Utilidad de los tests cutáneos (mantoux y prueba de hipersensibilidad retardada) en la infección por el VIH

A. CABARCOS ORTIZ DE BARRÓN, F. L. LADO LADO, C. PESTONI PORVÉN*,
V. LORENZO ZÚÑIGA

*Servicio de Medicina Interna. *Servicio de Dermatología y Venereología. Departamento de Medicina. Departamento de Dermatología y Otorrinolaringología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Santiago de Compostela*

UTILITY OF SKIN TESTS (TUBERCULIN AND DELAYED-TYPE
HIPERSENSITIVITY REACTION) IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

RESUMEN

El objetivo de la presente revisión es actualizar y estandarizar las indicaciones y sistemas de aplicación de las pruebas de sensibilidad a la tuberculosis (mantoux) y de hipersensibilidad retardada en pacientes con infección por VIH.

PALABRAS CLAVE: VIH. Mantoux. Tuberculina. Multitest. Hipersensibilidad retardada.

ABSTRACT

The aim of this study is to asses the management and application of skin tests (tuberculin and delayed-type hypersensitivity reaction) in patients with HIV-infection.

KEY WORDS: HIV. Mantoux Tuberculin. Skin test. Delayed hypersensitivity.type reaction. DTH.

Cabarcos Ortiz de Barrón A, Lado Lado FL, Pestoni Porvén C, Lorenzo Zúñiga V. Utilidad de los test cutáneos (mantoux y prueba de hipersensibilidad retardada) en la infección por el VIH. An Med Interna (Madrid) 2001; 18: 644-649.

INTRODUCCIÓN

El aumento de incidencia de la tuberculosis se objetiva tanto en zonas endémicas del mundo desarrollado (cuenca mediterránea) y países subdesarrollados como en aquellos estados en que la tuberculosis se consideraba una curiosidad perteneciente a tiempos pasados (1-7). Es en estos últimos países donde formas atípicas y la enfermedad causada por gérmenes multirresistentes han causado problemas de salud severos tanto a seropositivos para el VIH como a pacientes sin esta enfermedad de base (7-11). Con la aparición y aplicación masiva de la terapia antirretrovírica (12,13) y el impacto en la supervivencia de estos pacientes se destaca la importancia que presenta la tuberculosis en la infección por VIH y su problema de salud general (14-21) siendo necesaria una especial atención a la detección temprana y su correcta profilaxis o tratamiento al ser la prevención la mejor manera de controlar la expansión de la tuberculosis (22-28).

En el momento actual, la mejor manera de detectar la infección tuberculosa reside en la prueba de la tuberculina (29) que en los casos avanzados no es muy resolutive debido a la frecuencia de anergia cutánea y los consiguientes falsos

negativos (30-33) por ello debe aplicarse simultáneamente con una prueba que mide la hipersensibilidad retardada facilitando la identificación del paciente anérgico (los cuales tienen unas especiales implicaciones diagnósticas y terapéuticas) ya que la tuberculosis se presenta con formas atípicas y puede ser incluso frecuente en pacientes seropositivos con radiografías de tórax normales (inmunológicamente están severamente inmunodeprimidos por lo que la anergia es mas frecuente en ellos) (34-39).

PRUEBA DE LA TUBERCULINA

Consiste en producir una pequeña pápula a las 48 ó 72 horas de haber sido inyectado subcutáneamente una cierta cantidad de PPD. Primeramente utilizada por Robert Koch en 1890 que empleó la vieja tuberculina (OT) como agente terapéutico, se preparaba con caldos de cultivo del bacilo esterilizados al calor que eran filtrados y concentrados. En 1908 Von Pirquet utilizó por primera vez la tuberculina con fines diagnósticos. En 1934 Florence Siebert se sirvió de un precipitado de filtrados de la vieja tuberculina con sulfato amónico y áci-

Trabajo aceptado: 8 de Marzo de 2001

Correspondencia: Andrés Cabarcos Ortiz de Barrón. Servicio de Medicina Interna. Hospital Gil Casares. C/ A Choupana, s/n. 15706 Santiago de Compostela

do tricloroacético y lo nombró derivado purificado de proteína (PPD), creando una gran cantidad entre 1939 y 1941 siendo considerada desde este momento el material de referencia estándar para todas las tuberculinas (lote 49608 de Siebert) es el llamado PPD-S. Para reducir la adsorción de la tuberculina al cristal y contenedores de plástico, se añade una pequeña cantidad de un detergente llamado Tween (*Connaught Laboratories, Inc, Swiftwater, PA Park-Davis, Avon CT*) y es la tuberculina que se utiliza la prueba estándar con 5 unidades de PPD-S (29).

En España y el sur de Europa se usa la tuberculina PPD-RT 23, que utiliza Tween-80 como adsorbente y su potencia es diferente a la anterior (utilizada en USA) de tal manera que 5 unidades de tuberculina PPD-S equivalen a una cantidad entre 2 y 2,5 unidades de tuberculina PPD-RT 23 (40-42).

La prueba de la tuberculina es una reacción de hipersensibilidad retardada que refleja hasta cierto punto la inmunidad celular frente a la tuberculosis. En los pacientes VIH+ la interpretación de esta prueba es complicada debido al grado variable de inmunodeficiencia, una respuesta reactiva es un buen indicador de infección tuberculosa pero una respuesta negativa no excluye la infección.

Fisiopatológicamente, aparecen numerosos leucocitos polimorfonucleares en el lugar de la inyección entre las 6 y doce horas de la administración. A las 24 ó 40 horas el infiltrado dérmico consiste en macrófagos y linfocitos. Muchos de los linfocitos son células T que expresan antígenos de superficie de activación, (T10+, T ac+), la mayoría de los linfocitos T dentro de los infiltrados perivasculares de la reacción tuberculínica son del fenotipo helper-inducer (T4+), los linfocitos supresores CD8 están distribuidos en menor número por todos los infiltrados. La razón existente entre helper / supresores es 2:1 similar a la presente en sangre periférica y zonas de inyección, que el contagio desemboque en infección tuberculosa depende del número y viabilidad de bacilos y de la actividad bactericida de los macrófagos. Como la mayor parte de los macrófagos alveolares no están activados su actividad bactericida es baja, por lo que aparecen múltiples bacilos viables dentro y fuera de los macrófagos que son transportados por el sistema linfático a los ganglios linfáticos mediastínicos y al torrente circulatorio, desde el que alcanza la mayor parte de los órganos de la economía. En la gran mayoría de los casos la inmunidad celular específica y la hipersensibilidad retardada a las tubérculo-proteínas, comienzan a ser evidentes entre dos y cuatro semanas de la infección. Es debido a que algunos macrófagos que fagocitaron el bacilo tuberculoso procesaron los antígenos de la micobacteria y los presentaron a los linfocitos T, los cuales responden produciendo linfocinas que actúan como factores quimiotáxicos y factores de crecimiento para otros linfocitos y macrófagos. En este momento, el huésped ha desarrollado la respuesta inmune mediada por células y la hipersensibilidad retardada al antígeno del bacilo tuberculoso se manifiesta clínicamente por una respuesta positiva a la prueba de la tuberculina.

Con respecto a las interacciones con el VIH, la inmunidad celular se ve afectada en su elemento mas importante, el linfocito CD4 condicionando una estrecha relación patogénica entre ambos procesos, las células CD4 y los macrófagos como hemos visto, desempeñan un papel central en la respuesta inmune frente al bacilo tuberculoso. El VIH infecta específicamente estas células, resultando en una progresiva deplección y disfunción de las mismas, especialmente los lin-

focitos CD4. La función macrófagica es anormal tanto por actividad del VIH como por la falta de factores activadores de macrófagos producidos por los linfocitos CD4. Estas condiciones facilitan el desarrollo de la tuberculosis pulmonar primaria progresiva, diseminación hematogena del bacilo tuberculoso a lugares extrapulmonares y el aumento de la frecuencia de reactivación de la previa enfermedad tuberculosa. A nivel celular los linfocitos T de estos pacientes tienen disminuidas las respuestas proliferativas como puede observarse al aplicarles la prueba de la tuberculina, y la respuesta T citolítica a las células con antígenos de micobacteria esta disminuida en la misma progresión que el descenso de linfocitos CD4, en suma, la falta de síntesis de interferón y la propia acción del VIH sobre las células mononucleares causa una disfunción en los macrófagos que permite la reproducción intracelular de la micobacteria conduciendo a la reactivación de la enfermedad (41).

TÉCNICA Y MÉTODO DE APLICACIÓN

La administración de la tuberculina debe hacerse como inyección intracutánea, en la superficie volar del antebrazo previamente esterilizada, utilizando una aguja fina, preferiblemente del número 26 ó 27, con el bisel hacia arriba. La solución debe ser retirada del vial que lo contiene utilizando una técnica aséptica y para reducir la adsorción se tiene que administrar inmediatamente. Como resultado debe producirse una vesícula de al menos 6 mm de diámetro. La dosis apropiada son 0,1 mL correspondientes a 2 UT de tuberculina PPD - RT 23 (42, 43), ya que mayores o menores cantidades de antígeno pueden variar el tamaño de la reacción. También es importante que la inyección sea intracutánea ya que si es a mayor profundidad, el flujo sanguíneo de la dermis podría aclarar la dosis, haciendo mas difícil el calculo exacto de la misma.

La tuberculina PPD-RT-23 es la utilizada en Europa y España y es un derivado proteico purificado del lote RT-23 obtenido por el Instituto Serológico de Copenhague a partir de los cultivos filtrados por *Mycobacterium tuberculosis* de tipo humano. Su equivalencia biológica es la siguiente: 0,00004 mg de PPD RT-23 equivalen a 0,0001 mg de PPD-S, una unidad de PPD-RT 23 son 0,00002 mg de la misma por lo que dos unidades de PPD RT-23 (0,00004 mg) son bioequivalentes a 5 UT de PPD-S (0,0001 mg). Por otra parte una UT (Unidad Internacional tuberculínica) corresponde a 0,00002 mg / 0,1 cc y es equivalente a una dilución al 1/10.000 de la vieja tuberculina (OT), y se corresponde con una actividad de 0,000028 mg del preparado estándar, a partir de esto se denomina a la concentración 0,0001 mg/0,1 cc (que es 5 veces superior en concentración a la unidad), 5 UT, que son las que se utilizan para realizar el mantoux con el PPD-S.

Con respecto a la tuberculina empleada en el multitest, la cantidad de tuberculina que contiene se calcula a partir de estos 0,3 ml de antígeno a una concentración de 300.000 UI/ml por lo que son 9.000 unidades de OT, equivalentes a 5 unidades de PPD-S (una UT del PPD equivaldría a 1800 UI de la PHR). Aunque toda esta cantidad de tuberculina no se inyecta al paciente ya que permanecen residuos en el aplicador (44).

La reacción debe ser leída a las 48-72 horas, definiéndose como positiva la induración mayor de 10 mm, no el eritema. En los pacientes inmunocompetentes una conversión seria una

induración mayor de 6 mm con respeto a una reacción previa menor de 10 mm hasta una superior a 10 mm.

El método de determinación de la induración tradicionalmente se realiza por inspección y palpación anotándose el diámetro transversal. Con lectores experimentados se puede alcanzar una precisión de 2 mm. Otro método consiste en el "sistema del bolígrafo" consistente en trazar una línea desde la piel sana a derecha e izquierda de la induración dirigida hacia el centro, hasta que esta hace detenerse el avance de la punta, un estudio mostró que no hay diferencias significativas con la palpación por personal experimentado, pero permitía ser realizado por personal menos entrenado (45). Por otra parte la variabilidad en la lectura de la prueba ha sido bien documentada en la literatura, mostrando que debe ser realizado y leído por personal entrenado al efecto (29,41).

INTERPRETACIÓN DE LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA

En condiciones normales el 90% de las personas infectadas por la tuberculosis responden a la inyección de dos UT de PPD-RT 23 con 10 mm de induración y bastantes con 20 mm. Aunque el criterio de 10 mm es el más utilizado en los estudios y el que mas discriminación ofrece en poblaciones con reacciones cruzadas a otras micobacterias, la induración entre 5 mm y 10 mm debe ser considerada como altamente sospechosa en zonas relativamente libres de otras micobacterias, en personas con contactos activos de tuberculosis e incluso en pacientes VIH+ (27,29,32,46).

Una prueba de la tuberculina no puede sensibilizar a personas no infectadas previamente, pero puede estimular o realzar una inmunidad establecida remotamente este fenómeno es el llamado efecto Booster, que se establece varios días después de la administración de la tuberculina persistiendo al menos un año (47). Este problema se resuelve retestando una semana después a aquellas personas con una respuesta débil o negativa y una historia incierta de contacto con la tuberculosis. Si este segunda prueba es positiva se puede atribuir al estímulo de un estado de hipersensibilidad subclínica de una vieja infección, con mas posibilidad que a una conversión reciente (lo que implicaría la necesidad de quimiopprofilaxis) (29). Este fenómeno es mas frecuente en personas maduras y de edad, situándose como máximo alrededor de los 55 años, pero desafortunadamente también puede observarse con micobacterias no tuberculosas en las áreas donde son endémicas (47).

La vacunación con BCG también puede producir una respuesta significativa, dependiendo de la cepa utilizada y la población estudiada. Es imposible diferenciar clínicamente una reacción debida a la vacunación previa o a la infección tuberculosa, sin embargo las reacciones a la BCG son frecuentemente menores de 10 mm de induración y tienden a descender con el tiempo (48,49). También hay dudas con respecto a la duración en el tiempo de la inmunidad conferida por la vacunación con BCG dependiendo entre otras cosas de la cepa utilizada (50). Debido a esto debe practicarse la prueba de la tuberculina a las personas vacunadas y deben considerarse en el estadije clínico contactos cerrados con un paciente tuberculoso y con una reacción de 5 mm como infectados; al igual que las reacciones mayores de 10 mm (51).

Dentro de la interpretación de la prueba de la tuberculina es importante tener en cuenta aquellas circunstancias que pro-

ducen resultados falsamente positivos o aquellas en que no hay respuesta a pesar de haber sido infectados. Las reacciones falsamente positivas se deben siempre a reactividad cruzada con micobacterias no tuberculosas (29). Las reacciones falsamente negativas, aunque raras en pacientes relativamente sanos, se observan en tanto como un 20% de las personas con una tuberculosis activa cuando se realiza la prueba por primera vez. El 25% de estos negativos a una dosis estándar inicial, también lo son aunque se incremente la dosis a 250 UT (52).

La mayor parte de los falsos negativos en pacientes tuberculosos se deben a enfermedad general y revierten a positivo a las dos o tres semanas del tratamiento, cuando se ha repuesto la salud del organismo. Las situaciones mas frecuentes de falsos negativos las mostramos en tabla I.

TABLA I

SITUACIONES DE FALSOS NEGATIVOS DE LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA

Factores		
Asociados al paciente	Infecciones	Viricas, bacterias, hongos VIH
	Vacunación con virus vivos Malnutrición Neoplasias Terapia Enfermedades	Inmunosupresora, corticoide hematológicas y sarcoidosis, metabólicas y IRC
	Edad avanzada primoinfección tuberculosa	
Asociados a la tuberculina	Desnaturalización Adsorción Dilución	Luz, calor Al contenedor o jeringa Excesiva o diluyente inadecuado
Administración	Dosis Vía	Inadecuada Intramuscular o intradérmica
Lectura	mala lectura	Inexperiencia Error de transcripción
Reversión		Extinción de la inmunidad

IRC: Insuficiencia renal crónica.

La malnutrición y otros estados subyacentes, disminuye todas las pruebas de inmunidad retardada. La sarcoidosis, produce un estado en el cual la tuberculina puede ser falsamente negativa y revertir a positiva cuando disminuye la fase de actividad del proceso sarcoidótico. Las infecciones virales intercurrentes, infecciones bacterianas como brucelosis, salmonella y la propia tuberculosis, así como enfermedades del sistema retículo endotelial y tratamientos con corticoides, explican numerosos falsos negativos. Sin embargo las razones inmunológicas que causan la reducción de la reactividad son múltiples, complejas y pobremente conocidas. Las reacciones adversas a la prueba de la tuberculina son raras y no aumentan la induración, consisten principalmente en vesículas y/o ulceración local y mas raramente fiebre y linfadenopatía.

Con respecto a la infección por VIH, debido a que la reactividad a la prueba de la tuberculina depende de que el sistema de inmunidad celular T este intacto la presencia de infección por VIH, con sus especiales características, va a debilitar la respuesta a la misma de manera progresiva, causando numerosos falsos negativos, por ello en estos pacientes debe considerarse positiva la respuesta mayor de 5 mm (46) .

PRUEBA DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

La prueba de hipersensibilidad retardada (PHR), consistente en una prueba de múltiples antígenos, siete en concreto, destinados a evaluar la hipersensibilidad retardada, y tener una aproximación al estado de la inmunidad celular (53-56).

Históricamente, se han intentado utilizar múltiples formas de determinar la inmunidad celular retardada (57) que requiere de una compleja interacción entre linfocitos, macrófagos y linfocinas, la presencia de su funcionamiento puede ser fácilmente detectada in vivo por los test cutáneos de hipersensibilidad retardada que han sido usados de tres maneras, screening de anergia, pruebas para infecciones con patógenos intracelulares y pruebas de sensibilidad de alérgenos de contacto.

La determinación estricta de la anergia requiere la utilización de cuatro o mas antígenos comunes tales como candida albicans, toxoide tetánico, varicela y PPD. Los problemas de la potencia de los antígenos y de su administración se pueden resolver utilizando aplicadores de antígenos múltiples y que pueden repetirse en distintas ocasiones tales como el multitest IMC, en el momento actual la principal utilidad no es la predicción de infecciones ya que la mayoría de los antígenos o no son predictivos o no son accesibles comercialmente por lo que solo se recomiendan para el despistaje de la tuberculosis.

El papel en la determinación de la inmunidad celular con el multitest IMC en personas sanas y con alguna patología (diferente del VIH) esta bien establecida en la literatura e incluso en la población española (53,58-61), donde se obtiene un porcentaje de anérgicos en la población general del 0,7% y otras poblaciones normales con respuestas que avalan los valores normales ofrecidos a la hora de valorar el multitest.

También se estudió en poblaciones con seropositividad para el VIH observándose una mayor incidencia de anergia que a su vez crecía si la enfermedad por VIH estaba avanzada y a su vez presentaban una mayor incidencia de tuberculosis si la pápula de la misma era positiva, así como una mayor tendencia al desarrollo del SIDA (62-65). Asimismo, factores externos que influyen sobre la respuesta inmunitaria pueden ser detectados precozmente con las pruebas de hipersensibilidad retardada que parecen, así, muy sensibles a la hora de detectar una incipiente alteración del sistema inmunitario (46,65).

TÉCNICA Y MÉTODO DE APLICACIÓN DE LA PHR

El material necesario para la prueba es el siguiente: material para administrar estérilmente el aplicador el propio Multitest IMC.® distribuido por Rhône-Poulenc Farma S.A. y preparado por el Instituto Meireux (Lyon, Francia), es un aplicador de resina acrílica, precargado con siete antígenos y un testigo, para la punción múltiple, con la parte destinada a la

parte proximal de la punción acabada en "T". Los antígenos están numerados del 1 al 8. Cada cabeza contiene 0,03 mL de antígeno en solución glicerina al 70%. Cabeza nº 1: antígeno tétanos 550.000 unidades Merieux/mL Cabeza nº2: antígeno Difteria, 1.100.000 unidades Merieux/mL. Cabeza nº 3: antígeno Estreptococo (grupo C), 2000 unidades Merieux/mL. Cabeza nº 4: antígeno tuberculina, 300.000 UI/mL de OT. (old tuberculina). La cantidad de tuberculina que contiene se calcula a partir de estos 0,3 ml de antígeno a una concentración de 300.000 UI/ml por lo que son 9.000 unidades de OT, equivalentes a 5 unidades de PPD-S (una UT del PPD equivaldría a 1800 UI de la PHR). Aunque toda esta cantidad de tuberculina no se inocula al paciente ya que permanecen residuos en el aplicador. Cabeza nº 5: testigo glicerina, solución de glicerina al 70%. Cabeza nº 6: antígeno *Cándida albicans*: 2000 unidades Merieux/mL. Cabeza nº 7: antígeno *Trichophyton* (mentagrofites), 150 unidades Merieux/mL. Cabeza nº 8: antígeno *Proteus* (*mirabilis*) 150 unidades Merieux/mL.

La técnica de aplicación consiste en informar al paciente de la sistemática, limpiar cuidadosamente la superficie volar del antebrazo con una torunda de algodón empapada en alcohol, teniendo en cuenta que la piel debe estar sana. Tras retirar los capuchones de cada cabeza precargada con un movimiento ondulante para que se empapen de la solución con el antígeno y sujetar el antebrazo por la superficie dorsal del mismo, estirando la piel lo posible se aplica firmemente y rotándolo a derecha e izquierda con la parte en T hacia la cabeza del sujeto, ejerciendo un presión homogénea en las ocho cabezas, el paciente no debe cubrir ni lavar la zona en al menos una hora y debe leerse en 48 horas por personal experto, anotando los diámetros vertical y horizontal de la induración.

La interpretación es como sigue: Se considera positiva una reacción cuando la semisuma de los diámetros es mayor o igual a 2 mm, desechando las inferiores. La suma de todos los diámetros medios obtenidos se conoce con el nombre de score. El testigo de glicerina negativo confirma la no sensibilidad del individuo a la misma. Por medio del score, podemos clasificar el resultado como: normoérgico, hipoérgico y anérgico. Un resultado es de un paciente normoérgico cuando el score es mayor o igual a 10 mm en varones y a 5 mm en mujeres. Un resultado es anérgico cuando el score es 0 mm. Un score es hipoérgico cuando esta entre 0 y 10 mm en hombres y 0 y 5 mm en mujeres.

INTERPRETACIÓN DE AMBOS TESTS CUTÁNEOS EN LA INFECCIÓN POR VIH

Ante el problema de la tuberculosis y la anergia existente en la infección por VIH deben aplicarse ambas pruebas conjuntamente y es preciso tener en cuenta que el valor de la prueba de la tuberculina es muy relativo y que es preciso completar el estudio con una prueba de hipersensibilidad retardada (PHR) ya que una reacción negativa a la tuberculina no es valorable en situaciones de anergia. Por otra parte una reacción a la tuberculina con una pápula superior a 5 mm debe ya considerarse positiva en sujetos inmunodeficientes (23,30).

Para determinar si los resultados negativos a la tuberculina son fruto de la anergia se utiliza el control mediante la administración múltiple de antígenos cutáneos (PHR). Estudios realizados en VIH+ indican que cuando el número de linfoci-

tos CD4 cae por debajo de 500 por mm³, la prevalencia de anergia en los test cutáneos aumenta considerablemente (30,33,38,44,46,66). Aunque hay casos de anergia específica para la tuberculina (29), la práctica de la PHR puede indicar que un paciente no anérgico con prueba de la tuberculina negativa es un verdadero negativo, mientras que si presenta ambos test negativos, puede deberse simplemente a falta de reacción por anergia cutánea y estar infectado por la tuberculosis (38). Por ello son necesarias las pruebas que determinan la hipersensibilidad retardada (31, 44).

La determinación de la hipersensibilidad retardada por métodos estandarizados y fácilmente contrastables con otras series no han sido cumplidos por igual en los estudios realizados sobre este problema (8,9,33). Realmente, el problema de la positividad de la prueba de la tuberculina en la inmunodeficiencia celular es establecer el límite de valoración del diámetro de la pápula. Por otra parte, hay recientes estudios que muestra una aceptable correlación entre la pápula de la tuberculina y la fracción correspondiente de la PHR (44).

La hipersensibilidad retardada debe entenderse como un modelo de las reacciones inmunes mediadas por células. En la hipersensibilidad retardada el estímulo debido a un antígeno produce una inflamación local retardada debido a los linfocitos T específicos para liberar linfocinas y reclutar células, estos test cutáneos pueden utilizarse en el diagnóstico de enfermedades (ya visto en el mantoux) o la demostración de

una o mas respuestas positivas a antígenos ambientales, que como se ve en la literatura mencionada a lo largo del trabajo pueden ser diversos (cándida, tétanos, tricofitina, tuberculina) y suele indicar que la inmunidad celular no está alterada, una reacción de este tipo requiere que las interacciones entre linfocitos y macrófagos no estén alteradas y que estén presentes determinados componentes de la respuesta inflamatoria por lo que no precisa pruebas "in vitro". La falta de respuesta a una batería de respuestas a antígenos ambientales, siempre mas de cuatro o la falta de sensibilización a un antígeno nuevo se denomina anergia cutánea y suele asociarse a alteración de la inmunidad celular, aunque puede producirse sin aparentes alteraciones clínicas.

Hay que tener en cuenta que la anergia puede deberse a causas no inmunológicas (falso negativo) como la mala conservación de los antígenos, mala elección de antígenos (antígenos endodérmicos), técnica deficiente (inyección excesivamente superficial) o la falta de exposición al antígeno, así como dermatopatías, cirugía reciente, anticoagulación o incluso mala lectura de los resultados.

En resumen, aunque la prueba de hipersensibilidad retardada nos ofrece amplia información sobre el estado inmunológico del paciente y sobre su contacto con la tuberculosis es conveniente administrarla conjuntamente con la prueba clásica de la tuberculina ya que la información conjunta es superior a ambas individualmente.

Bibliografía

- Barnes PF, Le HQ, Davidson PT. Tuberculosis in patients with HIV infection. *Med Clin N Amer* 1993; 77: 1369-1390.
- Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, et al. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 1644-1650.
- Barbeira Barja JM, García Iniesta A. El consumo de medicamentos antituberculosos como aproximación a unos indicadores de prevalencia. *Inf Terap SS* 1984; No 8: 16-21.
- Cayla JA. La tuberculosis y sus indicadores epidemiológicos. *Gaceta Sanitaria* 1987; n°3: vol 1.
- De March Ayuela P. Tuberculosis y SIDA, situación en España. *Perspectivas. Rev Clin Esp* 1990; 186: 365-368.
- March Ayuela P. Situación actual de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1991;97: 463-472. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2201-2205.
- Bloch AB, Rieder HL, Kelly GD, et al. The epidemiology of tuberculosis in the United States. *Semin Respir Infect* 1989; 4: 157-170.
- Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 320: 545-550.
- Guelar A, Gatell JM, Verdejo J, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS* 1993; 7: 1345-1349.
- Martínez Vázquez JM, Cabarcos A, Barrio E. Tuberculosis e infección por VIH: epidemiología (primera de tres partes). *An Med Interna (Madrid)* 1997; 14: 253-256.
- Centers for Disease Control. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome-New York City. *MMWR* 1987; 36: 785-790.
- Martínez Vázquez JM, Cabarcos A. Presente y futuro de la terapia anti-retrovírica. *An Med Interna (Madrid)* 1996; 13: 1-3.
- Cabarcos A, Martínez Vázquez MV. terapia combinada en el tratamiento de la infección por VIH: "¿Ha muerto la monoterapia, larga vida a la terapia combinada!". *An Med Interna (Madrid)* 1998; 15: 1-5.
- Brudney K, Dobkin J. Resurgent tuberculosis in New York City: human immunodeficiency virus, homelessness, and the decline of tuberculosis control program. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 745.
- Centers for Disease Control. Outbreak of multidrug resistant tuberculosis-Texas, California and Pennsylvania-. *MMWR* 1990; 39: 369-372.
- Centers for Disease Control. Nosocomial Transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons.Florida and New York.1988-1991. *MMWR* 1991; 40: 585-591.
- Daley CL, Small PM, Schecter GF, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992; 326: 231-235.
- Di Pierri G, Cruciani M, Danzi MC, et al. Nosocomial epidemic of active tuberculosis among HIV-infected patients. *Lancet* 1989; 2: 1502-1504.
- Edlin BR, Tokars JI, Grieco MH, et al. An Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326: 1514-1525.
- Fisch MA, Uttamchandani RB, Daikos GL, et al. An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 1992; 117: 177.
- Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, et al. Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: a risk to patients and health care workers. *Ann Intern Med* 1992; 117: 191-196.
- Centers for Disease Control: The use of preventive therapy for tuberculosis infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee for the elimination of tuberculosis (ACET). *MMWR* 1990; 39: 9-12.
- Martínez Vázquez, Cabarcos A, Barrio E. Tuberculosis y VIH. De la clínica a la prevención. *An Med Interna (Madrid)*1997; 14: 363-368.
- Centers for Disease Control. Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in health-care settings, with special focus on HIV-related issues. *MMWR*.1990; 39 (suppl RR-17): 1-29.
- Barrio E, Carballo E, Cabarcos A. Prevalence of tuberculosis and the use of isoniazid prophylaxis in anergic HIV-infected patients. *AIDS*; 1994; 8: 857-858.

26. Fitzgerald JM, Grzybowski S, Allen EA. The impact of human immunodeficiency virus infection on tuberculosis and its control. *Chest* 1991; 100: 191-200.
27. Haas D, des Prez R. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome: A historical perspective on recent developments. *Am J Med* 1994; 96: 439-449.
28. Jordan TJ, Lewit EM, Montgomery RL, et al. Isoniazid and preventive therapy in HIV-infected intravenous drug users. *JAMA* 1991; 265: 2987.
29. Hanson C, Reichman L. Tuberculosis skin testing and preventive therapy. *Semin Respir Infect* 1989; 4: 182-188.
30. Centers for Disease Control. Purified protein derivate (PPD) tuberculin anergy and IV infection: guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR* 1991; 40 (suppl RR-5): 27-33.
31. Graham NM, Nelson KE, Solomon L et al. Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-1-seropositive and seronegative drug users. *JAMA* 1992; 267: 369-373.
32. Jhonson MP, Coberly JS, Clermont HC et al. Tuberculin skin test reactivity among adults infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1992; 166: 194-198.
33. Moreno S, Baraia-Etxaburu J, Bouza E, et al. Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1993; 119: 194-198.
34. Lado Lado FL, Barrio Gomez E, Carballo Arceo E, Cabarcos Ortiz de Barrón A. Clinical presentation of tuberculosis and the degree of immunodeficiency in patients with HIV infection. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 387-391.
35. Lado Lado FL, Barrio Gomez E, Cabarcos Ortiz de Barrón A, et al. Tuberculosis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: manifestaciones clínicas y rendimiento de procedimientos diagnósticos según las distintas formas de localización de la enfermedad. *An Med Interna (Madrid)* 2000; 17: 13-18.
36. Lado Lado FL, Barrio Gomez E, Carballo Arceo E, Cabarcos Ortiz de Barrón A. Pulmonary tuberculosis with normal radiographs in HIV-immunodeficient patients. *AIDS* 1999; 13: 1146-1147.
37. Chaisson RE, Schecter GF, Theuer CP, et al. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: clinical features, response to therapy and survival. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 50-574.
38. Cabarcos Ortiz de Barrón A, Barrio Gomez E, Lado Lado FL, Lorenzo Zúñiga V. Riesgo de tuberculosis en una cohorte de pacientes UDVP VIH+ en relación con el grado de inmunodeficiencia y la prueba de la tuberculina. *An Med Interna (Madrid)* 2000; 17: 465-470.
39. Lado Lado FL, Barrio Gómez E, Cabarcos Ortiz de Barrón A, et al. Tuberculosis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Presentación clínica y diagnóstico. *An Med Interna (Madrid)* 1998; 15: 415-420.
40. Ortega Calderon A, March Arbos J. Algunos aspectos sobre la tuberculina y sus unidades. Editado por Materiales y Reactivos, SA. 1981.
41. Martínez Vázquez JM, Cabarcos A, Barrio E. Tuberculosis e infección por VIH: patogenia (segunda de tres partes). *An Med Interna (Madrid)* 1997; 14: 310-316.
42. Muñoz P. 2 U de PPD RT-23: la dosis idónea para la realización del Mantoux. *Med Clin* 1988; 91: 77-78.
43. Snider DE Jr. The tuberculin skin test. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 108-118.
44. Cabarcos Ortiz de Barrón A, Barrio Gomez E, Lado Lado FL, Rodriguez Lopez I, Lorenzo Zúñiga V. Correlación entre el mantoux y la fracción tuberculínica de la prueba de hipersensibilidad retardada en una cohorte de pacientes VIH+ en función de su nivel de inmunodeficiencia e incidencia de tuberculosis activa. *An Med Interna (Madrid)* 2000; 17: 632-636.
45. Bourros D, Zeros G, Panaretos C, et al. Palpation vs pen method for the measurement of skin tuberculin reaction (Mantoux test). *Chest* 1991; 99: 416-419.
46. Centers for Disease Control. Purified protein derivate (PPD) - tuberculin anergy and HIV infection: guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR* 1991; 40 (suppl RR-5): 27-33.
47. Thomson NJ, Glassroth JL, Snider DE et al. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 587-597.
48. Farer LS. Prior BCG vaccination and PPD skin test. *JAMA* 1983; 250: 106.
49. Snider DE. Bacille Calmette-Guerin vaccinations and tuberculin skin tests. *JAMA* 1985; 253: 3, 438-439.
50. Coomstock GW, Edwards LB, Nabangxang H. Tuberculin sensitivity 8 to 15 years after BCG vaccination. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103: 572-575.
51. Centers for Disease Control. Use of BCG vaccines in the control of tuberculosis: A joint statement by that ACIP and the advisory ACIP Committee for elimination of tuberculosis. *MMWR* 1988; 37: 663-664, 669-675.
52. Nash DR, Douglas JE. Anergy in active pulmonary tuberculosis. A comparison between positive and negative reactors and an evaluation of 5 TU and 250 TU skin test doses. *Chest* 1980; 77: 32-37.
53. Cainzos M, Culebras JM, Lozano F, et al. A study of the delayed hypersensitivity response in healthy people in Spain: Spanish Nacional tables. national surgical Infection Committee of the association of Spanish surgeons. *J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17: 454-457.
54. Feijoo RM, Ardiles A, Lemp P et al. Clinical usefulness of Multitest in the evaluation of cellular immunity. *Rev Med Chil* 1996; 124: 327-336.
55. García Sabrido JL. Multitest: un nuevo método de multipuntura instantánea para el estudio de la inmunidad in vivo. Informe preliminar: respuesta en individuos sanos. *Cirugía Española* 1983; 37: 39-43.
56. Kniller WT, Anderson CT, Roumantzff M. The multitest system: a standardized approach to evaluation of delayed hypersensitivity and cell mediated immunity. *Ann Allergy* 1979; 43: 73-79.
57. Rosenstreich DL. Evaluation of delayed hypersensitivity: from PPD to poison ivy. *Allergy Proc* 1993; 14: 395-400.
58. Jurlow E, Orvieto M, Guerrero J, et al. Delayed hypersensitivity to evoked antigens: normal values in Chilean young adults. *Rev Med Chil* 1996; 124: 61-69.
59. Flisiak R, Prokopowicz D, Grzeszczuk A, et al. Delayed-type hypersensitivity skin reaction estimated with Multitest CMI in Human Giardiasis. *Rocz Akad Med Białymst* 1996; 41: 239-244.
60. Bratt G, Von Krogh G, Moberg L, et al. Intradermal testing with multiple recall antigens for identification of cell-mediated immune deficiency in homosexual men. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 41: 206-215.
61. Vedhara K, Nott K. The assessment of the emotional and immunological consequences of examination stress. *J Behav Med* 1996; 19: 467-468.
62. Karlsson A, Moberg L, Bratt G, et al. An eleven year follow up of delayed-type hypersensitivity testing for the identification of HIV-1 infected patients at increased risk of developing AIDS. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 125-130.
63. Colebunders RL, Lebughe Y, Nzila N, et al. Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with human immunodeficiency virus infection in Zaire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1989; 2: 576-578.
64. Miller WC, Thielman NM, Swai N, et al. Delayed-type hypersensitivity testing in Tanzanian adults with HIV infection. *J Acquir Imm Defic Syndr Hum Retroviro* 1996; 12: 303-308.
65. Hindmarsh JT, Lyon AW. Strategies to promote rational clinical chemistry test utilization. *Clin Biochem* 1996; 29: 291-299.
66. Selwyn PA, Sckell BM, Alcades P, et al. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 1992; 268: 504-509.