

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

A. CABARCOS ORTIZ DE BARRÓN, E. BARRIO GÓMEZ, F.L. LADO LADO, I. RODRÍGUEZ LÓPEZ, V. LORENZO ZÚÑIGA

Servicio de Medicina Interna. Unidad de Sida. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Departamento de Medicina. Santiago de Compostela

CORRELATION BETWEEN MANTOUX AND TUBERCULIN'S FRACTION FROM DELAYED HYPERSENSITIVITY SKIN TEST, IN A COHORT FROM HIV-1 POSITIVE PATIENTS, IN FUNCTION OF IMMUNODEFICIENCY LEVEL, AND ACTIVE TUBERCULOSIS INCIDENCE

RESUMEN

Objetivo: El objeto de este trabajo fue determinar la inmunidad celular utilizando el Multitest CMI y correlacionar su resultado con el recuento de linfocitos CD4, y el riesgo de desarrollar tuberculosis activa en el caso de que la pápula correspondiente a la tuberculosis del multitest fuera positiva.

Material y Métodos: Se realizó un seguimiento longitudinal prospectivo de 342 pacientes UDVP, 210 infectados con el VIH-1 y 132 de ellos seronegativos. La cohorte objeto del estudio estaba formada por 165 UDVP seropositivos para el VIH-1 (128 varones y 37 mujeres). Las edades estaban comprendidas entre 18 y 45 años. El tiempo del trabajo fue de 25 meses (8-25). La prueba de la tuberculina y el multitest les fueron practicados al inicio y cada tres meses así como un despistaje de tuberculosis activa a lo largo de todo el periodo del estudio cuando se consideró necesario.

Resultados: Se desarrolló tuberculosis activa en 9,25 casos por cien personas y año de seguimiento en los estados con mejor nivel inmunológico (score de la PHR >10 mm). Había una correlación significativa entre el diámetro de la pápula de la prueba de la tuberculina y la pápula de la fracción tuberculínica de la prueba de hipersensibilidad retardada.

Conclusiones: La prueba de la hipersensibilidad retardada realizada con el Multitest IMC es de utilidad para evaluar la función de la inmunidad celular y en los pacientes seropositivos para el VIH-1 anérgicos o con la fracción tuberculínica de la PHR positiva debe considerarse la posibilidad de quimioprofilaxis con isoniazida (9 meses).

PALABRAS CLAVE: VIH. Tuberculosis. Mantoux. PPR. Tuberculina. Multitest linfocitos CD4. Hipersensibilidad retardada.

ABSTRACT

Objetives: The aim of this work was to assess cellular immunity using the multitest CMI and relate its results with lymphocyte CD4 counts, and the risk to developed active tuberculosis if the multitest's tuberculosis papula was positive.

Methods: prospective longitudinal follow-up of 342 IDU patients, 210 infected with HIV-1 and seronegative 132 patients. The cohort study was 165 IDU HIV-1 positive patients (128 men, 37 female). Ages was 18 to 45 years. Study time were 25 months (8-25). Tuberculin skin tests and multitest IMC were performed at baseline and each three months, and screening from active tuberculosis were performed all study when necessary was considered.

Results: Activated tuberculosis developed in 9.25 cases per one hundred persons and year from follow-up in the ranges with better immunologic status (Score from PHR >10 mm). There are a significative correlation between tuberculosis skin test diameter and PHR tuberculin fraction papula

Conclusions: PHR performed with Multitest IMC is an useful test to evaluate cellular immune system, and HIV-1 positive patients with anergy in this test or positive tuberculin fraction must be considered to isoniazid (9 months) prophylaxis.

KEY WORDS: HIV. Tuberculosis. Mantoux. PPD. Tuberculin skin test, multitest. CD4 lymphocyte count. Delayed hypersensitivity.

Cabarcos Ortiz de Barrón A, Barrio Gómez E, Lado Lado FL, Rodríguez López 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.

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la pandemia por la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) hemos podido asistir a un incremento en las cifras de casos nuevos de infección a lo largo de todas las zonas en que ambos gérmenes coexisten (1-5) que cada vez mayor al aumentar de la esperanza de vida por

la mejora en el tratamiento antiretroviral (6). Este aumento de incidencia de la tuberculosis se objetiva tanto en zonas endémicas y países subdesarrollados como en aquellos estados en que la tuberculosis se consideraba una curiosidad perteneciente a tiempos pasados (7-9). Es en estos últimos países donde formas atípicas y enfermedad causada por gérmenes multirresistentes han causado problemas de salud seve-

Trabajo aceptado: 13 de Junio de 2000

Correspondencia: A. Cabarcos Ortiz de Barrón. Servicio de Medicina Interna. Hospital Gil Casares. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. C/ La Choupana s/n. 15706 Satiago de Compostela

ros tanto a seropositivos para el VIH como a pacientes sin esta enfermedad de base (10-13).

Ante la importancia que presenta la tuberculosis en la infección por VIH y su problema de salud general, en las Unidades dedicadas a esta enfermedad se presta una especial atención a la detección temprana y su correcta profilaxis o tratamiento, ya que la prevención es la mejor arma a la hora de frenar la expansión de la tuberculosis y controlar los problemas producidos (14,15).

En el momento actual la mejor manera de detectar la infección tuberculosa reside en la prueba de la tuberculina que se practica de rutina en la mayoría de los infectados por VIH, aunque en los casos avanzados debido a la anergia cutánea de estos pacientes puede condicionar falsos negativos (16-20). Es por ello que se aplica simultáneamente con una prueba que mide la hipersensibilidad retardada (PHR) que facilita la identificación del paciente anérgico, el cual conlleva unas especiales implicaciones diagnósticas y terapéuticas (21-25). Como uno de los antígenos de la PHR es la tuberculina, hay una posibilidad de unificar ambas pruebas en una sola con las consiguientes ventajas para enfermos y profesionales.

El objetivo del presente estudio ha sido determinar la existencia o no de una correlación estadísticamente significativa entre la prueba de la tuberculina (PPD) y el antígeno de la tuberculina de la PHR, así como la positividad de éste; según distintos niveles de poblaciones linfocitarias CD4 y los diferentes grados de la PHR en una muestra de pacientes seropositivos frente al VIH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado el estudio en una población de usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) seropositivos para el VIH, atendidos en la Unidad de SIDA de nuestro centro hospitalario que esta situado en Galicia y engloba una población estimada en 500.000 habitantes.

El periodo del estudio abarco desde enero de 1985 hasta diciembre de 1994, año en que ya no existían pacientes que cumplieran los criterios de inclusión. Para ello se siguió un protocolo establecido en nuestra Unidad desde el su creación en el que se incluye la practica rutinaria de recuento de linfocitos CD4 y test cutáneos: PPD y PHR. Se excluyeron todos aquellos pacientes que habían realizado, finalizando el seguimiento al inicio de la quimioprofilaxis o tratamiento antiretroviral, también se finalizó el estudio cuando se demostró tuberculosis activa. Se realizaron controles al inicio y cada tres meses así como despistaje para el diagnostico de tuberculosis activa, según hemos descrito en otras publicaciones (23).

Los test cutáneos (PPD y PHR) se realizaron al mismo tiempo efectuándose la lectura a las 48 horas de su aplicación, haciendo coincidir ambas, pues así lo requieren las normas de la casa comercial del test empleado para la PHR. La prueba de la tuberculina se realizó con 2 UT de tuberculina PPD RT-23, anotándose su diámetro horizontal de la pápula en mm y se consideró positivo cuando fue superior a 5 mm. Para la prueba de hipersensibilidad retardada se utilizó un aplicador múltiple acrílico, el Multitest IMC®, del Instituto Meireux (Lyon, Francia), que consta de siete antígenos uno de los cuales es la tuberculina que contiene 300.000 UI/mL de OT (old tuberculina) y un testigo (glicerina). Se considera positiva una reacción cuando la semisuma de los diámetros de la induración es mayor o

igual que 2 mm, desechando los inferiores. La suma de los diámetros medios de las pápulas a las respuestas a dichos antígenos superiores a 2 mm constituye el score, y según este valor se estratifica la muestra en normoergicos (varones mayor de 10 y mujeres de 5), hipoérgicos (varones con score entre 0 y 10, mujeres entre 0 y 5) y anérgicos (score 0). La muestra fue dividida en grupos por grados de respuesta a la PHR y el valor del score en la misma: mas de 30 mm, entre 25 y 30 mm, entre 10 y 25 mm y entre 0 y 10 mm y según la positividad de la fracción tuberculínica del multitest (PHR-TB).

Los linfocitos CD4 se determinaron por citometria de flujo. Se consideraron cuatro grados de inmunodeficiencia según la cifra de linfocitos CD4 / mm³, mas de 500, entre 200 y 500, entre 50 y 200 y menos de 50 CD4 / mm³.

En el estudio estadístico se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman calculado con el programa SPSS para Windows versión 6. La incidencia de tuberculosis se expreso en casos por 100 personas y año de seguimiento.

RESULTADOS

El estudio se inició en un total de 342 pacientes UDVP, 210 VIH+ y 132 VIH-. De ellos fueron excluidos 22 por presentar tuberculosis activa y un total de 82 por no acudir a la segunda cita previamente establecida (25 VIH+, 62 VIH-). Se evaluaron un total de 165 pacientes UDVP VIH+, 128 hombres y 37 mujeres con una edad media de 26 años (rango 18-45) que fueron seguidos un periodo medio de 25 meses (rango 8-25). En el inicio del estudio, 69 de ellos positivos para el PPD de los cuales 65 (94,2%) resultaron positivos para la PHR-TB y 4 (5,79%) negativos para la misma, 96 eran tuberculin negativos y de ellos 28 (29,16%) eran positivos para la PHR-TB y 68 (70,83%) negativos. En el grupo de PPD+, PHR+ desarrollaron tuberculosis activa un total de 12 pacientes, mientras que del grupo PPD-, PHR+ desarrollaron tuberculosis 4 pacientes.

Dispusimos inicialmente de 111 pacientes con recuento de linfocitos CD4: mas de 500 linfocitos CD4 / mm³ el 50,45%, entre 200 y 500 el 36,93%, entre 50 y 200 31% y menos de 50 el 3,6%, la media del mantoux fue de 7,95 mm (0-49,5) y la de la PHR-TB 4,36 mm (0-18). Según la respuesta a la PHR se encontró un índice de correlación de Spearman global r: 0,8203. Los pacientes tenían en los diferentes subgrupos:

—Según los grados de la PHR se muestran en tabla I.

—Según el tamaño de la prueba de la tuberculina la correlación global es r: 0,8203 desglosado a su vez tres grupos, los 38 (34,23%) tienen tuberculina superior a 10 mm, media 21,32 (10,5-49,5) la PHR-TB 9,57 mm (0-18) con una correlación r: 0,6046. Los 8 pacientes (7,22%) con tuberculina entre 5 y 10 mm presentan una media de 8,5 mm (6-10) y una PHR-TB de 4,43 (0-9,5) con una correlación r: 0,3458. Cuando el mantoux es menor de 5 mm, 65 pacientes (58,55%) la media es de 0,07 mm (0-5) y la PHR tiene media de 1,30 (0-9,5) con correlación r: 0,2733.

—En función de su nivel inmunológico reflejado según los niveles de linfocitos CD4 / mm³ se observa en la tabla II.

Encontramos una correlación muy estricta entre el diámetro de la PPD y la pápula obtenida a la tuberculina de la PHR tanto a nivel global como en grupos divididos según la inmunodeficiencia, sobre todo en los niveles con mayor inmunodeficiencia (inferiores a 500 linfocitos CD4/ mm³). Paralelamente podemos

TABLA I

	Nº	PPD (media) mm	PHR-TB (media) mm	r	>500 CD4 / mm ³	200-500 CD4 / mm ³	50 a 200 CD4 / mm ³	<50 CD4 / mm ³
Normoérgicos	57	13,57	6,41	0,8134	66,6%	31,57%	1,75%	0
Hipoérgicos	26	3,36	4,55	0,6013	42,30%	46,15%	11,53%	0
Anérgicos	28	0,8	0	—	25%	39,28%	21,42%	14,28%

PPD= mantoux; PHR-TB= fracción tuberculínica de la PHR; CD4/mm³= linfocitos CD4 por mm³; r = coeficiente de correlación de Spearman
nº= número de pacientes

comprobar que la anergia en la PHR se correlaciona con niveles de linfocitos CD4/mm³ inferiores a 200. En pacientes normoérgicos e hipoérgicos esta correlación es muy alta (Tabla II).

La incidencia global de tuberculosis activas fue de 9,25 casos por 100 personas y año de seguimiento, en los niveles con mejor estado inmunológico (score de la PHR >10 mm). La incidencia en los más inmunodeficientes (score <10mm) fue independiente del resultado de la PHR-TB y similar en ambos grupos (Tabla III).

DISCUSIÓN

Históricamente se han intentado utilizar múltiples formas de determinar la inmunidad celular retardada 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

TABLA II

Grupo	PPD	PHR-TB Med	Nº Med	r	Normoergia %	Hipoergia	Anergia
Total	7,95	4,36	111	0,8203	51,35	23,42	25,22
>500 CD4 / mm ³	10,5	5,48	56	0,7933	67,85	19,64	12,5
500-200 CD4 / mm ³	6,57	3,87	41	0,8643	43,90	29,26	26,82
50-200 CD4 / mm ³	4,55	1,85	10	1	10	30	60
<50 CD4 / mm ³	0	0	4	—	0	0	100

PPD= mantoux; PHR-TB= fracción tuberculínica de la PHR; CD4/mm³= linfocitos CD4 por mm³; r = coeficiente de correlación de Spearman
nº= número de pacientes

TABLA III

Grupo		Nº	NºTB	Tb/100p/año
Total		165	31	9,25
Score>30	PHR-TB+	12	1	4,85
	PHR-TB-	2	0	0
Score 25-30	PHR-TB+	19	5	18,34
	PHR-TB-	3	0	0
Score 10-25	PHR-TB+	31	3	6,16
	PHR-TB-	6	0	0
Score 0-10	PHR-TB+	34	8	9,40
	PHR-TB-	58	2	9,48

PPD= mantoux; PHR-TB= fracción tuberculínica de la PHR; nºTB= número de tuberculosis; Tb/100p/año= casos de tuberculosis por 100 personas y año de seguimiento; nº= número de pacientes

y pruebas de sensibilidad de alérgenos de contacto. Algunos autores han comparado la producción de linfocinas por estimulación periférica de células mononucleares a diferentes dosis de inductores y sus resultados en la transformación blástica de linfocitos, efecto fagocitario de macrófagos y el multitest IMC con una buena correlación, lo que simplifica el estudio de la respuesta inmune con alguno de los test anteriormente propuestos, en nuestro caso el multitest IMC (26). 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 (26,27) 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) (28) está bien establecida en la literatura e incluso en la población española, 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 (29,30). También se estudio 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 (31-34) 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. (22). 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 (35-37).

Con respecto a la correlación entre pruebas de la tuberculina, es importante destacar que no es la misma tuberculina la empleada en ambas sino que tienen un distinto origen y por tanto un distinto valor biológico. 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) (38,39). 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 (40).

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 9000 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 (41,42).

En nuestro trabajo hemos encontrado una correlación muy estricta entre el diámetro del mantoux y la pápula obtenida a la tuberculina de la PHR con significación estadística, a nivel global y en los grupos divididos según la inmunodeficiencia, sobre todo en los niveles con mayor inmunodeficiencia. Paralelamente podemos comprobar que la anergia en el multitest se correlaciona con niveles de CD4 / mm³ inferiores a 200. Observamos que en los casos de negatividad de la prueba de la tuberculina (96 casos) encontramos cerca de un 30% de PHR-TB positivo, lo cual resultó ser un importante índice de infección por micobacteria tuberculosa.

Por todo ello debemos concluir que aunque sigamos utilizando ambas técnicas, en determinados casos la utilización del multitest puede dar información fiable sobre el estado inmunológico del paciente y su situación con respecto a la tuberculosis, siendo en determinadas circunstancias, más sensible incluso que la propia prueba clásica de la tuberculina. Las implicaciones son múltiples ya que en países con dificultades para realizar determinaciones de linfocitos CD4, pueden con una prueba única, sencilla y barata determinar dos problemas serios como son el nivel inmunitario aproximado y el status frente a la tuberculosis.

Finalmente nuestros resultados nos obligan a tomar decisiones sobre quimioprofilaxis además de en estados de anergia (4,5,15,17,22,43), en aquellos casos en que un paciente no anérgico presente la pápula de la tuberculosis del multitest positiva, debido al alto riesgo de padecer tuberculosis.

Bibliografía

1. Barnes PF, Le HQ, Davidson PT. Tuberculosis in patients with HIV infection. *Med clin North Amer* 1993; 77: 1369-90.
2. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug user with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989; 320: 545-50.
3. Selwyn PA, Sckell BM, Alcibes P et al. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 1992; 268: 504-9.
4. Guelar A, Gatell JM, Verdejo J et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among HIV-infected patients. *AIDS* 1993; 7: 1345-9.
5. Martínez Vázquez JM, Cabarcos A, Barrio E. Tuberculosis e infección por VIH: epidemiología (primera de tres partes). *An Med Interna (Madrid)* 1997; 14: 253-6.
6. 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.
7. Bloch AB, Rieder HL, Kelly GD et al. The epidemiology of tuberculosis in the United States. *Semin Respir Infect* 1989; 4: 157-70.
8. 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.
9. Centers for Disease Control. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome-New York City. *MMWR* 1987; 36: 785-90, 795.
10. 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.

11. Centers for Disease Control. Outbreak of multidrug resistant tuberculosis- Texas, California and Pensylvania. MMWR 1990; 39: 369-72.
12. Centers for Disease Control. Nosocomial Transmission of multidrug-resistant tuberculosis among HIV-infected persons. Florida and New York. 1988-1991. MMWR 1991; 40: 585-91.
13. Centers for Disease Control: The use of preventive therapy for tuberculosis infection in the Unites States: Recomendations of the Advisory Committee for the elimination of tuberculosis (ACET). MMWR 1990; 39: 9-12, 15. Centers for Disease Control: The use of preventive therapy for tuberculosis infection in the Unites States: Recomendations of the Advisory Committee for the elimination of tuberculosis (ACET). MMWR 1990; 39: 9-12.
14. 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: 415-20.
15. Martínez Vázquez, Cabarcos A, Barrio E. Tuberculosis y VIH. De la clínica a la prevención. An Med Interna (Madrid) 1997; 14: 363-8.
16. Hanson C, Reichman L. Tuberculosis skin testing and preventive therapy. Semin Respir Infect 1989; 4: 182-8.
17. Centers for Disease Control. Purified protein derivate (PPD) - tuberculin anergy and HIV infection: guidelines for anergy testing and management of anergic persons al risk of tuberculosis. MMWR 1991; 40 (suppl RR-5): 27-33.
18. Grahon 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: 369-73.
19. Jhonson MP, Coberly JS, Clermont HC et al. Tuberculin skin test reactivity among adults infected with human immunodeficiency virus. J Infect Dis 1992; 166: 194-8.
20. Nash DR, Douglas JE. Anergy in active pulmonary tuberculosis. A comparison between positive and negative reactors and en evaluation of 5 TU and 250 TU skin test doses. Chest 1980; 77: 32-37.
21. 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 al increased risk of developing AIDS. Scand J Infect Dis 1996; 28: 125-30.
22. Moreno S, Baraia-Etxaburu J, Bouza E et al. Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. Ann Intern Med 1993; 119: 194-8.
23. Lado Lado FL, Barrio Gomez E, Carballo Arceo E, Cabarcos Ortiz de Barrón A. Clinical presentation of tuberculosis and the degree o immunodeficiency in patients with HIV infection. Scand J Infect Dis 1999; 31: 387-91.
24. Lado Lado FL, Barrio Gómez 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.
25. Lado Lado FL, Barrio Gómez E, Carballo Arceo E, Cabarcos Ortiz de Barrón A. Pulmonary tuberculosis with normal radiographs in HIV-immunodeficient patients. AIDS 1999; 13: 1146-7.
26. Plugiese A, Comito G, Cantamessa C et al. Comparison of different in vitro tests of.
27. Rosenstreich DL. Evaluation of delayed hypersensitivity: from PPD to poison ivy. Allergy Proc 1993; 14: 395-400.
28. Flisiak R, Prokopowicz D, Grzeszczuk A et al. Delayed-type hypersensitivity skin reaction estimated with Multitest CMI in Human Giardiasis. Roczn Akad Med Białymst 1996; 41: 239-44.
29. 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 os Spanish surgeons. J Parenter Enteral Nutr 1993; 17: 454-7.
30. Jurlow E, Orvieto M, Guerrero J et al. Delayed hypersensitivity to evoked antigens: normal values in Chilean young adults. Rev Med Chil 1996; 124: 61-9.
31. 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: 576-8.
32. Bratt G, Von Krogh G, Moberg L et al. Intradermal testing with multiple reell antigens for identification of cell-mediated immune deficiency in homosexualmen. Clin Immunol Immunopathol 1986; 41: 206-15.
33. Miller WC, Thielman NM, Swai N et al. delayed-type hypersensitivity testing in Tanzanian adults with HIV infection. J Acquir IMM Defic Syndr Hum Retrovirol 1996; 12: 303-8.
34. Hoffman ND, Kelly C, Futterman D. Tuberculosis infection in human immunodeficiency virus-positive adolescents and young adults: a New York City cohort. Pediatrics 1996; 97: 198-203.
35. Feijoo RM, Ardiles A, Lemp P et al. Clinical usefulness of Multitest in the evaluacion of celular immunity. Rev Med Chil 1996; 124: 327-36.
36. Vedhara K, Nott K. The assesiment of the emocional and immunological consequences of examination stress. J Behav Med 1996; 19: 467-8.
37. Hindmarsh JT, Lyon AW. Strategies to promote rational clinical chemistry test utilization. Clin Biochem 1996; 29 : 291-199.
38. Muñoz P. 2 U de PPD RT-23: la dosis idonea para la realizacion del Mantoux. Med Clin 1988; 91: 77-8.
39. Ortega Calderon A, March Arbos J. Algunos aspectos sobre la tuberculosis y sus unidades. Editado por Materiales y Reactivos, SA. 1981.
40. Martínez Vázquez, Cabarcos A, Barrio E. Tuberculosis y VIH. Patogenia. An Med Interna (Madrid) 1997; 14: 310-6.
41. García Sabrido JL. Multitest: un nuevo método de multipuntura instantánea para el estudio de la inmunidad in vivo. Informe preliminar: respuesta en individuos sanos. Cir Esp 1983; 37: 39-43.
42. Kniller WT, Anderson CT, Roumantzff M. The multitest system: a standardized approach to evaluation of delayed hipersensitivity and cell mediated immunity. Ann Allergy 1979; 43: 73-9.
43. Barrio E, Carballo E, Cabarcos A. Prevalence of tuberculosis and the use of isoniazid prophylaxis in anergic HIV-infected patients. AIDS 1994; 8: 857-8.