados con el VIH⁴⁷⁸. Es importante señalar cómo en las referencias consultadas se asume que es más en los adultos, a diferencia de los niños, donde se dan los linfomas de células B^{235,259,479}. Los adultos tienen preferentemente cuadros agudos de infección VIH mononucleosis-like, sarcoma de Kaposi, linfomas de células B, e infección tuberculosa; los niños presentan entre sus manifestaciones clínicas habituales del SIDA y excepcionales en adultos la neumonitis intersticial linfoide y la infiltración parotídea.

En la revisión de la patología ORL realizada por Corey⁴⁷⁰ en 1991 describe el caso de un niño que a los 5 meses se sometió a un trasplante hepático y dos años más tarde comienza con congestión nasal, cefalea y dolor facial. Tras dos semanas de tratamiento antibiótico con amoxicilina más clavulánico y persistir los síntomas, se realiza una TC que revela opacificación de ambos senos maxilares con evidencia de osteomielitis. Al realizarse una punción-aspiración no se objetivaron gérmenes pero sí numerosas células no identificables. En los siguientes días comenzó con una tumefacción en el borde alveolar y en el paladar duro que se biopsó demostrando un linfoma de células B policlonales. Pudo tratarse oncológicamente mejorando su sintomatología pero persistieron la cefalea y el edema periorbitario. Se realizó etmoidectomía que reveló una mucormicosis con afectación cerebral que causó la muerte del paciente en 5 semanas. Este caso revela cierto paralelismo con el nuestro al coincidir la edad, localización, tipo histológico y mala evolución del paciente a corto plazo.

En su serie, Riederer²⁸¹ refiere un 20,9% de neoplasias; de ellas 4 son linfomas: tres fueron linfomas de Burkitt y uno un linfoma de Hodgkin.

4. POBLACION DE NIÑOS SERORREVERTIDOS

Aunque se ha hecho referencia a determinados resultados de este grupo control a lo largo de la discusión, conviene desarrollar en un capítulo especial las particularidades de los resultados más significativos.

En la valoración otoscópica destaca un 47% de oídos normales; la distribución de la patología refleja un 19% de otitis media con efusión (un 2,94% del total corresponde a OMA) y un 45,85% de afectación ventilatoria del oído medio, del que un 29,68% se correspondía con retracción timpánica sin signos de efusión en caja. La impedanciometría efectuada presentó curva A en un 30,65%, desplazada en 41,93% y trazado plano en un 27,42% de los oídos valorados. Las valoraciones audiométricas y los PEAT efectuados, que no se realizaron a toda la serie completa, en el primer caso condicionadas por la edad y en los dos por falta de colaboración, revelaron tanto patrones normales como hipoacusias transmisivas, en unos porcentajes relativos elevados (57,14% en los oídos valorados audiométricamente, y un 55% en los oídos valorados mediante PEAT). Estos resultados traducen una patología relacionable con un factor obstructivo tubárico como se confirmará al valorar su asociación con los índices radiológicos contemplados.

La faringoscopia directa destaca la presencia de mucosa normal (65,61%) con presencia de restos mucosos en un 64,6% del total de niños serorrevertidos. En un 34,29% aparece la presencia de nódulos linfáticos hipertróficos en la superficie mucosa.

Se objetivó la presencia de indicios de focalidad faríngea inmediata o reciente en un 35,29% de la serie y cuadro agudo con placas en un 5,88%. En cuanto al tamaño amigdalar destacan amígdalas engastadas en un 2,94%, normales en un 44,118%, hipertróficas en un 44,118% y contactantes en un 8,824%. Se puede observar un predominio de crecimiento amigdalar sobre el hallado en la población de referencia control.

En la rinoscopia destaca un 52,94% con mucosa hiperplásica congestiva y un 17,65% de mucosa hiperplásica edematosa, con sólo un 26,47% de normalidad en el aspecto de la misma. Además, un 58,82% presenta asociado exudado mucoso, un 26,47% exudado seroso y un 2,94% exudado mucopurulento; sólo un 11,76% presentaba ausencia de exudado en la exploración por rinoscopia anterior. Valorada en la anamnesis la presencia de cuadros catarrales resulta que sólo un 26,47% presenta menos de 3 episodios anuales, que un 61,76% presenta entre 3 y 6 y que un 11,76% presenta más de 6 cuadros anuales, todo ello sin relación al ambiente sociofamiliar de los niños.

Valorada la insuficiencia respiratoria de vías altas, encontramos que un 47% presenta 3 y 4 puntos y que un 44,11% superan esa cifra, con un porcentaje de 76,47% de niños que presentan ronquido nocturno.

Se palparon adenopatías, en principio exclusivamente submandibulares, en un 29,41% con un tamaño medio de 1,85 centímetros de diámetro. Este dato apunta más que a una hipertrofia adenopática generalizada en el area ORL a una manifestación secundaria a la focalidad descrita en el area faringoamigdalar.

En el estudio microbiológico faríngeo se obtuvo flora mixta habitual en un 91,17% de los niños y sólo un caso de *Candida Albicans* controlado médicamente y dos cultivos con predominio de neumococo y de *Streptococcus* β hemolítico del grupo B respectivamente. Estos frotis no difieren de los hallados en la población normal no relacionada con factores de riesgo para el VIH. En el estudio de las fosas nasales si destacó el predominio de *Stafilococcus aureus* en un 14,7% de la serie.

La valoración radiográfica sinusal, factible sólo en 11 niños por razones de edad, ha reflejado normalidad en un 63,63% y un 18,18% con edema de mucosa. Sólo en otros dos casos se objetivaba veladura superior al 25% y ocupación total respectivamente. Estos porcentajes mejoran los encontrados en la población general.

Todos estos resultados referentes a factores obstructivos, cuadros catarrales y exploración rinoscópica, traducen una impresión clínica de hiperrespuesta e hipertrofia adenoidea llamativamente mayor que la recogida en el grupo control de niños sanos no infectados, del mismo modo que la patología ótica con efusión, focalidad faríngea, hipertrofia nodular en pared posterior orofaríngea y tendencia a la hipertrofia de las amígdalas palatinas. Se intuye un crecimiento del tejido linfoide nasofaríngeo, que se confirmará con el correspondiente estudio radiográfico: la confirmación radiológica permite centrar en la hipertrofia del tejido linfoide nasofaríngeo las manifestaciones clínicas de este grupo control.

La disposición gráfica (**Gráfico 6**) de la serie radiográfica ya refleja de entrada un repetitivo grado de hipertrofia adenoidea (se dispuso como en el grupo de niños infectados en función de la edad y del índice A/N). El valor medio del índice A/N de la serie de niños serorrevertidos fue de 0,634 significativamente superior al valor medio del grupo control que

se cifra en 0,53. Al analizar los valores medios de A/N por edades se ve una tendencia creciente hasta los 9 años de edad que no parece mantenerse a partir de esta edad quizás por el menor porcentaje de niños disponibles en ese rango, en parte condicionado por la disminución de niños serorrevertidos controlados en esas edades por los servicios pediátricos por su buena evolución clínica y por las particularidades de los medios socioculturales en que se desenvuelven.

Consecuencia del elevado valor del índice A/N que traduce una hipertrofia adenoidea, se explica el elevado porcentaje de patología ótica, que presenta unos valores medios del índice de Fujioka significativamente mayores que el de oídos normales (0,593) con unos valores que van del 0,678 en OSM y 0,658 en tímpanos retraídos a los 0,607 de los oídos congestivos y el 0,78 de las otitis medias agudas, que a diferencia del grupo de niños infectados no se corresponde con los estadios clínicos de peor pronóstico sino con los índices A/N más elevados. Esta tendencia se confirma con la media en relación a las impedanciometrias planas que alcanza un valor de 0,687.

Confirmando las intuiciones deducibles de la exploración física ORL, los valores medios del índice A/N son significativamente mayores cuando se asocia a nódulos linfáticos submucosos hipertróficos (0,669) y dentro de la mucosa de aspecto normal cuando se presentan restos mucosos adheridos a su pared (0,603 frente a 0,553). También resulta significativamente mayor el índice A/N en los casos de tamaño amigdalar hipertrofiado (0,69) que en el grupo de tamaño normal (0,587). En el caso de amígdalas engastadas, que corresponde a un niño de corta edad, el índice fue de 0,36 ya que estaba iniciando el desarrollo de la masa linfoide, como lo demostró una radiografía posterior del mismo niño.

Igualmente la media de A/N en los casos que presentan ronquido nocturno fue de 0,672 frente a los que no lo presentan (0,509), y los valores medios de A/N en cada uno de las puntuaciones del cuadro obstructivo presentaban una tendencia creciente, con la salvedad del mayor número de pacientes en los grupos altos y DS bajas (0,059).

Con menor significación estadística que en el grupo de niños infectados, porque los valores de A/N del grupo de niños serorrevertidos están más agrupados, también muestra diferencias significativas, con tendencia creciente, al relacionarlos con la frecuencia de cuadros

catarrales presentando valores de 0,588 en los casos de menor frecuencia, y de 0,648 y 0,677 al aumentar la frecuencia de los mismos.

El análisis de los datos obtenidos con el índice F/K sólo traduce diferencias significativas en función del factor edad que ya había justificado el valor mayor medio del índice (0,818) respecto al grupo control (0,77) y el de niños infectados (0,775) y que se corrobora al diferenciar el valor del grupo Prefix-E (0,874) y el del resto de serorrevertidos (0,81).

El valor medio del índice E/P (0,483) varía como ya se ha apuntado respecto al grupo control general (0,886) y al de infectados (1,311) en concordancia a los presentados por el valor de A/N. Al desglosar el grupo de serorrevertidos se obtiene un valor medio para los prefix-E de 0,976 y para el resto de 0,414.

El valor el espacio S queda sesgado por la dificultad de medición en los niños pequeños; el valor medio de los que fueron medibles fue de 0,167 que confirma la hipertrofia linfoide ya valorada con las otras medidas.

La conclusión más importante que se extrae del estudio de este grupo es el grado mayor de hipertrofia objetivable en el estudio radiográfico y en los datos clínicos ORL secundarios a la misma. La explicación de este hecho traduciría un sobreestímulo del sistema inmunológico, y la justificación de esta última puede radicar en la presencia o contacto con un estímulo hasta ahora desconocido, posiblemente intraútero, que indujera una respuesta inmunológica o cuando menos una hiperreactividad del sistema de defensa que podría traducirse en una hipertrofia del tejido linfoide y más concretamente de la masa adenoidea. La especulación extrema sería que el estímulo fuera el propio virus o alguno de los componentes antigénicos virales y la hipertrofia tradujera la sobreestimulación y la victoria del mismo sobre el agente invasor. Estaría en concordancia con los recientes planteamientos de Bakshi y colaboradores⁴⁸⁰ que comprobaron en tres niños expuestos al VIH-1 la presencia de tests de PCR repetidamente positivos antes de su serorreversión, con cultivos y antígeno p24 negativos y con rasgos clínicos indistinguibles de otros niños serorrevertidos; la PCR transitoriamente positiva en niños con posibilidad de exposición al VIH puede indicar, a juicio de Bakshi, tanto que la infección por el VIH haya sido eliminada por una respuesta inmune fuerte por parte del huésped, o que la infección fuera causada por un virus atenuado y/o defectuoso.

Otros autores^{27,481} señalan que aunque estadísticamente significativas, las diferencias entre niños infectados y serorrevertidos son pequeñas si se centran en el crecimiento en peso y altura, y ello debido en parte a la morbilidad secundaria a la infección por el VIH. Más llamativa es la diferencia en el desarrollo motor y mental entre ambos grupos⁴⁸².

5. POBLACION MENOR DE TRES AÑOS DE EDAD (<3 AÑOS) RELACIONADOS CON EL VIH (INFECTADOS Y SERORREVERTIDOS)

Uno de los objetivos planteados con mayor sentido práctico es aquel que pretende analizar los parámetros contemplados en este estudio en los niños relacionados con el VIH, con edad inferior a los tres años, con el fin de determinar un factor pronóstico en la edad más temprana posible.

Es importante observar la disposición gráfica de los índices A/N en función de la edad, reseñando el estadio clínico en que se encuentra cada niño. La relación de estos valores con el trazado medio del índice de Fujioka en nuestro grupo control, marca claramente la diferencia entre aquellos niños que están en fase de serorreversión, los infectados con mejor pronóstico inicial (estadios A1, A2, B1 y B2) y los niños infectados con evolución rápida y negativamente progresiva (B3, C1, C2 y C3). Sólo en los menores del año de edad el cociente A/N puede no ser tan determinante, pero la realización de una radiografía posterior y la unión de los dos puntos en el plano aclara su evolución clínica: esas edades muy tempranas no son muy definitorias por el hecho de que no se está dando el tiempo suficiente para el desarrollo de esa masa adenoidea.

El método estadístico apoya las impresiones gráficas, permitiendo con la elaboración de curvas ROC, obtener un valor del índice A/N que permita discriminar por una parte los niños infectados de los serorrevertidos y por otra los niños con mejor y peor pronóstico, incluyendo en el primer caso los niños serorrevertidos y aquellos infectados con buena evolución a medio y largo plazo.

El valor de A/N elegido para discriminar los infectados de los serorrevertidos es de 0,52, que presenta una sensibilidad para niños comprendidos entre el año y los 3 años de edad (sin incluir) del 86% y una especificidad del 91%. Esto implica que de cada 100 niños hijos de

madre infectada a los que se ha transmitido el VIH, en 86 el índice A/N va a ser menor o igual a 0,52.

De estos datos se desprende que una tasa de falsos positivos cifrada en el 9% se corresponda gráficamente con aquellos niños que aunque van a ser serorrevertidos son tan pequeños que aun no han desarrollado convenientemente su masa adenoidea; esta cifra ha podido ser reducida al elevar al año cumplido la edad para realizar la valoración radiográfica.

Los falsos negativos cifrados en el 14% se corresponderían con aquellos niños que presentan índices elevados pero estan infectados: serían los correspondientes a estadios clínicos iniciales (A1, A2, B1 y B2) con buen pronóstico clínico a medio y largo plazo.

Cuando asociamos a este índice radiográfico el obtenido en la curva ROC que resulta de valorar la serie de niños infectados y discriminar aquellos de mejor y peor pronóstico (B3 y C), que cifraba la referencia en 0,43, podríamos llegar a discriminar por una parte los niños infectados de mal pronóstico y por otra los serorrevertidos y los infectados de mejor evolución.

La tasa de falsos positivos sería igual a 0,06 implicando aquellos niños que se considerarían inicialmente de mal pronóstico cuando en realidad no lo tienen, y comprendería el grupo de niños que están en fase de crecimiento (en este caso por corta edad) del tejido adenoideo. Los 5 falsos negativos correspondientes al 95% de sensibilidad de este valor, englobarían a aquellos niños que inicialmente presentan índices aceptables pero que de forma rápida evolucionan a estadios avanzados. En nuestro **gráfico 9** sólo evidenciamos un caso en estos rangos de edad, que en un primer estudio radiográfico realizado a los 7 meses de edad, presentó un buen índice adenoides-nasofarínge y que durante el tiempo interradiográfico ya impresionaba de mala evolución; al repetir el estudio, el índice descendió en una décima completa con lo que confirmamos las consideraciones estadísticas. Esta situación confusa no se hubiese producido al considerar únicamente el segundo estudio radiográfico que se realizó a los 13 meses de edad.

Describe Yeh³¹⁵ en los años 60 que el tejido linfoide de los recién nacidos está pobremente desarrollado y puede identificarse histológicamente sólo en aquellas areas en las que se formarán amígdalas y adenoides. Tempranamente en el segundo mes de vida posnatal aparecen colecciones de células linfoides en la submucosa y gradualmente se desarrollan y

coalescen con formación de folículos. Como pronto en el cuarto mes de vida es posible encontrar amígdalas y vegetaciones identificables; a la edad de 2 años ya puede haber hipertrofia e hiperplasia de amígdalas y vegetaciones.

En 1970 Capitano³⁵¹ demostró que el tejido adenoideo es radiológicamente visible en todos los niños normales por encima de los 6 meses de edad, y sólo en la mitad de ellos por debajo de los 6 meses, y en ningún niño menor de un mes fué visualizada masa de tejido blando de la pared posterior de la nasofaringe en las radiografías laterales de esa zona. Estos hallazgos sugieren que en niños en torno a los 6 meses de edad, la ausencia de este tejido linfoide podía ser significativa, implicar una inmunodeficiencia y orientar al diagnóstico de agammaglobulinemia; su ausencia por debajo de los 6 meses de edad puede ser normal. Esas aseveraciones se realizaron en una época en que no se conocía el VIH ni sus efectos sobre la inmunidad; trasladada a los conocimientos actuales nos permite extrapolar sus conclusiones a los conocimientos actuales y establecer una equivalencia con las conclusiones extraídas de este estudio. Sugería en aquellos años, que el tejido linfoide nasofaríngeo estaba ausente o disminuído en pacientes con enfermedad de inmunodeficiencia primaria, como hipogammaglobulinemia familiar y aplasia tímica, tanto como en otras entidades con deficiencia inmunológica asociada como en el síndrome de Wiskott-Aldrich y la ataxia telangiectasia, y que esa presencia o ausencia de tejido linfoide nasofaríngeo podía ser bien valorada en las radiografías laterales de nasofaríngeo.

Dado que en ningún niño de un mes de edad o menor es visible en esta serie el tejido linfoide, una radiografía de la nasofaríngeo no es de valor como método de *screening* en la evaluación de un paciente en este grupo de edad sospechoso de tener una inmunodeficiencia de tipo asociado a disminución del tejido linfoide; la masa nasofaríngea no debería, por tanto, ser atribuída a crecimiento adenoideo y se deben considerar otras anomalías como encefalocele, hemangioma y otros tumores. Como el tejido linfoide está presente en aproximadamente dos tercios de los niños entre uno y seis meses de edad, la radiografía lateral de nasofaringe puede ayudar en la evaluación de la presencia de tejido linfoide en este grupo de edad, aunque la ausencia de adenoides en este grupo puede ser habitual y no separarse de lo propio en el niño normal en cuanto a inmunocompetencia³⁵¹.

En todos los niños mayores de 6 meses el tejido linfoide era visible radiográficamente, por tanto, la radiografía lateral en niños mayores de 6 meses es un método (siempre según la opinión de Capitano³⁵¹) válido para valorar la presencia o ausencia de tejido linfoide: la ausencia de adenoides en niños por encima de la edad de 6 meses debería considerarse evidencia presuntiva de una inmunodeficiencia. Queda claro que estas deducciones apoyan los planteamientos y resultados de nuestro trabajo, y que constituyen un argumento fundamental por cuanto supone el paralelismo de edad, método diagnóstico e inmunodeficiencia.

Ya hemos señalado la buena orientación que nos proporciona el estudio radiográfico nasofaríngeo en los primeros meses de vida, en concreto en el segundo semestre, si bien para asegurar esa impresión y ser riguroso en el planteamiento científico conviene fijar la realización del primer estudio radiográfico al cumplir el primer año de edad (como tarde, y sólo con el fin de confirmar los resultados, entre los 12 y los 18 meses de vida). En esos momentos las pruebas diagnósticas^{54,126,132,135,483,484} empleadas habitualmente permiten conocer el estado de infección del niño con lo que nuestro estudio permitiría orientar la evolución clínica a corto, medio y/o largo plazo según el resultado de la valoración radiográfica. Tras estudiar Scott¹⁸² una serie de 172 niños diagnosticados de infección por el VIH al nacimiento, objetivó que de los niños que presentaron enfermedad sintomática a la edad media de 8 meses, sólo un 21% vivían a la edad de 2 años; se confirma por tanto la importancia del diagnóstico evolutivo temprano dado que sólo hay un corto intervalo en el que iniciar una profilaxis o el tratamiento antiviral antes de que comience la enfermedad progresiva.

6. RADIOLOGIA LATERAL DE CRANEO EN NIÑOS INFECTADOS. VALOR PRONOSTICO

Aplicando el método estadístico a los resultados radiográficos de nuestra serie de niños infectados confirmamos con el control técnico de las diferentes variables lo que ya intuimos en los resultados generales y que se ha comentado en el capítulo correspondiente de esta discusión.

Tenemos una variable, A/N, que varía significativamente en función del estadio clínico que presente el niño infectado. Controlada la variable edad sigue manteniendose la influencia, estadísticamente significativa, que el estadio clínico ejerce sobre el índice estudiado. De la

misma manera, y como ya se razonó con los resultados simples del análisis estadístico inicial, controlando la variable índice nutricional, y eliminando la posible influencia que esta variable pudiera ejercer sobre el índice A/N, los estadios clínicos siguen siendo determinantes en su influencia sobre el mismo, de manera que su valor medio es diferente en las distintas categorías de estadio clínico con independencia de la asociación que el índice nutricional presenta con ambas variables.

Se postuló la utilidad del índice A/N como prueba pronóstica en la muestra de pacientes analizados dado que en nuestra serie la proporción de niños infectados con mejor pronóstico a medio plazo es del 44%, para lo cual se busca a partir de la elaboración de una curva ROC el valor del índice A/N capaz de discriminar entre pacientes con buen pronóstico (estadios clínicos A1, A2, B1 y B2) y mal pronóstico (B3 y C) a medio y corto plazo.

Consideramos que con un índice A/N igual a 0,43 se obtiene una sensibilidad del 95%, una especificidad del 94% y un valor predictivo positivo del 93%: implicaría que de cada 100 niños infectados en los que se pronostique mala evolución, en 95 el índice A/N va a ser menor o igual a 0,43. Los 5 falsos positivos se corresponderían con aquellos casos que en breve plazo cambiarían de estadio, presumiblemente a B3. Esta circunstancia fue de hecho confirmada cuando al analizar la gráfica de distribución de estadios clínicos en función de la edad y del índice A/N, presentaban un valor del índice de Fujioka menor del que teóricamente correspondería a su estadio y edad, y que al confirmar en estudios posteriores y al realizar el seguimiento evolutivo se comprobó su cambio a estadios más avanzados y de peor pronóstico. La tasa de falsos positivos igual a 0,06 implica que 6 de cada 100 pacientes van a ser considerados de mal pronóstico cuando en realidad no lo tienen. De la misma forma que con los falsos negativos, queda justificado clínicamente por cuanto los niños pequeños, en los que el tejido adenoideo está en fase de crecimiento, no ha alcanzado en el momento de realizar la radiografía un índice superior a 0,43.

Según estos **planteamientos pronósticos** y los discutidos en el capítulo referente a niños más pequeños sería aconsejable efectuar un estudio radiológico al año de edad. A partir de ahí y considerando la significativa correlación con los parámetros clínicos valorados y muy especialmente con el factor obstructivo, se realizará el **seguimiento** de los mismos en la consulta habitual, y cada 18 meses se completaría con un nuevo control radiográfico, que a la

vista de nuestros resultados confirmará la tendencia evolutiva de los niños u orientará, como ha ocurrido en nuestra serie, hacia un posible cambio clínico a corto o medio plazo. El periodo de 18 meses se establece considerando la lenta variación del parámetro en la población normal no infectada, y asumiendo la premisa de que un cambio en la sintomatología relacionada podría confirmarse con un estudio radiológico aunque fuera antes del intervalo marcado.

Realizado un análisis de *clusters* para controlar, en grupos homogéneos, diversas variables simultáneamente (edad, CD4 totales, CD8 totales, índice A/N e índice nutricional) de forma que minimizamos la variabilidad dentro de cada grupo y la potenciamos entre los nuevos grupos creados, se concluye que las correlaciones entre el índice A/N y los linfocitos CD4 y CD8 totales fueron estadísticamente significativas, altas y de signo positivo, de forma que al incrementarse el número de linfocitos CD4 ó CD8 se produce un incremento simultáneo del índice A/N; también se reforzó la asociación estadísticamente significativa entre nuestro índice A/N y los estadios clínicos y se confirmó la ausencia de asociación de la variable edad con el resto.

Se construyó un modelo de regresión lineal para definir la asociación del índice A/N con las demás variables analizadas y valorar de qué forma viene condicionada dicha relación. Se incluyeron los niveles de inmunoglobulinas, los tratamientos empleados y los estadios clínicos transformados todos en variables DUMMY. Se consigue definir una fórmula (capítulo de resultados estadísticos) en la que el coeficiente de determinación resulta ser del 80%, esto es, el 80% de la variabilidad del índice A/N viene explicada por las variables recogidas en el modelo, y que concluye la dependencia global del índice A/N siempre en función de los **linfocitos CD8**, pudiendo variar el resto de las variables analizadas. Al ajustar las ecuaciones a cada grupo homogéneo de pacientes el coeficiente de determinación (R^2) ajustado aumenta de valor y pasa del 80 al 84% en el primer grupo, y al 91% en el grupo dos.

Estas conclusiones se confirman al analizar cómo el nivel de linfocitos totales se asocia de forma estadísticamente significativa con los estadios clínicos. El análisis múltiple realizado desprende que el único grupo que es estadísticamente diferente del resto es el estadio C con un número medio de linfocitos CD8 de 448 reflejando una constancia en el número de linfocitos CD8 totales hasta estadios finales.

Estos resultados confirmarían los cambios de planteamiento que siguen las corrientes científicas internacionales^{110,486-489} que propugnan la importancia de los linfocitos CD8 como condicionantes de la evolución clínica de los pacientes infectados por el VIH. La correlación de los mismos con el índice radiológico manejado en nuestra serie le confiere un valor pronóstico añadido al que ya ha sido objetivado analizando su relación con la clínica general en nuestra serie.

En 1987 se hablaba²¹⁰ de que frente al valor predictivo de los linfocitos CD4 totales, la incidencia de SIDA no estaba significativamente relacionada con el número total de CD8 ni había relación entre las cantidades de CD8 y los subgrupos de SIDA; los homosexuales infectados con el VIH tenían un alto riesgo de desarrollar SIDA y esto podía predecirse por sus cantidades de CD4.

Tras esos planteamientos iniciales y con la perspectiva que confieren casi diez años de conocimientos, investigación y experiencia acumulada, los planteamientos han cambiado.

El estudio realizado por Lauder⁴⁸⁹ describe el aumento de células de fenotipo supresor/citotóxico en el interior de los centros germinales y de CD4 en las áreas interfoliculares. La reducción progresiva de CD4 se hace evidente en la atrofia folicular y deplección linfoide que muestran los nódulos; la mayoría de los linfocitos serán CD8. Estos apuntes, coinciden con nuestra conclusión de que los CD8 se correlacionan significativamente con nuestros parámetros radiológicos y con la persistencia de sus valores hasta estadios avanzados de la enfermedad.

En la X Conferencia Internacional sobre SIDA celebrada en 1994 en Yokohama⁴⁹⁰, Fauci pasó revista a los factores del huésped relacionados con la inmunopatogenia, destacando el problema de la disregulación de la expresión de citoquinas y aportando los recientes resultados de su grupo que han estudiado las citoquinas producidas directamente en el ganglio linfático mediante la determinación de los correspondientes ARNm. Han observado un aumento de expresión de una serie de ellas en el paciente infectado, pero no encuentran el cambio previamente descrito hacia la subpoblación TH2 (patrón de respuesta tipo 2) y curiosamente la mayor parte de las citoquinas producidas lo fueron por células distintas a las CD4. Así, los CD8 y otras células producían el interferón gamma y células diferentes a las T, la

interleuquina 10. El grupo de Fauci ha usado tiempos de estimulación considerablemente más cortos y se han concentrado en un período avanzado de la infección, el de la caída de los CD4.

Hoy se sabe que los linfocitos CD8 no son una clase uniforme de células cuya función esencial es la lisis de células infectadas o alteradas, restringidas a MHC de clase I y la producción de interferón gamma y factor de necrosis tumoral. Cuando los CD8 se activan en presencia de interleuquina 4 pierden las funciones citotóxicas, dejan de producir interferón gamma, desarrollan la capacidad de producir citoquinas TH2 (IL-4, IL-5 e IL-10) e inducen la síntesis de inmunoglobulinas por las células B. La reciente observación de que la progresión a la enfermedad en el SIDA está ligada a la pérdida de la actividad citotóxica de las células T CD8 y la subsiguiente aparición de actividad efectora tipo TH2 puede ser un ejemplo importante de la capacidad de las células T CD8 para activar células efectoras^{110,485}.

David Ho⁴⁹⁰ revisó el reciente conocimiento sobre la patogenia con especial referencia a los sujetos infectados "largo tiempo no progresores" (LTNP). Tras la infección primaria se establece una viremia del orden de 1.000 a 10.000 partículas infecciosas por ml. que en tres meses decae en correspondencia con la subida de CTL específicos sin que la actividad en anticuerpos neutralizantes sea significativa, la cual aparece retrasada. En los progresores rápidos se detecta un aumento de la carga vírica siendo aproximadamente un 50% de las cepas de tipo sincitial. Las cepas no sincitiales aumentan su tasa de replicación y pasan a sincitiales. En cuanto a los LTNP, los define como personas infectadas hace doce años o más, sin síntomas y con cifras de CD4 normales o estables. Suponen de un 5% a un 10% de las personas en seguimiento. De diez individuos en seguimiento pudieron aislar el virus directamente sólo en tres y en uno más, mediante la depleción de CD8 ya que la carga vírica es aproximadamente dos logaritmos más baja que en los progresores. Ante esta disminución de la replicación vírica se puede preguntar: ¿cómo se controla el virus?.

Existen distintas respuestas posibles: 1- una resistencia intrínseca de los CD4; 2- una respuesta inmune particularmente potente ó 3- la existencia de virus atenuados.

La primera posibilidad la descarta poniendo células mononucleares de sangre periférica del paciente con el virus y observando que éste crece mal, pero al quitar los CD8 y enriquecer en CD4, el virus crece con normalidad. La cantidad de CD8 necesaria para suprimir la

replicación vírica varía de menos de 300 a 40.000 por lo que cabría preguntarse qué factores influyen en esta acción antivírica tan marcada, fenómeno hoy por hoy sin explicación.

En cuanto a la respuesta inmune se observa una marcada actividad en CD8 que serían , al menos en parte, responsables de la restricción en la replicación vírica y por otra parte se observa una tasa alta de anticuerpos neutralizantes con títulos de 1:32, 1:64 y mayores. Todo ello aboga por la existencia de una potente respuesta inmune, tanto humoral como celular.

La posible existencia de cepas atenuadas la analiza mediante la carga vírica, la cual es baja. Esto podría hacer pensar en una posible atenuación por lo que caracterizan en detalle las secuencias de "nef" de los virus procedentes de diez pacientes, buscando posibles diferencias en este gen ya descrito que pudiera desempeñar un papel en la atenuación, no habiendo encontrado ninguna evidencia de "nef" defectivos ni diferencias distinguibles. Así concluye que:

-Los LNTP tienen características virológicas e inmunológicas que sugieren que no son simplemente un extremo de una curva normal de distribución.

-El virus está controlado, posiblemente en parte, debido a una fuerte respuesta en CD8 inhibidora del virus y a una potente respuesta en anticuerpos neutralizantes, lo que indica una exposición continuada del sistema inmune a antígenos víricos in vivo.

-La baja viremia podría ser debida también a infección por cepas atenuadas del VIH-1, aunque en sus estudios no han encontrado evidencia de que existan defectos en el gen "nef" que expliquen la atención vírica.

Jay Levy^{110,490} pasó revista a los mecanismos patogénicos, haciendo especial hincapié en la respuesta de CD8 y su efecto antivírico que no destruye los CD4 sino que ejerce su acción a través de un factor soluble "factor celular antivírico" (CAF) cuya expresión se correlaciona con el estadio clínico: asintomático, CRS o SIDA. Así en los LNTP no se aísla virus en la mayoría de los casos a menos que se eliminen los CD8 del cultivo. La respuesta antivírica de los CD8 se aumenta por las citoquinas tipo TH-1 (por ejemplo IL-2) y se inhibe por las de tipo TH-2 (por ejemplo IL-10). La reducción producida por las citoquinas TH-2 puede invertirse por las TH-1. La actividad antivírica puede demostrarse en sangre y en el ganglio linfático de los individuos asintomáticos, ejerciéndose a través del CAF que es capaz

de parar la transcripción vía la LTR vírica. Recientemente han desarrollado un modelo para evaluar esta vía patogénica, en el babón infectado con VIH-2; en él han podido demostrar viremia, la respuesta antivírica de las células CD8 y condiciones patológicas tales como lisis linfoide, neumonía intestinal linfocítica y fibromatosis. Estas observaciones pueden conducir a nuevas vías para asegurar una larga supervivencia en todos los individuos infectados

El reciente estudio de Rabin y colaboradores⁴⁸⁵ refiere cómo las células T CD8 se dividen en subpoblaciones vírgenes y de memoria según la función y el fenotipo. En los niños VIH negativos, la subpoblación virgen está presente en frecuencias altas, mientras que las células de memoria están virtualmente ausentes. Los estudios anteriores han demostrado que el número global de células T CD8 no disminuye en los niños infectados por el VIH. En estos estudios se ha utilizado la citometría de flujos de multiparámetros para distinguir las células vírgenes de las de memoria; se vio que la subpoblación de células vírgenes disminuye notablemente en los individuos infectados y que hay un aumento recíproco de las células de memoria, de tal forma que los recuentos de células T CD8 totales permanecen sin cambios. Además se demuestra que en los niños infectados por el VIH existe una correlación entre los recuentos de células T CD8 vírgenes y los de las células T CD8 totales; la pérdida correlativa de las primeras sugiere que la pérdida de células T CD8 vírgenes durante la infección por el VIH puede contribuir a los defectos en la inmunidad mediada por células, la cual empeora progresivamente a medida que progresa la enfermedad por el VIH y disminuyen los recuentos de CD4. Se demuestra que las células T CD8 vírgenes disminuyen de forma significativa en las personas infectadas, así como aumentan las células de memoria, cuya respuesta es predominantemente de producción de citoquinas más que de proliferación. La pérdida de las células vírgenes en las personas infectadas por el VIH podría deberse a la infección temprana en el timo de células progenitoras de doble positividad (CD4, CD8). Otra posibilidad sería que la pérdida se debiera a complicaciones secundarias del VIH, comunes a todas las infecciones crónicas o estados inflamatorios. Los niños y también los adultos con cifras bajas de CD4 son más susceptibles a infecciones oportunistas tales como *P. carinii* y *M. avium intracellulare*. Esta deficiencia se ha atribuido a la pérdida de CD4, sin embargo, los resultados que presentan los autores muestran que los valores de CD8 vírgenes se correlacionan con los de CD4, por lo

que la inmunodeficiencia en la enfermedad por el VIH podría ser mediada tanto por niveles bajos de CD4 ó de CD8 vírgenes, o lo que es más probable, por la combinación de ambos mecanismos, posiblemente junto con otros factores.

En conclusión, los autores demuestran tanto en niños, como en adultos, una pérdida clara de CD8 vírgenes y un aumento en las de memoria, junto con la pérdida de CD4. Todo ello podría contribuir a una mayor susceptibilidad a la infección y a la pérdida de la inmunidad celular que se observa en las personas infectadas. Por otra parte, dada la importancia de las células T vírgenes para la producción de nuevas respuestas inmunes, los autores sugieren que los contajes de células vírgenes podrían ser un buen marcador para estratificar los ensayos clínicos de vacunación terapéutica y de las terapéuticas inmunomoduladoras.

Cuando nos planteamos explicar la diferente evolución de nuestros niños infectados en función del tiempo, tanto en la clínica como en los parámetros radiológicos contemplados, y encontrar una posible justificación a los resultados evolutivos obtenidos y al valor pronóstico deducible de nuestras conclusiones, debemos atribuir a condicionantes virales y/o inmunológicos, como han deducido de sus estudios otros autores^{490,491}, la causa de la variabilidad obtenida en nuestra muestra radiológica, que no es sino una extrapolación (por las correlaciones encontradas) de la evolución clínica de estos niños.

Al valorar los factores virales, se sabe, como ya se ha explicado que los niños con peor pronóstico o evolución a SIDA tendrán una mayor carga viral (número de copias RNA/ml)⁴⁸⁹ y un predominio de cepas virales con fenotipo sincitial^{81,82} y cinética de replicación rápida/alta sobre las demás; se trataría de "*quasiespecies*" virales, donde la predominancia de unas u otras condicionaría entre otros factores la evolución clínica de la infección en cada niño¹¹⁰. Puede ocurrir que el tropismo del virus sea monocitotrópico o mixto (monolinfocitotrópico) que tiene peor pronóstico que los linfotrópicos¹¹⁰.

El hecho de que un niño durante un tiempo determinado tenga una buena evolución vendría condicionado por la predominancia de cepas con rasgos favorables, y sí en un momento determinado evoluciona hacia estadios de peor pronóstico sería por aumento y proliferación de las cepas, en teoría coexistentes en dicho individuo, que alcanzan el predominio sobre las no sincitiales, de replicación lenta/baja y con baja carga viral. Este

planteamiento explicaría que la curva que describen los índices A/N en el tiempo de aquellos pacientes en los que se dispone de diferentes estudios radiológicos presente aproximadamente el mismo trazado, pero que la edad de caída (inflexión de la curva) varíe de unos a otros. Se ha visto, aunque todavía permanece en fase experimental, que las madres de niños con mala evolución inicial (grupo de peor pronóstico en los primeros tres años de vida) presentaban cepas de mala evolución y monocitotrópicas aunque dichos factores no condicionaran en sí una variación en las tasas de transmisión materno-fetal⁴⁹².

En cuanto a los factores dependientes de la respuesta inmune, habría que pensar en el papel de la respuesta celular y en el recuento de las células de defensa donde juegan un papel destacado las células CD8 actualmente vinculadas con preferencia sobre las demás⁴⁸⁵ a la evolución clínica de los pacientes infectados y con los que se ha visto relacionado nuestro índice radiológico.

En lo referente a la respuesta celular, parece que las células T^{493,494} presentan dos patrones de respuesta: el tipo 1 vinculado a la interleucina 2 y al factor gamma; y el patrón de respuesta tipo 2, asociado a las interleucinas 4 y 10 producidas por las células T. La presencia de un equilibrio entre ambos tipos de respuesta, o la predominancia del patrón tipo 1 marcaría un buen pronóstico; la respuesta tipo 2 predominante sería un factor de mal pronóstico.

La presencia de un tipo u otro de respuesta y la posible combinación con la pérdida de CD4 y CD8 vírgenes, asociada a un aumento en las células CD8 de memoria⁴⁸⁵ podría justificar además de la evolución clínica, una hipertrofia adenoidea o en su caso una atrofia de la masa linfoide. Que determinados niños con cierto grado de atrofia confirmen a corto plazo un deterioro clínico o inmunológico en una analítica inmediata posterior, haría intuir una anticipación a esa evolución clínico-inmunológica de la masa nasofaríngea, por lo que podríamos pensar en la correlación masa adenoidea-respuesta inmunológica y posteriormente repercusión clínica.

Nos hace pensar en el argumento previo el hecho de que en el caso de la niña intervenida, la cepa viral de sangre periférica sea no sincitial, con replicación lenta/baja y que la cepa viral predominante aislada en el tejido adenoideo fuera sincitial y la cinética de replicación rápida/alta. El estadio A favorable y la edad de la niña (7 años) la sitúa en un lugar de buen pronóstico, confirmado por el estudio de la cepa en sangre periférica. Que no sea igual en el

tejido adenoideo nos hace especular con el hecho de que el almacenamiento viral en este tejido linfoide y su replicación en el mismo, determine la mutación a cepas patógenas que son las que en un momento determinado comenzarían a salir a sangre periférica y condicionar un cambio evolutivo. El tiempo que tarde en ello dependerá del equilibrio que se establezca con su sistema de defensa que retenga al virus en dichos órganos. De esta manera se integran los resultados de nuestro estudio con los argumentos y trabajos científicos más recientes.

El hecho de que niños serorrevertidos tengan una hipertrofia adenoidea marcada, nos hace especular con la posibilidad de un contacto de esta población, bien directo o indirecto, con el virus: lo que parece claro es que hay algún tipo de estimulación inmunológica que justifique esta respuesta. Se intuye, aunque todavía está en fase de experimentación, que al contrastar factores serológicos extraídos de niños infectados, de niños serorrevertidos hijos de madres infectadas y de población no relacionada con factores de riesgo para el VIH, en este último grupo no hay ningún tipo de respuesta, en el de niños infectados hay una proliferación viral, y en el de niños serorrevertidos hay una respuesta activa contra los factores virales. Ese teórico factor condicionaría un estímulo inmunológico que podría justificar la hipertrofia de la población serorrevertida y de los niños infectados con una buena respuesta a la infección evitando el desarrollo de la enfermedad. Cuando en éste último grupo falla ese estímulo y por tanto esa respuesta, se conduciría progresivamente a una situación de fracaso inmunológico que hemos objetivado en nuestro estudio como una disminución y atrofia del tejido linfoide.

Ya vemos cómo se está avanzando en el conocimiento del comportamiento viral y de los sistemas de defensa, pero aún es relativamente poco lo que conocemos sobre cómo el VIH ejerce su efecto patogénico progresando desde una situación de infección asintomática hasta una situación de inmunosupresión y SIDA, de cómo factores que pueden activar el sistema inmune pueden también activar la expresión del VIH en estas células. El hecho de que la invasión viral de los CD4 suponga un deplecionamiento de los mismos, mientras que no ocurra lo mismo con los monocitos y macrófagos infectados hace pensar que puedan funcionar como reservorios virales en varios órganos del cuerpo^{87,98} y servir de transmisor del virus hacia otros sistemas y líneas celulares. Se han detectado, como comentamos en los planteamientos iniciales de nuestro estudio, altos niveles del VIH en los órganos linfoides de individuos infectados^{81,99}; los niveles de expresión viral en el tejido linfoide son

significativamente mayores que los observados en sangre periférica en todos los estadios de la infección. La mayoría de los VIH en tejido linfoide no se encuentran dentro de los linfocitos infectados, sino atrapados extracelularmente en el entramado de células foliculares dendríticas^{82,83,495}. Considerando que la infección de los linfocitos T CD4 puede ocurrir también en los tejidos linfoides, son estos órganos linfoides los principales reservorios virales del virus en el organismo⁹⁷. Poco se sabe sobre el mecanismo que desencadena in vivo los aumentos de expresión viral; a raíz de los mecanismos de activación de la replicación celular empleados in vitro (mitógenos, antígenos, virus heterólogos y citocinas) que traducen un aumento de la transcripción viral, se sugiere que la activación de los CD4 por diversos factores puede ser la llave de inducción de la expresión viral en el huésped infectado. Como hemos objetivado en nuestra paciente, ya se había demostrado en los órganos linfoides mediante hibridación in situ y PCR⁸¹ y han demostrado mayores concentraciones de mRNA regulador y estructural en otros órganos linfoides (nódulos linfoides, adenoides y amígdalas) que en su sangre periférica. En los estadios iniciales sólo unas pocas células aisladas se han encontrado infectadas con el VIH predominantemente linfocitos CD4 y raramente células dendríticas foliculares tanto dentro como fuera de los centros germinales⁴⁹⁵. En los estadios avanzados no se detectan las partículas virales libres en los órganos linfoides y sólo se detectan en las células^{83,84,486,496}. La progresión de la enfermedad está temporalmente asociada con la degeneración del entramado de células dendríticas y la capacidad de los órganos linfoides para atrapar las partículas virales, lo que contribuye a incrementar la viremia^{486,496} reflejando, al menos en parte, la recirculación de partículas del VIH removidas del atrapamiento linfoide⁸². La dicotomía entre la ausencia del VIH en sangre periférica y su presencia en los órganos linfoides está probablemente relacionada con las alteraciones histopatológicas, como son la hiperplasia folicular y la expansión del entramado de células dendríticas foliculares⁴⁹⁵⁻⁴⁹⁷ lo que puede alterar la cinética circulatoria de los CD4, incluidos los infectados con el VIH.

Estos planteamientos que nos sirvieron de base para comenzar el estudio seriado de la nasofaringe en nuestra serie pediátrica sirven, desde la perspectiva del trabajo realizado, para confirmar nuestros resultados clínicos y anatomo-inmunológicos.

Tras la profundización en el conocimiento personal sobre la infección por el VIH y del seguimiento de pacientes afectados por la misma quisiera sumarme a los comentarios recientes de autores más doctos que yo en el estudio de esta enfermedad: "Actualmente parece razonable considerar desafortunado el término "SIDA", sustituyéndolo por "enfermedad avanzada por el VIH" y promoviendo una utilización más amplia de los sistemas de estadificación de la infección a efectos de discusiones públicas y científicas. Este cambio ayudará a destacar que la progresión hacia la morbilidad y la mortalidad no comienza cuando surgen infecciones oportunistas graves o el síndrome devastador, sino en el momento de establecerse la infección; debe reforzarse el mensaje público de que la prevención del SIDA comienza con la prevención de la infección por el VIH. Durante el próximo siglo el mundo seguirá viviendo con el VIH, sin embargo, nuestra incapacidad para erradicar la infección no excluye que consigamos sustanciales progresos sobre su control. Actualmente disponemos de suficiente información para prevenir millones de nuevas infecciones y muertes. Durante la segunda década de esta epidemia tal vez podamos decir que hemos encontrado nuestro rumbo"⁴⁹⁸.

VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Partiendo de los resultados obtenidos, comentados previamente en este trabajo, y en relación con los objetivos que nos habíamos marcado, se exponen las siguientes conclusiones:

1. La incidencia de manifestaciones otorrinolaringológicas en los niños infectados por VIH de nuestra serie se cifra en un 96,67%.

2. Se ha detectado la presencia del VIH en el tejido linfoide nasofaríngeo:

Este hecho confirmaría el papel de reservorio viral del tejido linfoide nasofaríngeo y justifica el estudio del papel desempeñado por la masa adenoidea en el curso evolutivo de la infección por el VIH en la población pediátrica.

3. Se establece la validez del índice A/N de Fujioka para valorar en un estudio radiológico lateral de cráneo la masa adenoidea nasofaríngea:

Ha demostrado ser estadísticamente significativa la valoración del índice A/N en el grupo control en relación a los siguientes parámetros: distribución por edades, grado de obstrucción respiratoria de vías altas y valoración subjetiva de la obstrucción de la imagen radiográfica.

4. Es significativa la diferencia de valores medios en el índice A/N de Fujioka valorado mediante radiología lateral de cráneo en el grupo de pacientes infectados, en el de niños serorrevertidos y en el grupo control:

El valor medio del índice A/N es de 0,53 en el grupo control de niños sanos no relacionados con factores de riesgo para el VIH; se cifra en 0,634 el valor medio del cociente A/N del grupo de niños serorrevertidos y en 0,474 el valor global de los pacientes infectados.

5. El estudio pormenorizado de los valores medios del índice de Fujioka en cada uno de los estadios clínicos que presentan los pacientes pediátricos infectados, según los CDC de 1994, resulta estadísticamente significativo:

Tanto el grupo de niños serorrevertidos como los pertenecientes a los estadios A1, A2, B1 y B2 se diferencian significativamente del bloque de infectados en estadios B3 y C, que presentan unos valores medios de A/N de 0,357 y 0,19 respectivamente, a su vez con diferencias significativas entre los mismos.

Los valores medios de los estadios de mejor pronóstico varían entre el 0,674 de A1 y el 0,603 de B2, que son los únicos que confirman su diferencia estadísticamente; los valores de A1 y de B1 (0,66) se mantienen en una media superior a la de A2 (0,619) y B2 (0,603), traduciendo la dependencia de esas diferencias de los valores analíticos más que de la clasificación clínica.

Esta asociación de los estadios clínicos con el índice A/N es independiente de la edad de los pacientes.

6. Las correlaciones del índice A/N con los linfocitos CD4 y CD8 totales fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

7. La variabilidad del índice A/N siempre se establece en función de los linfocitos T CD8 con independencia de las demás variables analizadas.

Se objetiva una constancia en el número de linfocitos CD8 totales hasta estadios finales de la enfermedad.

8. Es posible obtener un valor de A/N que sirva como factor pronóstico en la evolución clínica de los pacientes infectados que discrimine los estadios clínicos A1, A2, B1 y B2 de los estadios clínicos de mal pronóstico, B3 y C, a medio y corto plazo:

Con un índice A/N igual a 0,43 se obtiene una sensibilidad del 95%, una especificidad del 94% y un VPP del 93%.

9. Se valora la utilidad diagnóstica del índice A/N en la transmisión vertical del VIH:

Un índice A/N de 0,52 en una radiografía lateral de cráneo realizada al año de edad presenta una sensibilidad del 86%, una especificidad del 91% y un VPP del 60%.

10. La valoración subjetiva del grado de atrofia, normalidad o hipertrofia de las imágenes radiográficas presentaba una correlación significativa con los valores medios de A/N ($p=0,0001$) en el grupo de pacientes infectados.

Esta relación, que ya se confirmó en el grupo control, permite junto con la observación de la **morfología del borde libre** de los tejidos blandos nasofaríngeos, un **seguimiento práctico** de las imágenes radiológicas sin depender de la medición exacta de los parámetros radiológicos contemplados.

11. El índice nutricional condiciona variaciones significativas en el valor medio del índice A/N en los casos de malnutrición severa.

Controlando estadísticamente la posible influencia que pudiera ejercer esta variable sobre el índice A/N, éste sigue manteniendo su asociación significativa con el estadio clínico.

12. El valor del índice A/N se relaciona de forma estadísticamente significativa con la exploración otorrinolaringológica de los niños infectados por el VIH en cuanto que esas manifestaciones clínicas traduzcan un estado de linfoproliferación o atrofia del tejido linfoide cérvicocraneal, y en asociación, según los estadios, con el estado de inmunosupresión.

13. Los niños serorrevertidos presentan una hipertrofia adenoidea y de amígdalas palatinas marcada y constante en la serie desde edades tempranas. Esta hipertrofia condiciona y se asocia con las manifestaciones clínicas otorrinolaringológicas de esta serie de forma estadísticamente significativa.

14. Se presenta asociación significativa de los valores medios del índice A/N y la patología obstructiva de vías altas ($p=0,0001$), tanto en los niños infectados como en los serorrevertidos.

Con la misma significación estadística se diferencia el valor medio de A/N en aquellos niños con ronquido nocturno (0,647) frente a aquellos que no lo presentan (0,409).

15. Existe un paralelismo entre el valor medio del índice A/N y el tamaño amigdalario en los pacientes infectados ($p=0,0001$), con unos valores medios más extremos que los observados en la serie control.

El valor medio del grupo con amígdalas engastadas es de 0,276; el de amígdalas de tamaño normal de 0,485; el grupo de amígdalas hipertrofiadas y contactantes presenta unos valores medios de 0,629 y 0,739 respectivamente.

También se objetivó variación significativa del índice en función de la exploración de la pared faríngea posterior.

16. El valor del índice A/N se relaciona de forma estadísticamente significativa con las manifestaciones rinológicas de los pacientes infectados:

Presenta diferentes valores medios en los casos de mucosa atrófica-costrosa (0,241-0,152) frente a mucosa normal (0,557) y congestiva-edematosa (0,563-0,594); en función de la presencia de exudado nasal, los índices medios varían según sea mucoso (0,529), seroso (0,609), purulento (0,455) o esté ausente (0,376).

17. El índice A/N se asocia significativamente a la palpación de adenopatías cervicales en los niños infectados ($p=0,0001$).

El valor medio del grupo con presencia adenopática se cifra en 0,568 y el de ausencia de adenopatías palpables de 0,32. Se mantiene la misma significación estadística entre el tamaño de las adenopatías y el valor del índice A/N.

18. Un 30% de la serie de niños infectados presentaban hipertrofia parotídea; un 88.9% de los mismos coincide con cuadro linfoproliferativo (distribuidos en los estadios A1, A2, B1, B2). Los episodios de parotiditis se presentan en un 26,67% del total.

Hay relación significativa del índice A/N con las manifestaciones clínicas de crecimiento e hipertrofia parotídeas:

El valor medio del índice en los casos de crecimiento parotídeo fue de 0,67 frente a 0,425 en los que no se constató este aumento ($p=0,0001$).

En los casos con clínica de parotiditis intercurrente el valor medio fue de 0,674 vs 0,453 en los que no se presentó este dato clínico ($p < 0,01$).

19. La patología sinusal, a pesar de tener una frecuencia aumentada respecto de la población control no infectada (60,78% vs 28,23%), no presenta asociación significativa en función de los estadios clínicos.

En la población de niños serorrevertidos, la afectación sinusal asciende a un 36,37%, si bien, sólo un 25% de estos casos presenta opacidad radiológica completa.

No se objetivan diferencias significativas entre el valor medio del índice A/N en función de la patología sinusal. En el grupo control esta asociación si resultó significativa ($p=0,0439$).

20. La patología ótica en los niños infectados por el VIH presenta una relación significativa con el factor obstructivo tubárico en los estadios iniciales y de mejor pronóstico (A1, A2, B1, B2) y con su inmunosupresión en los estadios avanzados donde predominan las otitis medias crónicas supuradas, con independencia de la edad:

La afectación de oído medio con o sin efusión se cifra en nuestra serie en un 39,16%. Valorado globalmente se eleva el porcentaje al 57,14% si se consideran los niños menores de seis años, y se reduce al 28,94% cuando es el grupo de edad mayor o igual a 6 años el que es analizado.

Los casos de hipoacusia neurosensorial (5%) se corresponde con pacientes en estadio C y con desarrollo de neurosida.

Hay asociación estadísticamente significativa entre el índice A/N y la patología ótica ($p=0,0001$):

Se registran valores medios de A/N elevados en el caso de otitis seromucosa y retracción timpánica (0,64 - 0,683) frente a los valores de los casos con otitis media supurada que coincidieron con cuadros crónicos (0,232). En el caso de otoscopia normal fue de 0,42 y en los casos de otitis media aguda no supurada de 0,467. Estas variaciones se confirmaron en las exploraciones complementarias (impedanciometría, audiometría, PEAT).

La patología ótica en los niños serorrevertidos viene condicionada por una marcada hipertrofia nasofaríngea:

En la población de niños serorrevertidos un 45,85% presenta afectación ventilatoria del oído medio. Las pruebas auditivas realizadas confirman estos altos porcentajes (69,35% en la impedanciometría, 57,14% en los oídos valorados audiométricamente, y un 55% en los oídos valorados mediante PEAT) traduciendo una patología relacionable con un factor obstructivo tubárico por hipertrofia linfoide nasofaríngea.

VII. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Oleske J, Minnefor A, Cooper R, Thomas K, de la Cruz A, Ahdieh H, Guerrero I, Joshi VV, Deposito F: Immune deficiency syndrome in children. JAMA 1983; 249: 2345-2349.
- 2.- Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A: Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. N Engl J Med 1981; 305: 1425-1431.
- 3.- Delgado A: Manual S.I.D.A. Guía práctica para el Médico General. 2ª ed. Bilbao: Imprenta Boan S.A., 1993.
- 4.- Delgado A: Infección VIH en Pediatría. Madrid: Bristol-Myers SAE, 1993.
- 5.- Piot P, Plummer FA, Mhalu FS, Lamboray JL, Chin J, Mann JM: AIDS: An international perspective. Science 1988; 239: 573-579.
- 6.- Costa JR, Damiano A, Rubio R: La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. Barcelona: Cartonplex S.A., 1991.
- 7.- Rogers MF: AIDS in children: a review of the clinical, epidemiologic and public health aspect. Pediatr Infect Dis 1985; 4: 230-236.
- 8.- Mann JM, Chin J: AIDS: a global perspective. N Engl J Med 1988; 319: 302-303.
- 9.- Curran JW, Jaffe HW, Hardy AM, Morgan WM, Selik RM, Dondero TJ: Epidemiology of HIV infection and AIDS in the United States. Science 1988; 239: 610-616.
- 10.- Piot P, Caraël M: Epidemiological and sociological aspect of HIV-infection in developing countries. Br Med Bull 1988; 44: 68-88.
- 11.- Consejería de Sanidad y Servicios Sociales: Registro Nacional de SIDA: Situación a 30 de Septiembre de 1995. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid, 1995; 4 (11): 3-18.
- 12.- Castilla J, Zunzunegui MV, García E: Predicción de la incidencia mínima de SIDA en España para el periodo 1992-1995. Gac Sanit 1993; 7: 105-109.
- 13.- Friedland GH, Klein RS: Transmission of the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1987; 317: 1125-1135.

- 14.- Siegal FP, López C, Hammer GS, Brown AE, Kornfeld SJ, Gold J, Hassett J, Hirschman SZ, Cunningham-Rundles C, Adelsberg BR, Parham DM, Siegal M, Cunningham-Rundles S, Armstrong D: Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simple lesions. *N Engl J Med* 1981; 305: 1439-1444.
- 15.- Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Vande Stouwe RA, Holzman RS, Wormser G, Brettman L, Lange M, Murray HW, Cunningham-Rundles S: An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia. Initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981; 305: 1431-1438.
- 16.- Rubinstein A: Acquired immunodeficiency syndrome in infants. *Am J Dis Child* 1983; 137: 825-827.
- 17.- Polk BF, Fox R, Brookmeyer R, Kanchanaraksa S, Kaslow R, Visscher B, Rinaldo C, Phair J: Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N Engl J Med* 1987; 316: 61-66.
- 18.- Greenhouse P: Female-to-female transmission of HIV. *Lancet* 1987; 1: 401-402.
- 19.- Harris C, Butkus Small C, Klein RS, Friedland GH, Moll B, Emeson EE, Spigland I, Steigbigel NH: Immunodeficiency in female sexual partners of men with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1983; 308: 1181-1184.
- 20.- Hein K: Adolescent acquired immunodeficiency syndrome. A paradigm for training in early intervention and care. *AJDC* 1990; 144: 46-48.
- 21.- Holmes KK: Variaciones en la epidemiología de la transmisión del VIH. *Hospital Practice (ed esp)* 1992; 7: 43-55.
- 22.- Pérez Alvarez L, Gurbindo D, Varela JM, Hernandez Sampelayo MT, Casado C, Contreras G, García Sainz A, De Andrés R, Najera R: Transmisión heterosexual como posible marcador de evolución en la transmisión vertical del VIH. *Parámetros epidemiológicos, virológicos y clínicos. Pub Of SEISIDA* 1992; 3: 148.
- 23.- Lindegren ML, Hanson C, Miller K, Byers RH, Onorato I: Epidemiology of human immunodeficiency virus infection in adolescents, United States. *Pediatr Infect Dis J*, 1994; 13: 525-535.

- 24.- Zunzunegui V, Casabona J, Laguna J, Tori J, Ortiz C, Alameda J, Gonzalez Lahoz J, y colaboradores de los centros asistenciales:** Factores de riesgo para la transmisión heterosexual del VIH de varón a mujer: un estudio multicéntrico español. *Med Clin* 1992; 98: 721-725.
- 25.- Berkelman RL, Heyward WL, Stehr-Green JK, Curran JW:** Epidemiology of human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989; 86: 761-770.
- 26.- Guinan ME, Hardy A:** Epidemiology of AIDS in women in the United States. *JAMA* 1987; 257: 2039-2042.
- 27.- Omeñaca F, García Rodríguez MC, Martínez Zapico R, De José MI:** Infección por el VIH en el recién nacido. *SIDA* 1993; 22:100-101.
- 28.- Ward JW, Deppe DA, Samson S, Perkins H, Holland P, Fernando L, Feorino PM, Thompson P, Kleinman S, Allen JR:** Risk of human immunodeficiency virus infection from blood donors who later developed the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 106: 61-62.
- 29.- Peterman TA, Jaffe HW, Feorino PM, Getchell JP, Warfield DT, Haverkos HW, Stoneburner RL, Curran JW:** Transfusion-associated acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *JAMA* 1985; 254: 2913-2917.
- 30.- Ward JW, Holmberg SD, Allen JR, Cohn DL, Critchley SE, Kleinman SH, Lenes BA, Ravenholt O, Davis JR, Quinn MG, Jaffe HW:** Transmission of human immunodeficiency virus (HIV) by blood transfusions screened as negative for HIV antibody. *N Engl J Med* 1988; 318: 473-478.
- 31.- Zuck TF:** Transfusion-transmitted AIDS reassessed. *N Engl J Med* 1988; 318: 511-512.
- 32.- Allain JP. AIDS-Hemophilia French Study Group:** Natural history of primary infection with LAV in multitransfused patients. *Blood* 1986; 68:89-94.
- 33.- Curran JW, Lawrence DN, Jaffe H, Kaplan JE, Zyla LD, Chamberland M, Weinstein R, Lui KJ, Schonberger LB, Spira TJ, Alexander WJ, Swinger G, Ammann A, Solomon S, Auerbach D, Mildvan D, Stoneburner R, Jason JM, Haverkos HW, Evatt BL:** Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusions. *N Engl J Med* 1984; 310: 69-75.

- 34.- AIDS-Hemophilia French Study Group:** Natural history of primary infection with LAV in multitransfused patients. *Blood* 1986; 68: 89-94.
- 35.- Hilgartner M:** AIDS and hemophilia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1153-1154.
- 36.- Prompt CA, Reis MM, Grillo FM, Kopstein J, Kraemer E, Manfro RC, Maia MH, Comiran JB:** Transmission of AIDS virus at renal transplantation. *Lancet* 1985; II: 672.
- 37.- Bujía J, Wilmes E, Gürtler L:** Análisis de las posibilidades de transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana usando injertos de cartílago. *Acta Otorrinolaring Esp* 1995; 46: 75-81.
- 38.- Mascola L, Guinan ME:** Screening to reduce transmission of sexually transmitted diseases in semen used for artificial insemination. *N Engl J Med* 1986; 314: 1354-1359.
- 39.- Cowan MJ, Hellmann D, Chudwin D, Wara DW, Chang RS, Ammann AJ:** Maternal transmission of acquired immune deficiency syndrome. *Pediatrics* 1984; 73: 382-386.
- 40.- Vilmer E, Fischer A, Griscelli C, Barre-Sinoussi F, Vie V, Chermann JC, Montagnier L, Rouzioux C, Brun-Vezinet W:** Possible transmission of a human lymphotropic retrovirus (LAV) from mother to infant with AIDS. *Lancet* 1984; 2: 229-230.
- 41.- Minkoff H, Nanda D, Mendez R, Fikrig S:** Pregnancies resulting in infants with acquired immunodeficiency syndrome or AIDS-related complex. *Obstetr Gynecol* 1987; 69: 285-287.
- 42.- Ciraru-Vigneron N, Nguyen R, Brunner C, Barrier J, Wautier JL, Boizard B:** HIV infection among high-risk pregnant women. *Lancet* 1987; 2: 630.
- 43.- Borkowsky W, Krasinski K, Cao Y, Ho D, Pollack H, Moore T, Chen SH, Allen M, Tao PT:** Correlation of perinatal transmission of human immunodeficiency virus tipe 1 with maternal viremia and lymphocyte phenotypes. *J Pediatr* 1994; 125: 345-51.
- 44.- Hernández-Sampelayo, MT:** Historia natural de la infección perinatal por el VIH. Estudio de las manifestaciones clínicas y su valor pronóstico. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma. Madrid, 1991.
- 45.- European Collaborative Study:** Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet* 1991; 338: 253-260.

- 46.- **Blanche S, Mayaux MJ, Rouzioux C, Simon F** (The HIV infection in newborns french collaborative study group): Comparison of vertical human immunodeficiency virus type 2 and human immunodeficiency virus type 1 transmission in the french prospective cohort. *Pediatr Infect Dis J*, 1994; 13: 502-506.
- 47.- **European Collaborative Study**: Factores de riesgo en la transmisión maternofiliar del VIH-1. *Toko-Gin Pract* 1994; 53: 374-382.
- 48.- **European Collaborative Study**: Risk factors for mother to child transmission of HIV-I. *Lancet* 1992; 339: 1007-1012.
- 49.- **Thomas PA, Weedon J, Krasinski K, Abrams E, Shaffer N, Matheson P, Bamji M, Kaul A, Hutson D, Grimm KT, Beatrice ST, Rogers M**, the New York city perinatal HIV transmission collaborative study group: Maternal predictors of perinatal human immunodeficiency virus transmission. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 489-495.
- 50.- **Ziegler JB, Cooper DA, Johnson RO, Gold J**: Postnatal transmission of AIDS-associated retrovirus from mother to infant. *Lancet* 1985; 2: 896-898.
- 51.- **Lepage P, Van de Perre P, Caraël M, Nsengumuremyi F, Nkurunziza J, Butzler JP, Sprecher S**: Postnatal transmission of HIV from mother to child. *Lancet* 1987; 1: 400.
- 52.- **Senturia YD, Ades AE, Peckham CS, Giaquinto C**: Breast-feeding and HIV infection. *Lancet* 1987; 1: 400-401.
- 53.- **Weinbreck P, Loustaud V, Denis F, Vidal B, Mounier M, De Lumley L**: Postnatal transmission of HIV infection. *Lancet* 1988; 1: 482.
- 54.- **Delgado A**: Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en pediatría. Transmisión materno-fetal. Factores de riesgo. *An Esp Ped* 1994; 60: 37-42.
- 55.- **Scott GB, Fischl MA, Klimas N, Fletcher MA, Dickinson GM, Levine RS, Parks WP**: Mothers of infants with the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1985; 253: 363-366.
- 56.- **Mok JQ, Giaquinto C, De Rossi A, Grosch-Wörner I, Ades AE, Peckham CS**: Infants born to HIV seropositive mothers-preliminary findings from a multi-centre European study. *Lancet* 1987;1: 1164-1168.
- 57.- **Delgado A**: El SIDA en el niño. En: Delgado A ed: *Manual S.I.D.A. Aspectos médicos y sociales*. Madrid: IDEPSA., 1987. pp: 41-49.

- 58.- de José Gómez MI, García de Miguel MJ, del Campo M, Vidal López ML, García Hortelano J:** Problemática socio-familiar de los niños infectados por el VIH. *An Esp Ped* 1995; 42: 43-48.
- 59.- Gwinn M, Pappaioanou M, George JR:** Prevalence of HIV infection in child bearing women in the United States- Surveillance using newborn blood samples. *JAMA* 1991; 265: 1704-1708.
- 60.- Coll O, Torne A, De Tejada M:** Temporal trend of HIV infection among pregnant women in Barcelona, in a 7 year period. VIII International Conference on AIDS, July 1992 Abstract PoC 4217 Amsterdam, The Netherlands.
- 61.- Sridama V, Pacini F, Yang SL:** Decreased levels of helper T cells. *N Engl J Med* 1982; 307: 352-356.
- 62.- Church JA, Isaacs H:** Transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome in infants. *J Pediatr* 1984; 105: 731-737.
- 63.- Ammann AJ, Cowan MJ, Wara DW, Weintrub P, Dritz S, goldman H, Perkins HA:** Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products. *Lancet* 1983; : 956-958.
- 64.- Oxtoby MJ:** Perinataly acquired human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:609-619.
- 65.- Falloon J, Eddy J, Weiner L, Pizzo PA:** Human immunodeficiency virus infection in children. *J Pediatr*, 1989; 114: 1-30.
- 66.- Centers for Disease Control:** Update: Acquired immunodeficiency syndrome. United States, 1989. *MMWR* 1990; 39: 81-82.
- 67.- Kawashima H, Bandyopadhyay S, Rutstein R, Plotkin SA:** Excretion of human immunodeficiency type 1 in the throat but not in urine by infected children. *J Pediatr* 1991; 118: 80-82.
- 68.- Levy JA, Greenspan D:** HIV in saliva (letter). *Lancet* 1988; 2: 1248.
- 69.- Rogers MF, White CR, Sanders R:** Lack of transmission of human immunodeficiency virus from infected children to their household contacts. *Pediatrics* 1990; 85: 210-214.

- 70.- Pokrovsky VV, Kuznetsova I, Eramova I:** Transmission of HIV-infection from an infected infant to his mother by breast feeding. VI International Conference on AIDS. June 1990. Abstract th C 48. S Francisco.
- 71.- Vittecoq D, Mettetal JF, Rouzioux C, Bach JF, Bouchon JP:** Acute HIV infection after acupunture treatments. *N Engl J Med* 1989; 320: 250-251.
- 72.- Martin LS, Mc Dougal JS, Losdosdi SL:** Desinfection and inactivation of the human T lymphotropic virus type III/ Lymphadenopathy-Associated Virus. *J Infect Dis* 1985; 152: 400-403.
- 73.- Wormser GP, Rabkin CS, Joline C:** Frequency of nosocomial transmission of HIV infection among health care workers. *N Engl J Med* 1989; 319: 307-308.
- 74.- Lifson AR:** Do alternate modes for transmission of human immunodeficiency virus exist?: a review. *JAMA* 1988; 259: 1353-1356.
- 75.- Vallejo Tiller A, García Saiz A:** Biología de los retrovirus HTLV-I y HTLV-II. *Pub of SEISIDA* 1992; 3: 287-293.
- 76.- Soriano V, Heredia A:** Sexta conferencia internacional sobre retrovirus humanos: HTLV. *Pub of SEISIDA* 1994; 5: 456-461.
- 77.- Greene WC:** The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 308-317.
- 78.- Gallo RC, Montagnier L:** El SIDA en 1988. *Invest y Ciencia* 1988; 147: 10-19.
- 79.- Zurlo JJ:** Human immunodeficiency virus: basic concepts of infection and host response. *Otolaryngol Clin North Am* 1992; 25: 1159-1181.
- 80.- Rosenberg ZF, Fauci AS:** Immunopathogenic mechanisms of HIV infection: cytokine induction of HIV expression. *Immunology Today* 1990; 11: 176-180.
- 81.- Pantaleo G, Graziosi C, Butini L:** Lymphoid organs function as major reservoirs for human immunodeficiency virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 9839-9842.
- 82.- Pantaleo G, Graziosi C, Demarest F, Butini L, Montroni M, Fox CH, Orenstein JM, Kotler DP, Fauci AS:** HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* 1993; 362: 355-358.
- 83.- Pantaleo G, Graziosi C, Fauci SA:** The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 1993; 328: 327-336.

- 84.- Pantaleo G, Menzo S , Vaccarezza M, Graziosi C, Cohen OJ, Demarest JF, Montefiori D, Orenstein JM, Fox C, Schragger LK, Margolick JB, Buchbinder S, Giorgi JV, Fauci AS:** Studies in subjects with long-term nonprogressive human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 209-216.
- 85.- Fauci AS, Macher AM, Longo DL, Lane HC, Rook AH, Masur H, Gelmann EP:** Acquired immunodeficiency syndrome: epidemiologic, clinical, immunologic, and therapeutic considerations. (VIH conference). *Ann Inter Med* 1984; 100: 92-106.
- 86.- Fauci AS, Lane HC:** The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): an update. *Int Archs Allergy appl Immun* 1985; 77: 81-88.
- 87.- Fauci AS:** The human immunodeficiency virus: Infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science* 1988; 239: 617-622.
- 88.- Fauci AS, Schnittman SM, Poli G, Koenig S, Pantaleo G:** Immunopathogenic mechanisms in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Inter Med* 1991; 114: 678-693.
- 89.- Ho DD, Pomerantz RJ, Kaplan JC:** Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1987; 317: 278-286.
- 90.- Seligmann M, Pinching AJ, Rosen FS, Fahey JL, Khativ RM, Klatzmann D, Koenig S, Luo N, Ngu J, Riethmüller G, Spira TJ:** Immunology of human Immunodeficiency Virus Infection and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. An update. *Ann Inter Med* 1987; 107: 234-242.
- 91.- Rosenberg ZF, Fauci AS:** Induction of expression of HIV in latently or chronically infected cells. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1989; 5: 1-6.
- 92.- Schinittman SM, Psallidopoulos MC, Lane HC, Thompson L, Baseler M, Massari F, Fox CH, Salzman NP, Fauci AS:** The reservoir for HIV-1 in human peripheral blood is a T cell that maintains expression of CD4. *Science* 1989; 245: 305-308.
- 93.- Coombs RW, Collier AC, Allain JP, Nikora B, Leuther M, Gjerset GF, Corey L:** Plasma viremia in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 321:1626-1631.
- 94.- Ho DD, Moudgil T, Alam M:** Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. *N Engl J Med* 1989; 321: 1621-1625.

- 95.- Quinnan GV Jr, Masur H, Rook AH, Armstrong G, Frederick WR, Epstein J, Manischewitz JF, Macher AM, Jackson L, Ames J, Smith HA, Parker M, Pearson GR, Parrillo J, Mitchell C, Straus SE:** Herpesvirus infections in acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984; 252: 72-77.
- 96.- Rosenberg ZF, Fauci AS :** Activation of latent HIV infection. *J. NIH Res* 1990; 2: 41-45.
- 97.- Rosemberg ZF, Fauci AS:** Immunopathology and pathogenesis of HIV infection. En: Pizzo PA, Wilfert CM (eds): *Pediatric AIDS. The challenge of HIV infection in infants, children and adolescents.* 2^a ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994; pp: 115-127.
- 98.- Poli G, Pantaleo G, Fauci AS:** Immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1993; 17: S224-229.
- 99.- Graziosi C, Pantaleo G, Demarest JF, Cohen OJ, Vaccarezza M, Butini L, Montroni M, Fauci AS:** HIV-1 infection in the lymphoid organs. *AIDS* 1993; 7 (S2): 53-58.
- 100.- Ioachim HL:** Human Immunodeficiency Virus lymphadenitis. En: Ioachim HL (ed): *Lymph Node Pathology.* Second Edition. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994; 73-82.
- 101.- Ognibene FP, Shelhamer JH:** Kaposi's sarcoma. *Clin Chest Med* 1988; 9: 459-465.
- 102.- Greenberg JE, Fischl MA, Berger JR:** Upper airway obstruction secondary to acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma. *Chest* 1985; 88: 638-640.
- 103.- Helsper J, Formenti S, Levine A:** Initial manifestation of acquired immunodeficiency syndrome in the head and neck region. *Am J Surg* 1986; 152: 403-406.
- 104.- Quinn TC, Kline R, Halsey N:** Early diagnosis of perinatal HIV infection by detection of viral-specific Ig A antibodies. *JAMA* 1991; 266: 3443-3446.
- 105.- Quinn TC, Kline R, Moss MW, Livingston RA, Hutton N:** Acid dissociation of immune complexes improves diagnostic utility of p24 antigen detection in perinatally acquired immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1993; 167: 1193-1196.
- 106.- Grieco MH:** Immunoglobulins and hypersensitivity in human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 1-4.

- 107.- Lane HC, Masur H, Edgar LC, Whalen G, Rook AH, Fauci AS:** Abnormalities of B cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1983; 309: 453-458.
- 108.- Baltimore D, Feinberg MB:** HIV revealed. Toward a natural history of the infection. *N Engl J Med* 1989; 320: 1643-1648.
- 109.- Imagawa DT, Lee MH, Wolinsky SM, Sano K, Morales F, Kawok S, Sninsky JJ, Nishanian PG, Giorgi J, Fahey JL, Dudley J, Visscher BR, Detels R:** Human immunodeficiency virus type 1 infection in homosexual men who remain seronegative for prolonged periods. *N Engl J Med* 1989; 320: 1458-1462.
- 110.- Levy JA:** HIV pathogenesis and long-term survival. *AIDS* 1993; 7: 1401-1410.
- 111.- Levy DS, Church JA, Richards W:** OKT4 epitope deficiency as a cause of reduced "helper" T cells in children at risk for human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1988; 113: 79-82.
- 112.- Joshi VV, Oleske JM, Connor EM:** Morphologic findings in children with acquired immune deficiency syndrome: pathogenesis and clinical implications. *Pediatr Pathol* 1990; 10: 155-165.
- 113.- Joshi VV:** Pathologic findings associated with HIV infection in children. En: Pizzo PA (ed): *Pediatrics AIDS*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991; pp: 113-139.
- 114.- Morrison S, Connor E, Marquis J:** Predictive value of chest x-ray for lymphocytic interstitial pneumonitis (LIP) desquamative interstitial pneumonitis (DIP) in pediatrics patients with AIDS. Washington DC 1987.
- 115.- Rubinstein A, Morecki R, Silverman B, Charytan M, Krieger BZ, Andiman W, Ziprkowski MN, Goldman H:** Pulmonary disease in children with acquired immune deficiency syndrome and AIDS-related complex. *J Pediatr* 1986; 108: 498-503.
- 116.- Rubinstein A:** Pediatric AIDS. *Current Probl Pediatr*, 1986; 16: 365-409.
- 117.- Andiman WA, Eastman R, Martin K, Katz BZ, Rubinstein A, Pitt J, Pahwa S, Miller G:** Opportunistic lymphoproliferations associated with Epstein-Barr viral DNA in infants and children with AIDS. *Lancet* 1985; 2: 1390-1393.
- 118.- Arístegui J, Sobradillo B, Pérez-Legorburu A:** Valoración nutricional de los niños VIH (+). Premio sociedad Vasco-Navarra de Pediatría. Bilbao, 1992.

- 119.- **Joshi VV, Path FRC, Oleske JM, Minnefor AB, Saad S, çklein KM, Singh R, Zabala M, Dadzie C, Simpser M, Rapkin RH:** Pathologic pulmonary findings in children with acquired immunodeficiency syndrome: a study of ten cases. *Human Pathol* 1985; 16: 241-246.
- 120.- **Blanche S, Rouzioux C, Moscato MLG, Veber F, Mayaux MJ, Jacomet C, Tricoire J, Deville A, Vial M, Firtion G, De Crepy A, Douard D, Robin M, Courpotin C, Ciraru-Vigneron N, Le Deist F, Griscelli C, and the HIV Infection in Newborn French Collaborative study Group:** A prospective study of infants born to women seropositive for human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1989; 320: 1643-1648.
- 121.- **Mc Namara JG:** Immunologic abnormalities in infants infected with human immunodeficiency virus. *Seminars in Perinatology* 1989, 13: 35-43.
- 122.- **Tovo PA, de Martino M, Gabiano C, Cappello N, D'Elia R, Loy A, Plebani A, Zuccotti GV, Dallacasa P, Ferraris G, Caselli D, Fundaro C, D'Argenio P, Galli L, Principi N, Stegagno M, Ruga E, Palomba E, and the italian register for HIV infection in children:** Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1-infection. *Lancet* 1992; 339: 1249-1253.
- 123.- **Borkowsky W, Krasinski K, Paul D, Moore T, Bebenroth D, Chandwani S:** Human immunodeficiency virus infections in infants negative for anti-HIV by enzyme-linked immuno assay. *Lancet* 1987; 1: 1168-1171.
- 124.- **Johnson JP, Nair P, Hines SE, Seiden SW, Alger L, Revie DR, O'Neil KN, Hebel R:** Natural history and serologic diagnosis of infants born to human immunodeficiency virus-infected women. *AJDC* 1989; 143: 1147-1153.
- 125.- **Aiuti F, Luzi G, Mezzaroma I, Scano G, Papetti C:** Delayed appearance of HIV infection in children. *Lancet* 1987; 2: 858.
- 126.- **Gurbindo MD, Sampelayo TH, Escudero B, Fernandez-Cruz E, Muñoz-Fernandez MA:** Diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en neonatos y niños. *An Esp Ped* 1994; 60: 43-45.
- 127.- **Krivine A, Firtion G, Cao L:** HIV replication during the first weeks of life. *Lancet* 1992; 2: 1187-1189.

- 128.- Krivine A, Yakudima A, Le May M, Pena-Cruz V, Huang AS, McIntosh K:** A comparative study of virus isolation, polymerase chain reaction, and antigen detection in children of mothers infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr*, 1990; 116: 372-376.
- 129.- Jones DS, Abrams E, Ou CY, Nesheim S, Connor E, Davenny K, Thomas P, Sawyer M, Krasinski K, Bamji M, Rapier J, Kilbourne B, Rogers M:** Lack of detectable human immunodeficiency virus infection in antibody-negative children born to human immunodeficiency virus-infected mothers. *Pediatr Infect Dis J*, 1993; 12: 222-227.
- 130.- Scarlatti G, Lombardi V, Plebani A, Principi N, Vegni C, Ferraris G, Bucceri A, Fenyo EM, Wigzell H, Rossi P, Albert J:** Polymerase chain reaction, virus isolation and antigen assay in HIV-1-antibody-positive mothers and their children. *AIDS* 1991; 5: 1173-1178.
- 131.- Connor E:** Advances in early diagnosis of perinatal HIV infection. *JAMA* 1991; 266: 374-375.
- 132.- Rogers MF, Ou CY, Rayfield M, Thomas PA, Schoenbaum EE, Abrams E, Krasinski K, Selwyn PA, Moore J, Kaul A, Grimm KT, Bamji M, Schochetman G, the New York city collaborative study of maternal HIV transmission and Montefiore Medical Center HIV perinatal transmission study group:** Use of the polymerase chain reaction for early detection of the proviral sequences of human immunodeficiency virus in infants born to seropositive mothers. *N Engl J Med* 1989; 320: 1649-1654.
- 133.- Chadwick EG, Yogev R, Kowk S, Sninsky JJ, Kellogg DE, Wolinsky SM:** Enzymatic amplification of the human immunodeficiency virus in peripheral blood mononuclear cells from pediatrics patients. *J Infect Dis* 1989; 160: 954-959.
- 134.- Brandt CD, Rakusan TA, Sison AV, Saxena ES, Ellaurie M, Sever JL:** Human immunodeficiency virus infection in infants during the first 2 months of life: Reliable detection and evidence of in utero transmission. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1994; 148: 250-254.
- 135.- Borkowsky W, Krasinski K, Pollack H, Hoover W, Kaul A, Ilmet-Moore T:** Early diagnosis of human immunodeficiency virus infection in children < 6 months of age:

comparison of polymerase chain reaction, culture, and plasma antigen capture techniques. *J Infect Dis* 1992; 166: 616-619.

136.- Rogers MF, Ou CY, Kilbourne B, Schochetman G: Advances and problems in the diagnosis of human immunodeficiency virus infection in infants. *Pediatr Infect Dis* 1991; 10: 523-531.

137.- Epstein LG, Boucher CAB, Morrison SH, Connor EM, Oleske JM, Lange JMA, van der Noordaa J, Bakker M, Dekker J, Scherpbier H, van der Berg H, Boer K, Goudsmit J: Persistent human immunodeficiency virus type 1 antigenemia in children correlates with disease progression. *Pediatrics* 1988; 82: 919-924.

138.- Amadori A, de Rossi A, Chieco-Bianchi L, Giaquinto C, de Maria A, Ades AE: Diagnosis of human immunodeficiency virus 1 infection in infants: in vitro production of virus-specific antibody in lymphocytes. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 26-30.

139.- Loussert-Ajaka I, Ly TD, Chaix ML: HIV-1/HIV-2 seronegativity in HIV-1 subtype 0 infected patients. *Lancet* 1994; 343: 1393-1394.

140.- Weiblan BJ, Lee FK, Cooper ER: Early diagnosis of HIV infection in infants by detection of Ig A HIV antibodies. *Lancet* 1990; 335: 988-990.

141.- Weiblan BJ, Schumaker RT, Hoff R: Detection of Ig M and Ig A HIV antibodies after removal of Ig G with recombinant protein G. *J Immunol Methods* 1990; 126: 199-204.

142.- Gaetano C, Scano G, Carbonari M, Giannini G, Mezzaroma I, Aiuti F, Marolla L, Casadei AM, Carapella E: Delayed and defective anti-HIV IgM response in infants. *Lancet* 1987; 1: 631.

143.- Ammann AJ: The acquired immunodeficiency syndrome in infants and children. *Ann Intern Med* 1985; 103: 734-737.

144.- Goetz DW, Hall SE, Harbison RW, Reid MJ: Pediatric acquired immunodeficiency syndrome with negative human immunodeficiency virus antibody response by enzyme-linked immunosorbent assay and Western Blot. *Pediatrics* 1988; 81: 356-359.

145.- De Rossi A, Ades AE, Mammano F: Antigen detection virus culture, polymerase chain reaction, and in vitro antibody production in the diagnosis of vertically transmitted HIV-I infection. *AIDS* 1991; 5: 15-20.

- 146.- Wiznia AA, Lambert G, Dobroszycki J, Porricolo M, Chelyapov N, Israeli V, Brunell P, Conroy J, Liu KN, Baron P, Gold J:** Virologic, immunologic and clinical evaluation of human immunodeficiency virus antibody status of symptom-free children born to infected mothers. *J Pediatr*, 1994; 125: 352-355.
- 147.- Grinner PF, Mayewski Rj, Mushlin AJ, Greenland P:** Selection and interpretation (of interpretation) of diagnostic test and procedures. *Ann Intern Med* 1981; 94: 553-600.
- 148.- Centers for Disease Control:** 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43 (RR-12): 1-10.
- 149.- Centers for Disease Control:** Classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1987; 36: 225-236.
- 150.- Centers for Disease Control:** Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *Ann Intern Med* 1986; 105: 234-237.
- 151.- Pahwa S, Kaplan M, Fikrig S, Pahwa R, Sarngadharan MG, Popovic M, Gallo RC:** Spectrum of human T-cell lymphotropic virus type III infection in children. *JAMA* 1986; 255: 2299-2305.
- 152.- Centers for Disease Control:** Update: Acquired immunodeficiency syndrome. United States. *JAMA* 1987; 257: 433-441.
- 153.- Principi N, Marchisio P, Massironi E, D'Arminio Monforte A, Novati R, Moroni M:** Problems of classification of human immunodeficiency virus-seropositive pediatric patients. *Pediatr Infect Dis*, 1988; 7: 466-468.
- 154.- Krasinski K, Borkowsky W, Holzman RS:** Prognosis of human immunodeficiency virus infection in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8: 216-220.
- 155.- Bertrán JM, Carrera M, Curell N, Montané C, Español T:** Seguimiento clínico del niño con infección VIH posible o demostrada. *An Esp Ped* 1994; 60: 46-47.
- 156.- Rosen F, Seligmann M:** Immunodeficiency . *Reviews* 1990; 2 :83-126.
- 157.- Rogers MF, Thomas PA, Thomas Starcher E, Noa MC, Bush TJ, Jaffe HW:** Acquired immunodeficiency syndrome in children: Report of the Centers for Disease Control National Surveillance, 1982 to 1985. *Pediatrics* 1987; 79: 1008-1014.

- 158.- Fleming PL, Gwinn M, Oxtoby MJ:** Epidemiology of HIV infection. En: Yogeve-Connor (ed): Management of HIV infections in infant and children. St Louis: Mosby Year book, 1992; pp: 7-22.
- 159.- Marion RW, Wiznia AA, Hutcheon RG, Rubinstein A:** Human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV-III) embryopathy: a new dysmorphic syndrome associated with intrauterine HTLV-III infection. *Am J Dis Child* 1986; 140: 638-640.
- 160.- Qazi QH, Sheikh TM, Fikrig S, Menikoff H:** Lack of evidence for craniofacial dysmorphism in perinatal human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1988; 112: 7-11.
- 161.- Scott GB:** HIV infection in children : Clinical features and clinical management infection VIH. *J Acquir Immun Def Syndrom* 1991; 4: 109-115.
- 162.- Krasinski K, Borkowsky W:** Measles and measles immunity in children infected with human immunodeficiency virus. *JAMA* 1989; 261: 2512.
- 163.- Vernon DD, Holzman BH, Lewis P, Scott GB, Birriel JA, Scott MB:** Respiratory failure in children with acquired immunodeficiency syndrome and acquired immunodeficiency syndrome-related complex. *Pediatrics* 1988; 82: 323-328.
- 164.- von Seidlein L, Gillette SG, Bryson Y, Frederick T, Mascola L, Church J, Brunell P, Kovacs A, Deveikis A, Keller M:** Frequent recurrence and persistence of varicella-zoster virus infections in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1996; 128: 52-57.
- 165.- Tremblay M, Gornitsky M, Wainberg MA:** Active replication of human immunodeficiency virus type 1 by peripheral blood mononuclear cells following coinubation with herpes virus. *J Med Virol* 1989; 29: 109-114.
- 166.- Witt DJ, Craven DE, McCabe WR:** Bacterial infections in adult patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Am J Med* 1987; 82: 900-906.
- 167.- Whimbey E, Gold JWM, Polsky B, Dryjanski J, Hawkins C, Blevins A, Brannon P, Kiehn TE, Brown AE, Armstrong D:** Bacteremia and fungemia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Inter Med* 1986; 104: 511-514.

- 168.- Pelton SI, Klein JO:** Bacterial disease in infants and children with infections due to human immunodeficiency virus. En: Pizzo PA (ed): Pediatrics AIDS. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991; pp: 199-207.
- 169.- Sperber S, Schleupner C:** Salmonellosis during infection with human immunodeficiency virus. Rev Infect Dis 1987; 9: 925-929.
- 170.- Krasinski K, Borkowsky W, Bonk S, Lawrence R, Chandwani S:** Bacterial infections in human immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Infect Dis J 1988; 7: 323-328.
- 171.- Chanock SJ, McIntosh K:** Pediatric infection with the human immunodeficiency virus: Issues for the otorhinolaryngologist. Otolaryngol Clin North Am 1989; 22: 637-660.
- 172.- Cooper ER, Pelton SI, LeMay L:** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida: una nueva población de niños en peligro. Pediatric Clin North Am 1988; 35: 1365-1387.
- 173.- Principi N, Marchisio P, Tornaghi R, Massironi E, Onorato J, Picco P, Libretti C:** Occurrence of infections in children infected with human immunodeficiency virus. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 190-193.
- 174.- Hughes WT:** Pneumocystis carinii pneumonia: new approaches to diagnosis, treatment and prevention. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 391-399.
- 175.- Braun MM, Cautchen G:** Relationship of the human immunodeficiency virus epidemic to pediatric tuberculosis and Bacillus Calmette-Guerin immunization. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 220-227.
- 176.- Martín Fontelos P, Cilleruelo Ortega MJ, García López M, Villota Arrieta J, Barreiro Casal G, Pérez Jurado ML, Mellado Peña MJ:** SIDA pediátrico. En: Nájera R, González Lahoz J. (ed): Curso de formación médica continuada sobre la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Sociedad Española Interdisciplinaria de SIDA. Madrid: Bristol-Myers S.A.E., 1992.
- 177.- Soave R, Johnson W:** Cryptosporidium and Isospora belli infections. J Infect Dis 1988; 157: 225-230.
- 178.- Connor E, Bagarazzi M, McSherry G:** Clinical and laboratory correlates of Pneumocystis carinii pneumonia in children infected with HIV infection. JAMA 1991; 265: 1693-1697.

- 179.- Morris JC, Rose MJ, Marchewsky L:** Lymphocytic interstitial pneumonia in patients at risk for the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 1987; 91: 63-67.
- 180.- Fortuny C:** Infección por el HIV en la infancia. En: Gatell JM, Clatet B, Pedromayor D, Miró JM (eds): *Guia práctica del SIDA. Clínica, diagnóstico y tratamiento.* (3ª ed). Barcelona: Masson-Salvat Medicine, 1994; pp: 393-403.
- 181.- Pitt J:** Lymphocytic Interstitial Pneumonia. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38: 89-95.
- 182.- Scott GB, Hutto C, Makuch RW, Mastrucci MT, O'Connor T, Mitchell CD, Trapido EJ, Parks WP:** Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1989; 321: 1791-1796.
- 183.- Belman AL, Diamond G, Dickson D, Horoupian D, Llana J, Lantos G, Rubinstein A:** Pediatric acquired immunodeficiency syndrome. Neurologic syndromes. *AJDC* 1988; 142: 29-35.
- 184.- Ultmann MH, Belman AL, Ruff HA, Novick BE, Cone-Wesson B, Cohen HJ, Rubinstein A:** Developmental abnormalities in infants and children with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex. *Develop Med & Child Neurol* 1985; 27: 563-571.
- 185.- Epstein LG, Sharer LR, Oleske JM, Connor EM, Goudsmit J, Bardon L, Guroff MR, Koenigsberger R:** Neurologic manifestations of human immunodeficiency virus infection in children. *Pediatrics* 1986; 78: 678-687.
- 186.- Blanche S, Tardieu M, Duliege AM, Rouzioux C, Le Deist F, Fukunaga K, Caniglia M, Jacomet C, Messiah A, Griscelli C:** Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection: Evidence for bimodal expression of clinical and biological symptoms. *AJDC* 1990; 144: 1210-1215.
- 187.- Belman AL, Ultmann MH, Horoupian D, Novick B, Spiro AJ, Rubinstein A, Kurtzberg D, Cone-Wesson B:** Neurological complications in infants and children with acquired immune deficiency syndrome. *Ann Neurol* 1985; 18: 560-566.
- 188.- Belman AL:** Acquired Immunodeficiency Syndrome and the child's central nervous system. *Pediatr Clin North Am* 1992; 39: 691-715.
- 189.- Pizzo PA, Eddy J, Falloon J, Balis FM, Murphy RM, Moss H, Wolters P, Brouwers P, Jarosinski P, Rubin M, Broder S, Yarchoan R, Brunetti A, Maha M,**

Nusinoff-Lehrman S, Poplack DG: Effect of continuous intravenous infusion of zidovudine (AZT) in children with symptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 1988; 319: 889-896.

190.- Ulrich R, Zeitz M, Heise W: Small intestinal structure and function in patient infected with human immunodeficiency virus (HIV): Evidence for HIV-induced enteropathy. *Ann Intern Med* 1989; 111: 15-21.

191.- Bonacini M: Hepatobiliary complications in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1992; 92: 404-411.

192.- Duffy LF, Daum F, Kahn E: Hepatitis in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* 1986; 9: 173-181.

193.- Strauss J, Abitbol C, Zilleruelo G: Renal disease in children with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; 321: 625-630.

194.- Acierno LJ: Cardiac complications in acquired immunodeficiency syndrome: A review. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1144-1154.

195.- Steinherz LJ, Brochstein JA, Rubin J: Cardiac involvement in congenital acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Dis Child* 1988; 140: 1241-1246.

196.- Lipshultz SE, Chanock S, Sanders SP: Cardiovascular manifestations of human immunodeficiency virus infection in infants and children. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1489-1497.

197.- Stewart JM, Kaul A, Gromisch DS: Symptomatic cardiac dysfunction in children with human immunodeficiency virus infection. *Am Heart J* 1989; 117: 140.

198.- Saulbury FT, Boyle RJ, Wykoff RF: Thrombocytopenia as the presenting manifestation of human T-Lymphotropic virus type III infection in infants. *J Pediatr* 1986; 109: 30-34.

199.- Burroughs MH, Edelson PJ: Medical care of the HIV infected child. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38: 45-67.

200.- Ellaurie M, Burns ER, Rubinstien A: Hematologic manifestations in pediatric HIV infection: severe anemia as a prognostic factor. *Am J Pediatr Hematol/Oncol* 1990; 12: 449-453.

201.- Zon LI, Groopman JE: Hematologic manifestations of the human immunodeficiency virus (HIV). *Semin Hematol* 1988; 25: 208-209.

- 202.- Ratner L:** Human immunodeficiency virus infection associated autoimmune thrombocytopenic purpura: A review. *Am J Med* 1989; 86: 194-196.
- 203.- Ryan JR, Ioachim HL, Marmer J, Loubeau JM:** Acquired immune deficiency syndrome: Related lymphadenopathies presenting in the salivary gland lymph nodes. *Arch Otolaryngol* 1985; 111: 554-556.
- 204.- Prose NS:** Mucocutaneous disease in pediatric human immunodeficiency virus infection. *Ped Clin North Am* 1991; 38: 977-990.
- 205.- Straka BF, Whitaker DL, Morrison SH:** Cutaneous manifestations of the human immunodeficiency virus infection in children. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 1089-1102.
- 206.- Auger I, Thomas P, De Gruttola V, Morse D, Moore D, Williams R, Truman B, Lawrence CE:** Incubation periods for paediatrics AIDS patients. *Nature* 1988; 336: 575-577.
- 207.- Montalvo FW, Casanova R, Clavell LA:** Treatment outcome in children with malignancies associated with acquired immunodeficiency syndrome. *J Pediatr* 1990; 116: 735-739.
- 208.- Rodrigo Gonzalo de Liria C:** Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en pediatría. Marcadores biológicos de progresión de la enfermedad. *An Esp Ped* 1994; 60: 48-49.
- 209.- Vandenbruaene M, Colebunders R, Goeman J:** Evaluation of two staging systems for HIV infection for use in developing countries. *AIDS* 1993; 7: 1613-1615.
- 210.- Goedert JJ, Biggar RJ, Melbye M, Mann DL, Wilson S, Gail MH, Grossman RJ, DiGioia RA, Sanchez WC, Weiss SH, Blattner WA:** Effect of T4 count and cofactors on the incidence of AIDS in homosexual men infected with human immunodeficiency virus. *JAMA* 1987; 257: 331-334.
- 211.- Blanche S, Le Deist F, Fisher A, Veber F, Debre M, Chamaret S, Montagnier L, Griscelli C:** Longitudinal study of 18 children with perinatal LAV/HTLV III infection: Attempt at prognostic evaluation. *J Pediatr* 1986; 109: 965-970.
- 212.- Ortiz Maslloréns F, García Delgado R, Sanz del Forcallo J, Acebrón Pinilla V:** Utilidad clínica de la determinación analítica del antígeno VIH. *Pub of SEISIDA* 1991; 2: 33-34.

- 213.- Tuset C, León P, Tuset L, Elorza JFJ, Tuset T, Tacons J:** La Beta2 microglobulina, un marcador eficaz de infección vertical por el virus de la inmunodeficiencia humana. *An Esp Pediatr* 1994; 40: 43-47.
- 214.- Balkwill FR, Burke F:** The cytokine network. *Immunology Today* 1989; 10: 299-304.
- 215.- Corey L, Coombs RW:** The natural history of HIV infection: implications for the assessment of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1993; 16 (Suppl-1): S 2-6.
- 216.- Pizzo PA, Wilfert CA:** Antiretroviral therapy and medical management of the human immunodeficiency virus-infected child. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 513-522.
- 217.- Stein DS, Korvick JA, Vermund SH:** CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review. *J Infect Dis* 1992; 165: 52-63.
- 218.- Grubman S, Oleske J:** The maturation of an epidemic: update on pediatric HIV infection. *AIDS* 1993; 7 (Suppl 1): S225-S234.
- 219.- De Rossi A, Giaquinto C, Ometto L, Mammano F, Zanotto C, Dunn D, Chieco-Bianchi L:** Replication and tropism of human immunodeficiency virus type I as predictors of disease outcome in infants with vertically acquired infection. *J Pediatr* 1993; 123: 929-936.
- 220.- Mur A, Fortuny C:** Tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en pediatría. *An Esp Ped* 1994; 60: 50-54.
- 221.- Shannon KM, Ammann AJ:** Acquired immune deficiency syndrome in childhood. *J Pediatr*, 1985; 106: 332-342.
- 222.- Bernstein LJ, Ochs HD, Wedgwood RJ, Rubinstein A:** Defective humoral immunity in pediatric acquired immune deficiency syndrome. *J Pediatr* 1985; 107: 352-357.
- 223.- Arístegui J:** Tratamiento de las infecciones oportunistas en el SIDA pediátrico. *Pub Of SEISIDA* 1991; 2: 123-125.
- 224.- Ruiz Contreras J, Alba C:** Tratamiento de los pacientes con infección por VIH. *Monografías de Pediatría* 1989; 60: 48-55.
- 225.- Calvelli TA, Rubinstein A:** Intravenous gamma-globulin in infant acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5: 207-210.

- 226.- **Ochs HD**: Intravenous immunoglobulin in the treatment and prevention of acute infections in pediatric acquired immunodeficiency syndrome patients. *Pediatr Infect Dis*, 1987; 6: 509-511.
- 227.- **Gupta A, Novick BE, Rubinstein A**: Restoration of suppressor T-cell functions in children with AIDS following intravenous gamma globulin treatment. *Am J Dis Child* 1986; 140: 143-146.
- 228.- **Kovacs JA, Baseler M, Dewar RJ, Voger S, Davey RT, Falloon J, Polis MA, Walker RE, Stevens R, Salzman NP, Metcalf JA, Masur H, Lane HC**: Increases in CD4 T lymphocytes with intermittent courses of interleukin-2 in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 739-740.
- 229.- **Murphy PM, Lane C, Gallin JI, Fauci AS**: Marked disparity in incidence of bacterial infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome receiving interleukin-2 or interferon-gamma. *Ann Intern Med* 1988; 108: 36-41.
- 230.- **Graham NMH, Zegel SH, Park LP**: The effects on survival of early treatment of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992; 326: 1037-1042.
- 231.- **Balis FM, Pizzo PA, Eddy J, Wilfert C, Mc Kinney R, Scott G, Murphy RF, Jarosinski PF, Falloon J, Poplack DG**: Pharmacokinetics of zidovudine administered intravenously and orally in children with human immunodeficiency virus infection. *J Pediatr* 1989; 114: 880-884.
- 232.- **Mc Kinney RE, Wilfert C, and the AIDS Clinical Trials Group Protocol 043 Study Group**: Growth as a prognostic indicator in children with human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. *J Pediatr* 1994; 125: 728-733.
- 233.- **Blanche S, Caniglia M, Fisher A, Rouzioux C, Burgard M, Tardieu M, Duhamel G, Griscelli C**: Zidovudine therapy in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988; 85 (Suppl 2A): 203-207.
- 234.- **Chow JH, Stern JC, Kaul A, Pincus RL, Gromisch DS**: Head and neck manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome in children. *Ear Nose Throat J* 1990; 69: 416-423.

- 235.- Cilleruelo Ortega MJ, Mellado Peña MJ, Villota Arrieta J, Gacía López M, Barreiro Casal G, Pérez Jurado ML, Martín Fontelos P:** Tratamiento con zidovudina en niños. *Pub Of SEISIDA* 1991; 2: 112-113.
- 236.- Peckham C, Gibb D:** Mother to child transmission of the Human Immunodeficiency Virus. *N Engl J Med* 1995; 333: 298-302.
- 237.- Najera R, Gonzalez Lahoz J, de Andrés R:** X Conferencia internacional sobre el SIDA. Yokohama, 7-11 de agosto de 1994 (2ª parte). *Pub of SEISIDA* 1994; 5: 555-562.
- 238.- SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia) AEP (Asociación Española de Pediatría):** Recomendaciones sobre el uso de Zidovudina (ZDV) en la prevención de la transmisión vertical del VIH. *An Esp Ped* 1995; 42: 74-77.
- 239.- Centers for Disease Control:** Birth outcomes following zidovudine therapy in pregnant women. *MMWR* 1994; 43: 409-416.
- 240.- Centers for Disease Control:** Recommendations of the U.S. Public Health service Task force on the use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *MMWR* 1994; 43 (11R): 1-20.
- 241.- Boller PJ, Dillon M, Navaie M, Deveikis A, Keller M, O'Rourke S, Bryson YJ:** Factors predictive of maternal-fetal transmission of HIV-1. *JAMA* 1994; 271: 1925-1930.
- 242.- Sperling RS, Stratton P, O'Sullivan MJ:** A survey of zidovudine use in pregnant women with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992; 326: 1057-1061.
- 243.- Butler KM, Husson RN:** Dideoxyinosine in children with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 137-144.
- 244.- Onorato IM, Markowitz LE, Oxtoby MJ:** Childhood immunization, vaccine-preventable disease and infection with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 6: 588-595.
- 245.- Ramos Amador T, Ruiz Contreras J:** Infección por VIH en la infancia. En: Costa JR, Damiano A, Rubio R. (eds): *La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Clínica, diagnóstico y tratamiento.* Barcelona: Wellcome España ed., 1991.
- 246.- Clumeck N:** Primary prophylaxis against opportunistic infections in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1995; 332: 739-740.

- 247.- **Simonds RJ, Lindegren ML, Thomas P, Hanson D, Caldwell B, Scott G, Rogers M:** Prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia among children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection in the United States. *N Engl J Med* 1995; 332: 786-790.
- 248.- **Wenig BM, Kuruvilla A, Goldrich MS, Heffner DK, Tuur S:** Pathologic Manifestations of Acquired Immunodeficiency Syndrome in the head and neck. *Ear Nose Throat J* 1990; 69: 406-415.
- 249.- **Marcusen DC, Sooy CD:** Otolaryngologic and head and neck manifestations of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Laryngoscope* 1985; 95: 401-405.
- 250.- **Sculerati N, Borkowsky W:** Pediatric human immunodeficiency virus infection: an otolaryngologist's perspective. *J Otolaryngology* 1990; 19: 182-188.
- 251.- **Brady MT, Van Dyke RB:** Involvement of the ear, sinuses, oropharynx, parotid, cervical lymph nodes, and eye. En: **Yogev R, Connor E, (eds):** HIV infection in infants and children. St Louis: Mosby Yearbook, 1992; pp: 287-322.
- 252.- **Lucente FE:** Otolaryngologic aspect of acquired immunodeficiency syndrome. *Med Clin North Am* 1991; 75: 1389-1398.
- 253.- **Cooke D, Jahn A, Oleske J:** Ear, nose, and throat manifestations in acquired immunodeficiency syndrome in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985; 94: 98-101.
- 254.- **Rosenberg RA, Schneider KL, Cohen NL:** Head and neck presentations of acquired immunodeficiency syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985; 93: 700-705.
- 255.- **Lalwani AK, Sooy CD:** Otologic and neurologic manifestations of acquired immunodeficiency syndrome. *Otolaryngol Clin North Am* 1992; 25: 1183-1197.
- 256.- **Morris MS, Prasad S:** Otologic disease in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ear Nose Throat J* 1990; 69: 451-453.
- 257.- **Kohan D, Rothstein SG, Cohen NL:** Otologic disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988; 97: 636-640.
- 258.- **Scott GB, Buck BE, Leterman JG, Bloom FL, Parks WP:** Acquired immunodeficiency syndrome in infants. *N Engl J Med* 1984; 310: 76-81.
- 259.- **Ziegler JL, Beckstead JA, Volberding PA, Abrams DI, Levine AM, Lukes RJ, Gill PS, Burkes RL, Meyer PR, Metroka CE, Mouradian J, Moore A, Riggs SA, Butler JJ,**

Cabanillas FC, Hersh E, Newell GR, Laubenstein LJ, Knowles D, Odajnyk C, Raphael B, Koziner B, Urmacher C, Clarkson BD: Non-Hodgkin's lymphoma in 90 homosexual men. Relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 311: 565-570.

260.- Bluestone CD: Recent advances in the pathogenesis, diagnosis and management of otitis media. *Pediatr Clin North Am* 1981; 28: 727-755.

261.- Poole MD, Postma D, Cohen MS: Pyogenic otorhinologic infections in acquired immune deficiency syndrome. *Arch Otolaryngol* 1984; 110: 130-131.

262.- Soteras J, Palomar V, Ruiz Giner A, Margalejo C, Fortuny JC, Sarroca E, Falguera M, Egido R: Revisión de las manifestaciones O.R.L. en el SIDA. Casuística del Hospital Arnau de Vilanova, de Lleida. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 1992; 19: 421-430.

263.- Williams MA: Head and neck findings in pediatric acquired immune deficiency syndrome. *Laryngoscope* 1987; 97: 713-716.

264.- Church JA: Human immunodeficiency virus (HIV) infection at Childrens Hospital of Los Angeles: Recurrent otitis media or chronic sinusitis as the presenting process in pediatric AIDS. *Immunol Allergy* 1987; 9: 25-32.

265.- Bernstein LJ, Krieger BZ, Novick B, Sicklich MJ, Rubinstein A: Bacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome of children. *Pediatr Infect Dis*, 1985; 4: 472-475.

266.- Fairley JW, Dhillon RS, Weller IVD: HIV, glue ear, and adenoidal hypertrophy. *Lancet* 1988; 2: 1422.

267.- Gherman CR, Ward RR, Bassis ML: Pneumocystis carinii otitis media and mastoiditis as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988; 85: 250-252.

268.- Kenna MR, Bluestone CD: Microbiology of chronic suppurative otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5: 223-225.

269.- Giebink GS, Mills EL, Huff JS, Edelman CK, Weber ML, Juhn SK, Quie PG: The microbiology of serous and mucoid otitis media. *Pediatrics* 1979; 63: 915-919.

- 270.- Dashefsky B, Wald ER:** Otitis media and sinusitis in patients with HIV infection. En: Pizzo PA, Wilfert CA eds (2^a ed). Pediatric AIDS. The challenge of HIV infection in infants, children, and adolescents. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994; pp: 255-267.
- 271.- Shurin PA, Pelton SI, Donner A:** Persistence of middle ear effusion after acute otitis media in children. N Engl J Med 1979; 300: 1121-1123.
- 272.- Schwartz RH, Rodriguez WJ, Grundfast KM:** Duration of middle ear effusion after acute otitis media. Pediatr Infect Dis J 1984; 3: 204-207.
- 273.- Stool SE, Berg AO, Berman S, Carney CJ, Cooley JR, Culpepper L, Eavey RD, Feagans LV, Finitzo T, Friedman E:** Managing otitis media with effusion in young children. Quick reference guide for clinicians. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 120:793-796.
- 274.- Riding KH, Bluestone CD, Michaels RH, Cantekin EI, Doyle WJ, Poziviak CS:** Microbiology of recurrent and chronic otitis media with effusion. J Pediatr 1978; 93: 739-743.
- 275.- Pahwa S:** Human immunodeficiency virus infection in children: nature of immunodeficiency, clinical spectrum and management. Pediatr Infect Dis J 1988; 7: S61-S71.
- 276.- Johns ME:** The medical appropriateness of tympanostomy tubes proposed for children younger than 16 years in the United States. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 120: 801-802.
- 277.- Pichichero ME, Berghash LR, Hengerer AS:** Anatomic and audiologic sequelae after tympanostomy tube insertion or prolonged antibiotic therapy for otitis media. Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 780-787.
- 278.- Rarey KE:** Otologic pathophysiology in patients with human immunodeficiency virus. Am J Otolaryngol 1990; 11: 366-369.
- 279.- Sooy CD:** Impact of AIDS on otolaryngology head and neck surgery. En Myers EN (ed): Advances in Otolaryngology-Head and Neck Surgery, vol 1. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1987; pp 1-27.
- 280.- Bell Af, Atkins JS, Zajac R:** Sensorineural hearing loss in AIDS (abstr.). En: Proceedings, Fourth International Conference on Acquired Immunodeficiency (AIDS), Stockholm, 380, June 12-16, 1988.

- 281.- Reiderer A, Bujia J, Vogel TH, Wilmes E, Kastenbauer E:** Manifestaciones otorrinolaringológicas en pacientes infectados por el virus del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Acta Otorrinolaring Esp* 1990; 41: 277-280.
- 282.- Real R, Thomas M, Gerwin JM:** Sudden hearing loss and acquired immunodeficiency syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 97: 409-412.
- 283.- Kohan D, Hammerschlag PE, Holliday RA:** Otologic disease in AIDS patients: CT correlation. *Laryngoscope* 1990; 100: 1326-1330.
- 284.- Eng RHK, Bishburg E, Smith SM:** Cryptococcal infections in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1986; 81: 19-23.
- 285.- Lewis JL, Rabinovich S:** The wide spectrum of cryptococcal infections. *Am J Med* 1972; 53: 315-321.
- 286.- Smith ME, Canalis RF:** Otologic manifestations of AIDS: the otosyphilis connection. *Laryngoscope* 1989; 99: 365-372.
- 287.- Johns DR, Tierney M, Felsenstein D:** Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1987; 316: 1569-1572.
- 288.- Wilson WR:** The relationship of the herpes virus family to sudden hearing loss: A prospective clinical study and literature review. *Laryngoscope* 1986; 96: 870-877.
- 289.- Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML:** Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCSF and review of the literature. *J Neurosurg* 1985; 62: 475-495.
- 290.- Brew BJ:** Central and peripheral nervous system abnormalities. *Med Clin North Am* 1992; 76: 63-81.
- 291.- Elder GA, Sever JL:** Neurologic disorders associated with AIDS retroviral infection. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 286-295.
- 292.- Snider WD, Simpson DM, Nielsen S:** Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: Analysis of 50 patients. *Ann Neurol* 1983; 14: 403-418.
- 293.- Hart CW, Cokely CG, Schupbach J, Dal Canto MC, Coppleson W:** Neurotologic findings of a patient with Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Ear Hearing* 1989; 10: 68-76.

- 294.- Belec L, Georges AJ, Vuillecard E, Galin M, Martin PM:** Peripheral facial paralysis indicating HIV infection. *Lancet* 1988; 2: 1421-1422.
- 295.- May M, Klein SR:** Differential diagnosis of facial nerve palsy. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24: 613-645.
- 296.- Hadderingh RJ, Tange RA, Danner SA, Schaltervek E:** Otorhinolaryngological findings in AIDS patients: A study of 63 cases. *Arch Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 1987; 244: 11-14.
- 297.- Rubin JS, Honigsberg R:** Sinusitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ear Nose Throat J* 1990; 69: 460-463.
- 298.- Sample S, Chernoff DN, Lenahan GA:** Elevated serum concentration of Ig E antibodies to environmental antigens in HIV-seropositive male homosexuals. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 876-880.
- 299.- Zurlo JJ, Feuerstein IM, Lebovics R, Lane C:** Sinusitis in HIV-1 infection. *Am J Med* 1992; 93: 157-162.
- 300.- Butkus Small C, Kaufman A, Armenaka M, Rosenstreich DL:** Sinusitis and atopy in human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1993; 167: 283-290.
- 301.- Wald ER, Pang D, Milmo GJ, Schramm VL:** Sinusitis and its complications in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am* 1981; 28: 777-796.
- 302.- Wald ER:** Infections of the sinuses, ears, and hypopharynx. En: Shelhamer J, Pizzo PA, Parrillo JE, Masur H, (eds): *Respiratory disease in the immunosuppressed host*. Philadelphia: JB Lippincott, 1991; pp: 450-468.
- 303.- Rosenthal J, Katz R, DuBois DB, Morrissey A, Machicao A:** Chronic maxillary sinusitis associated with mushroom *Schizophyllum commune* in patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 46-48.
- 304.- Schlanger G, Lutwick L, Kurzman M:** Sinusitis caused by *Legionella pneumophila*: A patient with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1989; 77: 957-960.
- 305.- Kovatch AL, Wald ER, Ledesma-Medina J, Chiponis DM, Bedingfield B:** Maxillary sinus radiographs in children with nonrespiratory complaints. *Pediatrics* 1984; 73: 306-308.

- 306.- Lund VJ, Neijens HJ, Clement PAR, Lusk R, Stammberger H:** The treatment of chronic sinusitis: a controversial issue. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 32 : S21-S35.
- 307.- Wright DN, Nelson RP Jr, Ledford DK:** Serum IgE and human immunodeficiency virus (VIH). *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 216.
- 308.- Ring J, Froschl M, Brunner R:** LAV/HTLV-III infection and atopy: Serum IgE and specific IgE antibodies to environmental allergens. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1986; 66: 530-532.
- 309.- Greenspan D, Greenspan JS:** Oral manifestations of HIV infection. *Dermatol Clin* 1991; 9: 517-522.
- 310.- Hass A, Hyatt AC, Kattan M, Weiner MA, Hodes DS:** Hoarseness in immunocompromised children: association with invasive fungal infection. *J Pediatr* 1987; 111: 731-733.
- 311.- Greenspan D, Hollander H, Friedman-Kien A, Freese UK, Greenspan JS:** Oral hairy leucoplakia in two women, a haemophiliac, and a transfusion recipient: *Lancet* 1986; 2: 978-979.
- 312.- Greenspan D, Greenspan JS, Hearst NG, Pan LZ, Conant MA, Abrams DI, Hollander H, Levy JA:** Relation of oral hairy leukoplakia to infection with the human immunodeficiency virus and the risk of developing AIDS. *J Infect Dis* 1987; 155: 475-481.
- 313.- Greenspan D, Greenspan JS, Conant M, Petersen V, Silverman S Jr, de Souza Y:** Oral "hairy" leucoplakia in male homosexuals: evidence of association with both papillomavirus and a herpes-group virus. *Lancet* 1984; 1: 831-834.
- 314.- Klein RS, Harris CA, Butkus Small C, Moll B, Lesser M, Friedland GH:** Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 311: 354-358.
- 315.- Yeh S:** A histological classification of carcinomas of the nasopharynx with a critical review as to the existence of lymphoepitheliomas. *Cancer* 1962; 15: 895-920.
- 316.- Kaplan JE, Spira TJ, Fishbein DB, Pinsky PF, Schonberger LB:** Lymphadenopathy syndrome in homosexual men. Evidence for continuing risk of developing the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1987; 257: 335-337.

- 317.- Mather-Wagh U, Mildvan D, Senie RT:** Follow-up at 4 1/2 years on homosexual men with generalized lymphadenopathy. *N Engl J Med* 1985; 313: 1542-1543.
- 318.- Osmond D, Chaisson R, Moss A, Bachetti P, Krampf W:** Lymphadenopathy in asymptomatic patients seropositive for HIV. *N Engl J Med*, 1987; 317: 246.
- 319.- Marche C:** Histopathological study of lymph nodes in lymphadenopathy and acquired immune deficiency syndromes. *Eur J Clin Microb* 1984; 3: 75-76.
- 320.- Grossman M, Shuramiru B:** Evaluación de la linfadenopatía en los niños. *Curret Opinion Pediatr (Ed. Esp.)*, 1994; 6: 68-76.
- 321.- Burton F, Patete ML, Goodwing WJ:** Indications for open cervical node biopsy in HIV-positive patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107: 367-369.
- 322.- Davidson BJ, Morris MS, Kornblut AD, Macher AB:** Lymphadenopathy in the HIV-seropositive patient. *Ear Nose Throat J* 1990; 69: 478-486.
- 323.- Olsen WL, Jeffrey RB, Sooy CD, Lynch MA, Dillon WP:** Lesions of the Head and Neck in patients with AIDS: CT and MR findings. *AJR* 1988; 151: 785-790.
- 324.- Abrams DI:** AIDS-related conditions. *Clin Immunol Allergy* 1986; 6: 581-599.
- 325.- Farthing CF, Henry K, Shanson DC, Taube M, Lawrence AG, Harcourt-Webster JN, Gazzard B:** Clinical investigations of lymphadenopathy, including lymph node biopsies, in 24 homosexual men with antibodies to the human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV-III). *Br J Surg* 1986; 73: 180-182.
- 326.- Barzan L, Carbone A, Saracchini S, Vaccher G, Tirelli U, Comoretto R:** Nasopharyngeal lymphatic tissue hypertrophy in HIV-infected patients. *Lancet* 1989; 1: 42-43.
- 327.- Stern JC, Lin PT, Lucente FE:** Bening nasopharyngeal masses and human immunodeficiency virus infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 206-208.
- 328.- Barzan L, Carbone A, Tirelli U, Crosato IM, Vaccher E, Volpe R, Comoretto R:** Nasopharyngeal lymphatic tissue in patients infected with human immunodeficiency virus: A prospective clinicopathologic study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 928-931.
- 329.- Barzan L, Tavio M, Tirelli U, Comoretto R:** Head and neck manifestations during HIV infection. *J Laryngol Otol* 1993; 107: 133-136.

- 330.- Denny TH, Yogev R, Skuza CH:** Lymphocyte subsets in healthy children during the first 5 years of life. *JAMA* 1992; 267: 1484-1488.
- 331.- McLaren, Reat WC:** Classification of nutritional status in early childhood. *Lancet* 1973; 2: 87-89.
- 332.- Lous J:** Otitis media and reading achievement: A review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 32: 105-121.
- 333.- Manrique MJ:** Estudio multifactorial de la otitis media seromucosa. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra. Pamplona, 1989.
- 334.- Crepeau J, Patriquin HB, Poliquin JF, Tetreault L:** Radiographic evaluation of the symptom-producing adenoid. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982; 90: 548-554.
- 335.- Wormald PJ, Prescott CAJ:** Adenoids: comparison of radiological assessment methods with clinical and endoscopic findings. *J Laryngol Otol* 1992; 106: 342-344.
- 336.- Maw AR, Jeans WD, Fernando DCJ:** Inter-observer variability in the clinical and radiological assessment of adenoid size and the correlation with adenoid volume. *Clin Otolaryngol* 1981; 6: 317-322.
- 337.- Smith RM, Gonzalez C:** Relación entre obstrucciones nasales y crecimiento craneofacial. *Pediatr Clin North Am (Ed Esp)* 1989; 36: 1517-1529.
- 338.- Hibbert J:** The occurrence of adenoidal signs and symptoms in normal children. *Clin Otolaryngol* 1981; 6: 97-100.
- 339.- Sorensen H, Solow B, Greve E:** Assessment of the nasopharyngeal airway. A rhinomanometric and radiographic study in children with adenoids. *Acta Otolaryngol* 1980; 89: 227-232.
- 340.- Jerger J:** Clinical experience with impedance audiometry. *Arch Otolaryngol* 1970; 92: 311-324.
- 341.- Jerger S, Jerger J, Mauldin P:** Studies in impedance audiometry. *Arch Otolaryngol* 1974; 99: 1-9.
- 342.- Piédrola D, Ruiz-Rico R, Conde M, Casas V, Pérez-Arcos J:** Audiometría infantil. *Pediátrika*, 1995; 5: 259-265.
- 343.- López Moya J:** Potenciales evocados auditivos: introducción a su conocimiento y valoración clínica. Madrid: Editorial Ciencia 3, 1992.

- 344.- Eggermont JJ:** Evoked potentials as indicators of auditory development. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 32: S183-S186.
- 345.- Godofsky EW, Zinreich J, Armstrong M:** Sinusitis in HIV-infected patients: a clinical and radiographic review. *Am J Med* 1992; 93: 163-170.
- 346.- Armstrong M Jr, Mc Arthur JC, Zinreich J:** Radiographic imaging of sinusitis in HIV infection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 108: 36-43.
- 347.- Friedmann I:** The nasopharynx. En: Symmers W St C (ed): *Systemic Pathology* (3^a ed); vol 1: Nose, throat and ears. London: Churchill Livingstone, 1986; pp: 131-138.
- 348.- Hibbert J, Stell PM:** Adenoidectomy: An evaluation of the indications. *Archives of disease in childhood* 1978; 53: 910-911.
- 349.- Johannesson S:** Roentgenologic investigation of the nasopharyngeal tonsil in children of different ages. *Acta Radiol (Diag)* 1968; 54: 299-304.
- 350.- Hibbert J, Whitehouse GH:** The assessment of adenoidal size by radiological means. *Clinical Otolaryngology* 1978; 3: 43-47.
- 351.- Capitanio MA, Kirkpatrick JA:** Nasopharyngeal lymphoid tissue. Roentgen observations in 257 children two years of age or less. *Radiology* 1970; 96: 389-391.
- 352.- Eller JL, Roberts JF, Ziter FMH:** Normal nasopharyngeal soft tissue in adults. A statistical study. *AJR* 1971; 112: 537-541.
- 353.- Fujioka M, Young LW, Girdany BR:** Radiographic evaluation of adenoidal size in children: Adenoidal-nasopharyngeal ratio. *AJR* 1979; 133: 401-404.
- 354.- Jeans WD, Fernando DCJ, Maw AR, Leighton BC:** A longitudinal study of the growth of the nasopharynx and its contents in normal children. *Br J Radiol* 1981; 54: 117-121.
- 355.- Elwany S:** The adenoidal-nasopharyngeal ratio (AN-ratio). Its validity in selecting children for adenoidectomy. *J Laryngol Otol* 1987; 101: 569-573.
- 356.- Cohen D, Konak S:** The evaluation of radiographs of the nasopharynx. *Clin Otolaryngol* 1985; 10: 73-78.
- 357.- Britton PD:** Effect of respiration on nasopharyngeal radiographs when assessing adenoidal enlargement. *J Laryngol Otol* 1989; 103: 71-73.

- 358.- Hibbert J, Stell PM:** A radiological study of the adenoid in normal children. *Clinical Otolaryngology* 1979; 4: 321-327.
- 359.- Martín Andrés A, Luna del Castillo JD:** Bioestadística para las ciencias de la salud. (4ª ed) Madrid: Ediciones Norma S.A., 1993.
- 360.- Alvarez Cáceres R:** Estadística multivariante y no paramétrica con SPSS. Aplicación a las ciencias de la salud. Madrid: Editorial Diaz de Santos, 1995.
- 361.- Kleimbaum DG, Kupper LL, Muller KE:** Applied Regression analysis and other multivariable methods. (2ª ed). Boston: PWS/KENT, 1988.
- 362.- Milton JS, Tsokos JO:** Estadística para biología y ciencias de la salud. Madrid: Interamericana McGraw-Hill, 1987.
- 363.- Carrasco JL:** El método estadístico en la investigación médica. (4ª ed). Madrid: Editorial Ciencia 3, S.A., 1989.
- 364.- Carrasco JL, Hernán MA:** Estadística multivariante en las ciencias de la vida. Madrid: Editorial Ciencia 3, S.A., 1993.
- 365.- Armitage P, Berry G:** Estadística para la investigación biomédica. Barcelona: Ediciones Doyma; 1992.
- 366.- Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P:** Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica. (2ª ed). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1994.
- 367.- Principi N:** AIDS and the pediatric ENT specialist. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 32: S7-S12.
- 368.- Muntz HR, Lusk RP, Chura M:** HIV protocol for the pediatric otolaryngology office. *Intern J Pediatr Otorhinolaryngol* 1989; 17: 13-17.
- 369.- Barnett E, Klein JO, Pelton SI, Luginbuhl LM:** Otitis media in children born to human immunodeficiency virus-infected mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 360-364.
- 370.- Principi N, Marchisio P, Tornaghi R, Onorato J, Massironi E, Picco P:** Acute otitis media in human immunodeficiency virus infected children. *Pediatrics* 1991; 88, 566-571.
- 371.- Oxtoby MJ:** Vertical acquired HIV infection in the United States. En: Pizzo PA, Wilfert CM., (Eds). *Pediatric AIDS: The Challenge of HIV Infection in Infants, Children and Adolescents*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1994; pp: 3-21.

- 372.- Marschisio P, Principi N:** Treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV infected children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 338-340.
- 373.- Cauwenberge PB, Bellussi L, Maw AR, Paradise JL, Solow B :** The adenoid as a key factor in upper airway infections. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 32: S71-S80.
- 374.- Dupuis HM, Stool S, Ruben RJ, Pracy R, Fior R:** Moral dilemmas in pediatric otorhinolaryngology. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 32: S209-S212.
- 375.- Gates GA, Avery CA, Prihoda TJ:** Effect of adenoidectomy upon children with chronic otitis media with effusion. *Laryngoscope* 1988; 98: 58-63.
- 376.- Hibbert J, Stell PM:** The role of enlarged adenoids in the aetiology of serous otitis media. *Clin Otolaryngol* 1982; 7: 253-256.
- 377.- Kemaloglu YK, Göksu N, Özbilen S, Akyildiz N:** Otitis media with effusion and craniofacial analysis-II: "Mastoid-middle ear-Eustachian tube system" in children with secretory otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 32: 69-76.
- 378.- Manrique MJ, Viteri JC, Alcalde JM:** Anthropometry of the nasopharynx in serous otitis media. En: Sacristan T, Alvarez-Vicent JJ, Bartual J, Antoli-Candela F (eds): *Proceedings of the XIV World Congress of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery.* Amsterdam: Kugler & Ghedini Publications 1990; pp: 267-270.
- 379.- Phillips DE, Maw AR, Harvey K:** The nasopharynx and adenoid in children with glue ear compared with normal controls. *Clin Otolaryngol* 1987; 12: 255-260.
- 380.- Kveton JF, Pillsbury HC, Sasaki CT:** Nasal obstruction. Adenoiditis vs adenoid hypertrophy. *Arch Otolaryngol* 1982; 108: 315-318.
- 381.- Osborne JE, Telford D, Barr G, Roberts C:** Adenoid infection: its relationship to otitis media, glue ear and tonsillitis. *Clin Otolaryngol* 1987; 12: 261-264.
- 382.- Kemaloglu YK, Iseri H, Göksu N, Özbilen S, Akyildiz N:** Cephalometric analysis of the craniofacial morphology in children with secretory otitis media. Reported at the XV World Congress of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. 1993, Istanbul Turkiye 20-25.
- 383.- Maw AR, Herod F:** Otosopic, impedance, and audiometric findings in glue ear treated by adenoidectomy and tonsillectomy: a prospective randomised study. *Lancet*, 1986; 1: 1399-1402.

- 384.- Oluwole M, Mills RP:** Methods of selection for adenoidectomy in childhood otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 32: 129-135.
- 385.- Tuohimaa P, Palva T:** The effect of tonsillectomy and adenoidectomy on the intratympanic pressure. *J Laryngol Otol* 1987; 101: 892-896.
- 386.- Maw AR:** Age and adenoid size in relation to adenoidectomy in otitis media with effusion. *Am J Otolaryngol* 1985; 6: 245-248.
- 387.- Maw AR, Parker A:** Surgery of the tonsils and adenoids in relation to secretory otitis media in children. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988; S454: 202-207.
- 388.- Lacosta JL, Infante JC, Lantero M:** Estudio microbiológico de la nasofaringe. *Acta Otorrinolaring Esp* 1995; 46: 35-39.
- 389.- Tankel JW, Cheesman AD:** Symptom relief by adenoidectomy and relationship to adenoid and post-nasal airway size. *J Laryngol Otol* 1986; 100: 637-640.
- 390.- Johnson AP, Murray JAM, Maran AGD:** Errors in the assessment of nasopharyngeal airway by radiography. *J Laryngol Otol* 1983; 97: 1017-1026.
- 391.- Hibbert J:** The current status of adenoidectomy: a survey among otolaryngologists. *Clinical Otolaryngology* 1977; 2; 239-247.
- 392.- Brodsky L:** Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36: 1551-1559.
- 393.- Brodsky L, Koch RJ:** Anatomic correlates of normal and diseased adenoids in children. *Laryngoscope* 1992; 102: 1268-1274.
- 394.- Lacosta JL, Ma J, Pison F:** Evaluación radiológica de la nasofaringe. *Acta Otorrinolaring Esp* 1995; 46: 115-119.
- 395.- Handelman CS, Osborne G:** Growth of the nasopharynx and adenoid development from one to eighteen years. *Angle Orthodontist* 1976; 46: 243-258.
- 396.- Keats TE, Lusted LB:** Atlas of roentgenographic measurement. 5ª ed. Chicago: Year Book Publishers Inc, 1985; pp: 58-65.
- 397.- Linder-Aronson S:** Adenoids. Their effect on mode of breathing and nasal air flow and their relationship to characteristics of facial skeleton and dentition. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1970 (suppl); 265-271.

- 398.- Puttemans T, Claus D:** Radiologic measuring of adenoid vegetations in children. What significance should we accord it?. *J Belge Radiol* 1988; 71: 457-461.
- 399.- Mahboubi S, Marsh RR, Potsic WP, Pasquariello PS:** The lateral neck radiograph in adenotonsillar hyperplasia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1985; 10: 67-73.
- 400.- Friedmann I:** The tonsils and nasopharynx. En: Symmers W St C (ed): *Systemic Pathology* (3^a ed); vol 1: Nose, throat and ears. London: Churchill Livingstone, 1986; pp: 161-171.
- 401.- Fukuda K, Masure S, Ushikai M, Imaura Y, Ohyama M:** A study of the relationship between adenoid vegetations and rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol* 1989; 10: 214-216.
- 402.- Brodsky L, Adler E, Stanievich JF:** Naso and oropharyngeal dimensions in children with obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1989; 17: 1-11.
- 403.- Brodsky L, Koch RJ:** Bacteriology and immunology of normal and diseased adenoids in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 821-829.
- 404.- Maw AR, Smith IM, Lance GN:** Lateral cephalometric analysis of children with otitis media with effusion: a comparison with age and sex matched. *J Laryngol Otol* 1991; 105: 71-77.
- 405.- Cantekin EI, Bluestone CD, Doyle WJ:** Effect of levator veli palatini muscle excision on Eustachian tube function. *Arch Otolaryngol* 1983; 109: 281-284.
- 406.- Kurono Y, Mogi G:** Otitis media with effusion and the nasopharynx. A bacteriological and immunological study. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988; S454: 214-217.
- 407.- Sakakura Y, Harada T, Hamaguchi Y, Jin CS:** Interaction of bacteria with immune system of Waldeyer's ring in otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988; S454: 222-226.
- 408.- Hemlin C, Brauner A, Carenfelt C, Wretling B:** Nasopharyngeal flora in otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1991; 111: 556-561.
- 409.- Heikkinen T, Ruuskanen O:** Temporal development of acute otitis media during upper respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 659-661.
- 410.- Alho OP, Koivu M, Sorri M, Oja H, Kilkku O:** Which children are being operated on for recurrent acute otitis media?. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 807-811.

- 411.- Fujiyoshi T, Watanabe T, Ichimiya I, Mogi G:** Functional architecture of the nasopharyngeal tonsil. *Am J Otolaryngol* 1989; 10: 124-131.
- 412.- Durrani FK, Church JA:** Chronic otitis media/sinusitis as presenting infection in pediatric AIDS. *Ann Allergy* 1986; 56: 516.
- 413.- Patow CA:** Human immunodeficiency virus-associated malignancies: diagnosis, natural history and management. *Otolaryngol Clin N Am* 1992; 25: 1307-1320.
- 414.- Barbour SD:** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida en la niñez. *Pediatric Clin North Am* 1987; 34: 247-268.
- 415.- Rubinstein A, Sicklick M, Gupta A, Bernstein L, Klein N, Rubinstein E, Spigland I, Fruchter L, Litman N, Lee H, Hollander M:** Acquired immunodeficiency with reversed T4/T8 ratios in infants born to promiscuous and drug-addicted mothers. *JAMA* 1983; 249: 2350-2356.
- 416.- Ryan B, Connor E, Minnefor A, Desposito F, Oleske J:** Human immunodeficiency virus (HIV) infection in children. *Hematol Oncol Clin N Am* 1987; 1: 381-395.
- 417.- Abemayor E, Calcaterra TC:** Kaposi sarcoma and community acquired immune deficiency syndrome. *Arch Otolaryng* 1983; 109: 536-542.
- 418.- Alarcos E, Blasco R, Alarcos A, Del Pozo MA, Vielba A:** Manifestaciones ORL en pacientes VIH. A propósito de 156 casos. *Acta Otorrinolaring Esp* 1992; 43: 317-320.
- 419.- Herdman RCD, Foster S, Stafford ND, Pinching AJ:** The recognition and management of the otolaryngological manifestations of AIDS. *Clin Otolaryngol* 1989; 14: 323-332.
- 420.- Hadderingh RJ, Tange RA, Danner SA, Eeftinck Schattenkerk JKM:** Otorhinolaryngological findings in AIDS patients: a study of 63 cases. *Arch Otorhinolaryngol* 1987; 244: 11-14.
- 421.- Sant'Anna GD, Franche GLS, Tabajara LMV, Favero RMM, Kuhl G:** Manifestations du syndrome immuno-déficitaire acquis en oto-rhino-laryngologie. *Revue Laryngo* 1991; 112: 63-66.
- 422.- Paradise JL, Haggard MP, Lous J, Roberts JE, Schilder AGM:** Developmental implications of early-life otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 32: S37-S44.

- 423.- **del Castillo Martín F, Medina J, Rosell Barberá J, Cruz Caballero M:** Otitis media aguda en la infancia: estudio de 20532 casos. *An Esp Ped* 1994; 41: 171-175.
- 424.- **Teele DW, Klein JO, Rosner B, Great Boston Otitis Media Study Group:** Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: A prospective, cohort study. *J Infect Dis* 1989; 160: 83-94.
- 425.- **Mofenson LM, Moye J, Bethel J:** Prophylactic intravenous immunoglobulin in HIV-infected children with CD4+ counts of $0.20 \times 10^9/L$ or more. *JAMA* 1992; 268: 483-488.
- 426.- **Avila-Figueroa C, Soria-Rodriguez C, Navarrete-Navarro S, Pavia-Ruiz N, Valencia-Mayoral P, Santos-Preciado JI:** Manifestaciones clínicas de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1989; 46: 448- 454.
- 427.- **Brook I:** Management of chronic suppurative otitis media: superiority of therapy effective against anaerobic bacteria. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 118-193.
- 428.- **Sorensen CH, Andersen LP, Tos M, Thomsen J, Holm-Jensen S:** Nasopharyngeal bacteriology and secretory otitis media in young children. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988; 105: 126-131.
- 429.- **Faden H, Doern G, Wolf J, Blocker M:** Antimicrobial susceptibility of nasopharyngeal isolates of potential pathogens recovered from infants before antibiotic therapy: implications for the management of otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 609-612.
- 430.- **Prellner K, Kahlmeter G, Marchisio P, van Cauwenberge PB :** Microbiology of acute otitis media and therapeutic consequences. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 32: S145-S156.
- 431.- **Valles J, Oliva T:** Estudio bacteriológico de la otitis serosa. *Acta Otorrinolaring Esp* 1995; 46: 91-92.
- 432.- **Schinella RA, Breda SD, Hammerschlag PE:** Otic infection due to pneumocystis carinii in an apparently healthy man with antibody to the human immunodeficiency virus. *Ann Inter Med* 1987; 106: 399-400.
- 433.- **Breda SD, Hammerchlag PE, Gigliotti F, Schinella R:** Pneumocystis carinii in the temporal bone as a primary manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988; 97: 427-430.

- 434.- Sandler ED, Sandler JM, LeBoit PE, Wenig BM, Mortensen N:** Pneumocystis carinii otitis media in AIDS: A case report and review of the literature regarding extrapulmonary pneumocystosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 103: 817-821.
- 435.- Helweg-Larsen S, Jakobsen J, Boesen F, Arlien-Soborg P, Brun B, Smith T, Ulrich K, Orskov B, Gyldensted C, Permin H, Gaub J, Petersen C, Gerstoft J, Bruhn P, Boysen G, Nielsen JO, Faber V, Trojaborg W:** Myelopathy in AIDS. A clinical and electrophysiological study of 23 Danish patients. *Acta Neurol Scand* 1988; 77: 64-73.
- 436.- Djupesland G, Flottorp G, Degre M:** Cochlear hearing loss and viral infection. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1979; 87: 247-254.
- 437.- Veltri RW, Wilson WR, Sprinkle PM:** The implication of viruses in idiopathic sudden hearing loss (ISHL): Primary infection or reactivation of latent viruses? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89:137-141.
- 438.- Haller JO, Cohen HL:** Pediatric HIV infection: an imaging update. *Pediatr Radiol* 1994; 24: 224-230.
- 439.- Shugar JMA, Som PM, Jacobson AL, Ryan JR, Bernard PJ, Dickman SH:** Multicentric parotid cysts and cervical adenopathy in AIDS patients. A newly recognized entity: CT and MR manifestations. *Laryngoscope* 1988; 98: 772-775.
- 440.- Tunkel DE, Loury MC, Fox CH, Goins MA, Johns ME:** Bilateral parotid enlargement in HIV-seropositive patients. *Laryngoscope* 1989; 99: 590-595.
- 441.- Bruner JM, Cleary KR, Batsakis JG:** Immunocytochemical identification of HIV (p24) antigen in parotid lymphoid tissue. *J Laryngol Otol* 1989; 103: 1063-1066.
- 442.- Wald ER, Milmo GJ, Bowen A, Ledesma-Medina J, Salamon N, Bluestone CD:** Acute maxillary sinusitis in children. *N Engl J Med* 1981; 304: 749-754.
- 443.- National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Study Group:** Intravenous immune globulin for the prevention of bacterial infections in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 325: 73-80.
- 444.- Mackowiak PA:** The normal microbial flora. *N Engl J Med* 1982; 307: 83-93.

- 445.- Lebowitz RA, Sculerati N, Lawrence RM, Ambrosino MM:** The role of flexible bronchoscopy in children with AIDS: an update of the New York University experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994; 30: 51-56.
- 446.- Kraus DH, Rehm SJ, Orłowski JP, Tubbs RR, Levine HL:** Upper airway obstruction due to tonsillar lymphadenopathy in human immunodeficiency virus infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 738-740.
- 447.- Brodsky L, Moore L, Stanievich JF, Ogra PL:** The immunology of tonsils in children: The effect of bacterial load on the presence of B- and T-cell subsets. *Laryngoscope* 1988; 98: 93-98.
- 448.- Armstrong D, Gold JWM, Dryjanski J:** Treatment of infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 103: 738-743.
- 449.- Rotbart HA, Levin MJ, Jones JF:** Noma in children with severe combined immunodeficiency. *J Pediatr* 1986; 109: 596-600.
- 450.- Buisson M, Morand P, Genoulaz O:** Changes in the dominant Epstein-Barr virus type during human immunodeficiency virus infection. *J Gen Virol* 1994; 75: 431-437.
- 451.- Goeringer GC, Vidic B:** The embryogenesis and anatomy of Waldeyer's ring. *Otolaryngologic Clin North Am* 1987; 20: 207-217.
- 452.- Abrams DI:** The pre-AIDS syndromes. Asymptomatic carriers, thrombocytopenic purpura, persistent generalized lymphadenopathy, and AIDS-related complex. *Infect Dis Clin North Am* 1988; 2: 343-351.
- 453.- Abrams DI, Lewis BJ, Beckstead JH, Casavant CA, Drew WL:** Persistent diffuse lymphadenopathy in homosexual men: Endpoint or prodrome?. *Ann Intern Med* 1984; 100: 801-808.
- 454.- Metroka CE, Cunningham-Rundles S, Pollack MS, Sonnabend JA, Davis JM, Gordon B, Fernandez RD, Mouradian J:** Generalized lymphadenopathy in homosexual men. *Ann Intern Med* 1983; 99: 585-591.
- 455.- Lang W, Anderson RE, Perkins H, Grant RM, Lyman D, Winkelstein W Jr, Royce R, Levy JA:** Clinical, immunologic, and serologic findings in men at risk for acquired immunodeficiency syndrome. The San Francisco men's health study. *JAMA* 1987; 257: 326-330.

- 456.- Ewing EP, Spira TJ, Chandler FW, Callaway CS, Brynes RK, Chan WC:** Unusual cytoplasmic body in lymphoid cells of homosexual men with unexplained lymphadenopathy: a preliminary report. *N Engl J Med* 1983; 308: 819-822.
- 457.- Gold JWM, Weikel CS, Godbold J, Garcia C, Urmacher C, Cunningham-Rundles S, Koziner B, Pollack M, Gallo RC, Sarngadharan MG, Armstrong D:** Unexplained persistent lymphadenopathy in homosexual men and the acquired immune deficiency syndrome. *Medicine* 1985; 64: 203-213.
- 458.- Janossy G, Pinching AJ, Bofill M, Weber J, McLaughlin JE, Ornstein M, Ivori K, Harris JRW, Favrot M, Macdonald-Burns DC:** An immunohistological approach to persistent lymphadenopathy and its relevance to AIDS. *Clin exp Immunol* 1985; 59: 257-266.
- 459.- Turner RR, Levine AM, Gill PS, Parker JW, Meyer PR:** Progressive histopathologic abnormalities in the persistent generalized lymphadenopathy syndrome. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 625-632.
- 460.- Ewing EP Jr, Chandler FW, Spira TJ, Brynes RK, Chan WC:** Primary lymph node pathology in AIDS and AIDS-related lymphadenopathy. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 977-981.
- 461.- Pileri S, Rivano MT, Raise E, Gualandi G, Gobbi M, Martuzzi M, Gritti FM, Gerdes J, Stein H:** The value of lymph node biopsy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and the AIDS-related complex (ARC): a morphological and immunohistochemical study of 90 cases. *Histopathology* 1986; 10: 1107-1129.
- 462.- Burke AP, Anderson D, Mannan P, Ribas JL, Liang Y, Smialek J, Virmani R:** Systemic lymphadenopathic histology in human immunodeficiency virus-1-seropositive drug addicts without apparent acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 1994; 25: 248-256.
- 463.- Italian Register for HIV infection in children:** Features of children perinatally infected with history and risk of transmission. *Lancet* 1991; 343: 191-195.
- 464.- Margulis AR, Feinberg SB, Lester RG, Good RA:** Roentgen manifestations of congenital agammaglobulinaemia. *Radiology* 1957; 69: 354-359.

- 465.- **France AJ, Kean DM, Douglas RHB, Chiswick OMA, Clair DST, Best JJK, Goodwin GM, Brettle RP:** Adenoidal hypertrophy in HIV-infected patients. *Lancet* 1988; 2: 1076.
- 466.- **Finfer MD, Schinella RA, Rothstein SG, Persky MS:** Cystic parotid lesions in patients at risk for the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114: 1290-1294.
- 467.- **de Vries EJ, Kapadia SB, Johnson JT, Bontempo FA:** Salivary gland lymphoproliferative disease in acquired immune disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 99: 59-62.
- 468.- **Rothstein SG, Persky MS, Edelman BA, Gittleman PE, Stroschein M:** Epiglottitis in AIDS patients. *Laryngoscope* 1989; 99: 389-392.
- 469.- **Ognibene FP:** Upper and lower airway manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Ear Nose and Throat J* 1990; 69: 424-431.
- 470.- **Corey JP, Seligman I:** Otolaryngology problems in the immune compromised patient- An evolving natural history. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 104: 196-203.
- 471.- **Schielke E, Pfister HW, Einhaupl KM:** Peripheral facial nerve palsy associated with HIV infection. *Lancet* 1989; 1: 553-554.
- 472.- **Kamani N, Lightman H, Leiderman I, Krilov LR:** Pediatric acquired immunodeficiency syndrome-related complex: clinical and immunologic features. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 383-388.
- 473.- **Brandtzaeg P:** Immunopathological alterations in tonsillar disease. *Acta otolaryngol (Stockh)* 1988; suppl 454: 64-69.
- 474.- **Ying M:** Immunological basis of indications for tonsillectomy and adenoidectomy. *Acta Otolaryngol Stockh* 1988; 454 (suppl): 279-285.
- 475.- **Shahab I, Osborne BM, Butler JJ:** Nasopharyngeal lymphoid tissue masses in patients with human immunodeficiency Virus-1. *Cancer* 1994; 74: 3083- 3088.
- 476.- **Kapadia SB, Firpo A, Wenig BM, Heffner DK:** Nasopharyngeal atypical hyperplasia in HIV infections. *Mod Pathol* 1993; 6: 81A.
- 477.- **Desai SD:** Seropositivity, adenoid hypertrophy and serous otitis media in adults - a recognized clinical entity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107: 755-757.

- 478.- Shibata D, Weiss LM, Hernandez AM, Nathwani BN, Bernstein L, Levine AM:** Epstein-Barr virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Blood* 1993; 81: 2102-2109.
- 479.- Egerter DA, Beckstead JH:** Malignant lymphomas in the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 602-606.
- 480.- Bakshi SS, Tetali S, Abrams EJ, Paul MO, Pahwa SG:** Repeatedly positive human immunodeficiency virus type 1 DNA polymerase chain reaction in human immunodeficiency virus-exposed seroreverting infants. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 658-662.
- 481.- European Collaborative Study:** Weight, height and human immunodeficiency virus infection in young children of infected mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 685-690.
- 482.- Chase C, Vibbert M, Pelton SI, Coulter DL, Cabral H:** Early neurodevelopmental growth in children with vertically transmitted human immunodeficiency virus infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 850-855.
- 483.- Hirschel B:** HIV infection: Diagnosis and epidemiology. *Seminars Hematology* 1988; 25: 197-207.
- 484.- Simpson BJ, Andiman WA:** Difficulties in assigning human immunodeficiency virus-1 infection and seroreversion status in a cohort of HIV-exposed in children using serologic criteria established for Centers for disease Control and Prevention. *Pediatrics* 1994; 87: 840-842.
- 485.- Rabin RL, Roederer M, Maldonado Y:** Altered representation of naive and memory CD8 T cell subsets in HIV-infected children. *J Clin Invest* 1995; 95: 2054-2060.
- 486.- Pantaleo G, Demarest JF, Soudeyns H:** Major expansion of CD8+ T cells with a predominant V β usage during the primary immune response to HIV. *Nature* 1994; 370: 463-467.
- 487.- Lifson AR, Buchbinder SP, Sheppard HW:** Long-term human immunodeficiency virus infection in asymptomatic homosexual and bisexual men with normal CD4+ lymphocyte counts: immunologic and virologic characteristics. *J Infect Dis* 1991; 163: 959-965.

- 488.- Cao Y, Qin L, Zhang L, Safrit J, Ho DD:** Virologic and immunologic characterization of long-term survivors of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 201-208.
- 489.- Lauder I, Campbell AC:** The lymphadenopathy of human immunodeficiency virus infection. *Histopathology* 1986; 10: 1203-1207.
- 490.- Najera R, Gonzalez Lahoz J, de Andrés R:** X Conferencia internacional sobre el SIDA. Yokohama, 7-11 de agosto de 1994 (1ª parte). *Pub of SEISIDA* 1994; 5: 507-512.
- 491.- Sheppard HW, Lang W, Ascher MS, Vittinghoff E, Winkelstein W:** The characterization of non-progressors: long-term HIV-1 infection with stable CD4+ T cell levels. *AIDS* 1993; 7: 1159-1166.
- 492.- Husson RN, Lan Y, Kojima E, Venzon D, Mitsuya H, McIntosh K:** Vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: Autologous neutralizing antibody, virus load, and virus phenotype. *J Pediatr* 1995; 126: 865-871.
- 493.- Navarro J, Pizarro A, Fernández-Cruz E, Fresno M, Muñoz-Fernández MA:** Pentoxifylline preferentially inhibits interleukin-10 production by HIV-1-infected human T cells. *AIDS* 1994; 8: 192-194.
- 494.- Viganó A, Principi N, Villa ML, Riva C, Crupi L, Trabattoni D, Shearer GM, Clerici M:** Immunologic characterization of children vertically infected with human immunodeficiency virus, with slow or rapid disease progression. *J Pediatr* 1995; 126: 368-374.
- 495.- Spiegel H, Herbst H, Niedobitek G, Foss Hd, Stein H:** Follicular dendritic cells are a major reservoir for human immunodeficiency virus type 1 in lymphoid tissues facilitating infection of CD4+ T-helper cells. *Am J Pathol* 1992; 140: 15-22.
- 496.- Fox CH, Tenner-Racz K, Racz P, Firpo A, Rizzo PA, Fauci AS:** Lymphoid germinal centers are reservoirs of human immunodeficiency virus type 1 RNA. *J Infect Dis* 1991; 164: 1051-1057.
- 497.- Tenner-Racz K, Racz P, Dietrich M, Kern P:** Altered follicular dendritic cells and virus-like particles in AIDS and AIDS-related lymphadenopathy. *Lancet* 1985; 1: 105-106.
- 498.- Lifson AR:** La prevención de la infección por el VIH: ¿hemos perdido el rumbo?: *Lancet* (ed esp) 1994; 25: 197-198.

VIII. ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

Ac	Anticuerpo.
ADCC	Anticuerpo dependiente citotoxicidad celular.
ADN	Acido desoxirribonucleico.
ADVP	Adicción a drogas por vía parenteral.
Ag	Antígeno.
AOS	Apnea obstructiva del sueño.
AZT	Azidotimidina.
CAE	Conducto auditivo externo.
CAF	Factor celular antivírico.
CAM	Comunidad Autónoma de Madrid.
CD4	Linfocitos CD4.
CD8	Linfocitos CD8.
CDC	Centers for Disease Control.
CMV	Citomegalovirus.
Coc CD4/CD8	Cociente linfocitos CD4/linfocitos CD8.
CRD	Cuaderno de recogida de datos.
CRS	Complejo Relacionado con el SIDA.
DS	Desviación <i>standard</i> .
dB	Decibelio.
ECS	Estudio Colaborativo Europeo.
EEUU	Estados Unidos.
ELISA	Enzyme linked immunoabsorbent assay.
HGUGM	Hospital General Universitario "Gregorio Marañón".
HNJ	Hospital del Niño Jesús.
HNS	Hipoacusia neurosensorial.
HPL	Hiperplasia folicular linfoide.
HTLNF	Hipertrofia del tejido linfático nasofaríngeo.

Igs	Inmunoglobulinas.
Ig A	Inmunoglobulina A.
Ig G	Inmunoglobulina G.
Ig M	Inmunoglobulina M.
IN	Índice nutricional.
IVAP	Producción in vitro de anticuerpos.
LGP	Linfadenopatía generalizada persistente.
LTNP	Largo tiempo no progresores.
LTR	Long Terminal Repeat.
NIL	Neumonitis Intersticial Linfoidea.
OMA	Otitis media aguda.
OME	Otitis media con efusión.
OMS	Otitis media supurada.
OSM	Otitis seromucosa.
ORL	Otorrinolaringología.
PCP/NPC	Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> .
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa.
PEAT	Potenciales Evocados Auditivos de Tronco.
PHA	Phytohemaglutinina.
PW	Pokeweed.
Rx	Radiografía.
RNM	Resonancia Nuclear Magnética.
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida.
SNC	Sistema Nervioso Central.
TC	Tomografía computarizada.
TM-SX	Trimetropin-Sulfametoxazol.
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
VIH-1	Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1.
VIH-2	Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 2.
VEB	Virus de Epstein-Bar.

VPP	Valor predictivo positivo.
X	Media aritmética.
ZDV	Zidovudina.

IX. ANEXO TABLAS

ANEXO TABLAS

Tabla I: Casos acumulados de SIDA pediátrico en España desde 1981 hasta el 30 de Septiembre de 1995.

Edad	ADVP	Hemoder.	Transf.	Sex	HMR	Desc/N.C.	Total
<1	-	-	-	-	296	1	297
1-2	-	-	3	-	159	2	164
3-4	-	-	1	-	87	2	90
5-9	-	32	2	-	63	2	99
10-12	-	31	1	-	6	-	<u>38=688</u>
13-14	2	27	2	-	1	1	33
15-19	182	66	5	30	-	4	296

ADVP: Adicción a drogas por vía parenteral

Hemoder: Receptores de hemoderivados

Transf: Receptores de transfusiones sanguíneas

HMR: Hijos de madres de riesgo

Sex: Relaciones sexuales de riesgo

Desc/N.C: No se mencionan exposiciones de riesgo

Tabla II: Mecanismos de transmisión.³

-VIAS RECONOCIDAS DE TRANSMISION

-Inoculación de sangre

- . Transfusión de sangre y productos sanguíneos
- . Agujas, jeringuillas, instrumentos compartidos por los ADVP
- . Pinchazos con agujas, heridas abiertas y exposición de mucosas con sangre infectada
- . Inyección con aguja no esterilizada

-Sexual

- . Homosexual: hombre-hombre.
- . Heterosexual: hombre-mujer, mujer-hombre
- . Abuso sexual: posible en niños

-Perinatal

- . Intraútero
- . Intraparto

-Otros

- . Trasplante de órganos
- . Inseminación artificial
- . Leche materna

-VIAS INVESTIGADAS Y NO CONFIRMADAS

-Contacto personal

- . Intrafamiliar, laboral
- . Cuidados médico-sanitarios sin exposición a sangre

-Insectos

Tabla III: Factores capaces de activar las secuencias reguladoras del VIH.

1- Estímulos físicos:

- Luz ultravioleta.
- Temperatura (shock térmico 41,3°).

2- Mitógenos y estímulos químicos:

- Esteres de forbol.
- 5-iodo-2' deoxiuridina.
- Phytohemaglutinina.
- Pokeweed.

3- Virus heterólogos:

- Herpes virus tipo 1 y 6.
- Citomegalovirus (proteínas de síntesis temprana).
- Virus de Hepatitis B (proteína X).
- Virus de Epstein-Barr.
- VLTH-I.

4-Activación inmunológica:

- Respuesta específica al antígeno.
- Activación por anticuerpos anti CD3.
- Factor de necrosis tumoral.
- Interleucina 1.
- Interleucina 6.

Tabla IV: Alteraciones inmunológicas descritas en la infección por el VIH.

-Alteraciones de la inmunidad humoral

-Anomalías humorales cuantitativas:

-Hipergammaglobulinemia policlonal, simple o de múltiples isotipos.

-Anomalías humorales cualitativas:

-Respuesta disminuida a antígenos dependientes y no dependientes de linfocitos T (respuesta disminuida a vacunas).

-Defectos funcionales in vitro:

-Respuesta marcadamente reducida de linfocitos B a mitógenos.

-Secreción espontáneamente aumentada de inmunoglobulinas.

-Secreción de inmunoglobulinas disminuidas in vitro por inducción por mitógenos.

-Alteraciones de la inmunidad celular.

-Actividad in vivo disminuida:

-Susceptibilidad aumentada a las infecciones oportunistas y a los tumores.

-Anergia a antígenos de recuerdo.

-Anomalías celulares cuantitativas:

-Linfopenia (linfopenia absoluta rara en niños).

-Disminución del porcentaje de linfocitos T4.

-Disminución-inversión del T4/T8.

-Anomalías funcionales de los linfocitos T:

-Respuesta disminuida a algunos mitógenos(PHA, Con A, PWM) y a antígenos solubles.

-Proliferación disminuida de linfocitos T frente a Ag específica.

-Expansión potencial clonal reducida.

-Producción disminuida de IL-2 (y baja inducción en la expresión de IL-2).

-Producción disminuida de gamma-interferón y de linfoquinas.

-Alteración de las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada

-Anomalías de los monocitos-macrófagos:

-Defectos de la función celular accesoria:

-Disminuida expresión del HLA-DR.

-Disminuida actividad de las células presentadoras de antígeno.

-Defectos de la función efectora:

-Monocitopenia en niños.

-Disminuida quimiotaxis de los monocitos.

-Disminuida fagocitosis anticuerpo-dependiente.

-Disminuida producción de alfa-FNT.

-Disminuida actividad de NK

Tabla V: Patogenia de las lesiones del SIDA en el niño¹¹².

1-Lesiones primarias por infección VIH

-Sistema linforreticular:

-Timo.

-Ganglios linfáticos.

-Cerebro.

2-Lesiones asociadas a secuelas indirectas por infección VIH:

-Lesiones asociadas a la inmunodeficiencia:

-Infecciones oportunistas.

-Infecciones recurrentes por bacterias patógenas.

-Lesiones asociadas con el virus de Epstein-Barr:

-Complejo HPL/NIL.

-Hiperplasia linfática ganglionar o extra ganglionar.

-Trastornos linfoproliferativos.

-Linfoma maligno.

-Lesiones asociadas con enfermedades crónicas debilitantes:

-Inanición y sus secuelas.

-Lesiones asociadas con accidentes patogénicos por:

-Nutrición parenteral total.

-Ventilación mecánica y oxigenoterapia.

-Otros.

3-Lesiones de patogenia no precisadas:

-Arteriopatía

-Cardiomiopatía

-Nefropatía

-Procesos neoplásicos

-Trombopenia

Tabla VI: Sistema clasificatorio de los CDC en la infección VIH pediátrica¹⁴⁹.

Clase PO: Infección indeterminada en niños <15 meses

Clase P1: Infección asintomática

Subclase P1-A: Función inmune normal.

Subclase P1-B: Función inmune anormal.

Subclase P1-C: Función inmune no realizada.

Clase P2: Infección sintomática

Subclase P2-A: Manifestaciones inespecíficas.

Subclase P2-B: Enfermedad neurológica progresiva.

Subclase P2-C: Neumonitis intersticial linfoide.

Subclase P2-D: Enfermedades infecciosas secundarias.

Categoría P2-D1: Infecciones oportunistas definitorias de caso SIDA: neumonía por *Pneumocystis carinii*, cryptosporidiasis crónica, toxoplasmosis diseminada con comienzo después de los treinta días de vida, estrongiloidiasis extraintestinal, isosporiasis crónica, candidiasis (esofágica, bronquial o pulmonar), cryptococosis extrapulmonar, histoplasmosis diseminada, infección diseminada extrapulmonar y no cutánea por micobacterias (cualquier especie salvo la lepra), infección por CMV que comienza después de los treinta días de vida,

coccidioidomicosis extrapulmonar o diseminada, nocardiosis y leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Categoría P2-D2: Infecciones bacterianas graves recurrentes: Incluye niños con infecciones bacterianas graves (dos o más en un periodo de dos años), no explicadas y recurrente, tales como sepsis, meningitis, neumonía, abscesos de un órgano interno e infecciones osteoarticulares.

Categoría P2-D3: Otras enfermedades infecciosas en probable relación con la infección por el VIH: Candidiasis oral persistente durante dos o más meses, dos o más episodios de estomatitis herpética en un año o infección multidermatómica o diseminada por herpes varicela zóster.

Subclase P2-E: Cáncer secundario.

Categoría P2-E1: Cáncer secundario indicador de caso SIDA. Incluye niños con neoplasias indicadoras de un defecto de la inmunidad celular tales como el sarcoma de Kaposi, linfomas no hodgkinianos de células B y linfoma cerebral primario.

Categoría P2-E2: Otros cánceres específicos en probable relación con la infección por VIH.

Subclase P2-F: Otras enfermedades en probable relación con la infección por el VIH: Hepatitis, miocardiopatía, nefropatía, enfermedad dermatológica o hematológica (anemia, trombocitopenia).

Tabla VII: Correlación entre las clasificaciones de la infección por el VIH en pediatría.

<u>Clasificación 1987</u>	<u>Clasificación 1994</u>
P-0	Prefix "E"
P-1	N
P-2A	A, B y C
P-2B	C
P-2C	B
P-2D1	C
P-2D2	C
P-2D3	B
P-2E1	C
P-2E2	B
P-2F	B

Tabla X: Valores normales de subpoblaciones linfocitarias.

Tipo de célula	Edad (meses)	Porcentaje	Valor absoluto
Linfocitos CD4	1-6	39-63	1728-5060
	7-12	35-59	1640-5082
	13-24	33-59	1268-4419
	25-74	33-51	606-2784
Linfocitos CD8	1-6	16-33	842-2319
	7-12	16-34	807-2346
	13-24	33-59	653-2758
	25-74	33-51	499-1923
CD4/CD8	1-6	1.2-3.5	
	7-12	1.3-3.4	
	12-24	1.2-3.3	
	25-74	1.0-2.1	

Tabla XI: Variables inmunológicas. Rangos de normalidad por edades.

Edad	Ig G	Ig M	Ig A
4-6 meses	20-107	55-799	1-64
7-12 meses	32-155	223-1099	3-73
13-24 meses	29-221	344-1180	8-98
25-36 mesees	60-225	526-1258	8-145
3-5 años	42-212	473-1385	31-147
6-8 años	44-242	411-1435	45-214
9-11 años	36-240	654-1594	31-251
12-16 años	39-330	698-1500	37-274

Tabla XII: Causas de linfadenopatía en niños infectados por el VIH.

- VIH
- Linfadenitis bacteriana (*S. aureus*, Streptococo Grupo A)
- Tuberculosis
- Mycobacterias (*Avium*-intracelular y *Scrofulaceum*)
- Histoplasmosis
- Coccidiomycosis
- Sporotricosis
- Actinomicosis
- Virus de Epstein Barr
- Citomegalovirus
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma de células B
- Terapia con fenitoína
- Enfermedad del arañazo de gato.

Tabla XIX : Distribución por edades de la patología sinusal en el grupo control.

Edad (años)	Senos libres		Vel. <25%		Vel. 25-75%		Vel. >75%	
3	59	74,68%	11	13,93%	6	7,59%	3	3,8%
4	54	69,23%	18	23,08%	4	5,13%	2	2,56%
5	33	70,2%	6	12,77%	6	12,77%	2	4,26%
6	45	86,54%	5	9,61%	2	3,85%	-	-
7	41	67,21%	14	22,95%	6	9,84%	-	-
8	36	51,43%	22	31,43%	9	12,86%	3	4,28%
9	36	80%	6	13,33%	-	-	3	6,67%
10	18	100%	-	-	-	-	-	-
11	23	100%	-	-	-	-	-	-
12	27	100%	-	-	-	-	-	-
13	18	50%	11	30,56%	7	19,44%	-	-
14	-	-	7	100%	-	-	-	-
15	4	66,67%	-	-	2	33,33%	-	-