

## Correlación entre linfocitos CD4 y carga viral en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana con tuberculosis

F. L. LADO LADO, A. PRIETO MARTÍNEZ, E. LOSADA ARIAS, A. CABARCOS ORTIZ DE BARRÓN, A. AGUILERA GUIRAO\*, M. L. PÉREZ DEL MOLINO\*

*Servicio de Medicina Interna. Unidad de SIDA. \*Servicio de Microbiología. Departamento de Medicina. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela. La Coruña*

### CORRELATION BETWEEN CD4 LYMPHOCYTES AND VIRAL LOAD IN HIV-TB PATIENTS

#### RESUMEN

**Objetivo:** Analizar, retrospectivamente, la correlación entre los linfocitos CD4 y la carga viral en 16 pacientes (14 hombres y 2 mujeres) infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con tuberculosis activa.

**Material y métodos:** Se organizaron los siguientes grupos o formas clínicas de presentación en relación con la(s) localización(es) de la enfermedad tuberculosa: pulmonares distinguiendo entre típicas y atípicas según el patrón radiológico; extrapulmonares; mixtas, pulmonar y extrapulmonar; y tuberculosis miliar.

**Resultados:** En 7 casos (44%) la afectación era exclusivamente pulmonar, todas ellas atípicas, en 6 (38%) extrapulmonar, en 2 (12%) mixta y en 1 (6%) miliar. La media de linfocitos CD4 fue de 111,1 (rango 5-360), en 11 (69%) los recuentos era inferiores a 200 cels/mm<sup>3</sup>. El menor recuento de CD4 se obtuvo en las formas mixtas con una media de 45 cels/mm<sup>3</sup> mientras que el mayor recuento se obtuvo en las pulmonares con una media de 128,3 cels/mm<sup>3</sup>. La media de la carga viral fue de 4.82 log (rango, 0-5,93) siendo el título más elevado el de las formas mixtas, con una media de 5,69 log y el más bajo el de las pulmonares con una media de 4.19 log, sin hallarse correspondencia estadísticamente significativa entre ambos parámetros: linfocitos CD4 y carga viral (coeficiente de correlación - 0,1163)

**Conclusiones:** Aunque no hemos hallado significación estadística, por lo regular, aquellos casos con CD4 más elevados presentaron una menor carga viral y los que tienen CD4 bajos una mayor carga viral.

**PALABRAS CLAVE:** Carga viral. Inmunodeficiencia Linfocitos CD4. Tuberculosis.

#### ABSTRACT

**Objective:** A retrospective study of the correlation between CD4 lymphocytes and the viral load in 16 HIV-patients with tuberculosis.

**Material and methods:** The clinical forms of presentation of tuberculosis were classified according to the location/s of the disease into: pulmonary, distinguishing between typical pulmonary and atypical according to the radiological pattern; extrapulmonary; mixed forms: pulmonary and extrapulmonary; and miliary tuberculosis.

**Results:** Tuberculosis was exclusively pulmonary in 7 cases (44%), all were atypical; extrapulmonary 6 (38%); mixed 2 (12%); and miliary 1 (6%). The mean CD4 lymphocyte count was 111.1 (range 5-360), in 11 (69%) the counts were below 200 cells/mm<sup>3</sup>. The lowest CD4 count was in the mixed forms with a mean of 45 cells/mm<sup>3</sup> whilst the highest was obtained in pulmonary forms with a mean of 128.3 cells/mm<sup>3</sup>. The mean viral load was 4.82 log (range, 0-5.93), the highest load was for mixed forms with a mean 5.69 log, whereas the lowest load was for pulmonary forms with a mean of 4.19 log. No significant correlation was observed between CD4 lymphocytes and viral load (correlation coefficient - 0.1163).

**Conclusions:** Though no significant correlation was observed, a high CD4 was associated to a low viral load and inversely a low CD4 with a high viral load.

**KEY WORDS:** HIV-1 load. Immunodeficiency. Lymphocytes CD4. Tuberculosis.

*Lado Lado FL, Prieto Martínez A, Losada Arias E, Cabarcos Ortiz de Barrón A, Aguilera Guirao A, Pérez del Molino ML. Correlación entre linfocitos CD4 y carga viral en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana con tuberculosis. An Med Interna (Madrid) 2001; 18: 624-628.*

#### INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) constituye una complicación oportunista muy frecuente en el seno de la infección producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En estos pacientes la TB puede presentarse en cualquier momento evolutivo, incluso en las fases iniciales de la infección debido, presumiblemente, a la virulencia del bacilo tuberculoso que es superior a la de otros gérmenes oportunistas (1-4).

Las manifestaciones clínicas guardan relación directa con la localización y la extensión de la enfermedad, que a su vez dependen del estado de inmunodeficiencia. De este modo en los estadios iniciales de la infección por el VIH, correspondientes a las de menor grado de inmunodeficiencia, predominan las formas pulmonares típicas de reactivación en el adulto y, sin embargo, en fases avanzadas, con mayor deplección linfocitaria, prevalecen formas pulmonares atípicas, extrapulmonares y diseminadas (5-15).

*Trabajo aceptado:* 9 de Julio de 2001

*Correspondencia:* F.L. Lado Lado. Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. 15706 Santiago de Compostela (La Coruña).

Los parámetros utilizados para medir el grado de inmunodeficiencia en la infección producida por el VIH han sido varios siendo el más fidedigno el representado por el recuento de linfocitos CD4 (16-22). En los últimos años, el advenimiento del tratamiento antirretroviral de alta resolución ha obligado a la introducción de nuevos parámetros como la carga viral, que mide la cuantificación del ARN viral en plasma o suero, y que sirve para la monitorización y evaluación de nuevos fármacos (23).

Para el control en el tratamiento antirretroviral, la carga viral combinada con el recuento de linfocitos CD4 se han mostrado como marcadores eficaces en el pronóstico de infección producida por el VIH (24-26). Así, se ha comprobado que las modificaciones originadas en ambos parámetros, durante el tratamiento, pueden ser predictoras de la progresión clínica a SIDA y que valdrían en el control de la eficiencia de fármacos antirretrovirales (24,25). También, se ha estudiado el comportamiento de la carga viral y de parámetros de activación inmune en el tratamiento de la tuberculosis (27) y en ciertas situaciones, como son las infecciones oportunistas, que incluyen, entre otras, la tuberculosis, candidiasis y neumonía por *Pneumocystis carinii*, demostrándose cargas virales muy elevadas (26).

El objetivo del presente estudio trata de analizar la correlación existente entre los linfocitos CD4 y la carga viral en los pacientes infectados por el VIH con tuberculosis activa.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio a partir de las historias clínicas de los pacientes infectados por el VIH en los que se había efectuado linfocitos CD4 y determinación de carga viral en el momento del diagnóstico de tuberculosis, atendidos en la Unidad de SIDA del Hospital General de Galicia (actualmente Hospital Clínico Universitario) en el período comprendido entre Enero de 1997 y Diciembre de 1999. El centro hospitalario presta atención sanitaria a una población rural y urbana del noroeste de España estimada en aproximadamente 450.000 habitantes.

La infección por el VIH se había diagnosticado mediante enzimoimmunoanálisis ELISA con confirmación posterior por Western-Blot en todos los pacientes. Asimismo, se elaboró una encuesta epidemiológica para averiguar la práctica de riesgo de la infección por el VIH. Para el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa, en cada caso, se exigió el aislamiento e identificación del *Mycobacterium tuberculosis* (MT) por cultivo en medio de Löwestein-Jensen en alguna de las muestras recogidas. Una vez identificado el MT en una localización y con el fin de evaluar otras posibles localizaciones, se consideró suficiente la existencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) por tinción de Ziehl-Neelsen o incluso la simple presencia de granulomas caseosos en el estudio histológico de una muestra de tejido, obtenido por biopsia o necropsia.

De este modo, siguiendo las pautas establecidas en estudios previos (13,14), se han organizado los siguientes grupos o formas clínicas de presentación (FCP) en relación con la(s) localización(es) de la enfermedad tuberculosa: a) formas aparentemente limitadas al pulmón (FP): en base al estudio de la radiografía de tórax y la positividad de los resultados microbiológicos. En este apartado, según el patrón radiológico, se

diferenciaron dos tipos: 1) formas típicas (PT) y 2) formas Atípicas (PA); b) formas extrapulmonares (FE): abarcan los casos en los que no había evidencia de localización pulmonar. c) formas mixtas (FM): comprenden los casos en los que, además de localización pulmonar, se comprobó localización de enfermedad tuberculosa en otros órganos o sistemas. d) miliar (M): ante el hallazgo de patrón radiológico miliar, o en los casos en los que el diagnóstico se efectuó por necropsia.

Las técnicas empleadas fueron las siguientes: las poblaciones linfocitarias, se determinaron por citometría de flujo. Para la carga viral, la cuantificación del ARN del VIH-1 en plasma se realizó mediante el ensayo AMPLICOR HIV-1 MONITOR test (*Roche Diagnostic Systems, Inc. Branchburg NJ, USA*) con las normas del fabricante y un límite de detección de 400 copias/ml. Con respecto a los tests cutáneos, siguiendo las pautas de anteriores estudios (10), se emplearon 2 UT de PPD RT-23 y el Multitest IMCR (*Instituto Meireux, Lyon, Francia*) para la PPD y la hipersensibilidad retardada con múltiples antígenos, respectivamente.

En el análisis estadístico, las variables cualitativas se expresan en frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas se exponen en medias y rangos. Para el estudio de la analogía entre las variables, carga viral y linfocitos CD4, se ha utilizado el test de correlación y regresión lineal. Se han considerado significativos aquellos valores de  $p < 0,05$ .

#### RESULTADOS

Se evaluaron un total de 16 casos, 14 hombres (88%) y 2 mujeres (12%) con una edad media de  $33,8 \pm 7,2$  años y rango entre 22 y 49 años. De estos, en 10 casos (62%) la afectación era pulmonar mientras que en 11 (69%) se comprobó afectación extrapulmonar y 1 caso (6%) se diagnosticó de TB miliar por criterios radiológicos. En un total de 7 casos (44%) la tuberculosis fue el motivo de la primera consulta de la infección por el VIH.

La forma de contagio para la infección por el VIH se relacionó, mayoritariamente, con el uso de drogas por vía parenteral (UDVP) en 10 casos (62%) y otros factores en 6 casos (38%). Las localizaciones principales de TB confirmadas resultaron ser la pulmonar en 10 casos (62%) y ganglionar en 4 (25%).

En cuanto a los antecedentes, habían sido diagnosticados y tratados de diversas infecciones oportunistas un total de 4 casos (25%): tuberculosis ganglionar en dos, tuberculosis pulmonar en uno y episodios de candidiasis orofaríngea en el otro. De los casos registrados, un total de 6 (38%) recibían tratamiento antirretroviral combinado con análogos y no análogos en el momento del diagnóstico de la tuberculosis y en la mitad de ellos se incluían inhibidores de la proteasa.

En un total de 4 casos (25%) la clínica era muy poco expresiva y en ocasiones, asintomática. En los 12 casos restantes (75%) la sintomatología predominante fue: fiebre 10 (62%), tos 8 (50%) por lo general seca y poco productiva, adelgazamiento, sudoración, astenia y anorexia en 7 casos (44%) y adenopatías 4 (25%).

La prevalencia de las FCP resultó: a) pulmonares un total de 7 casos (44%) de los cuales todos eran atípicas; b) extrapulmonares, se recogieron 6 (38%) de los que 3 fueron linfadenitis y de los 3 restantes uno fue meningitis, una osea y una hepática; c) mixtas con un total de 2 (12%) que se distribuyeron como pul-

monar y linfadenitis intratorácica en ambos casos; y d) Miliar, 1 caso (6%) que se diagnosticó por criterios radiológicos.

Con respecto a los test cutáneos, realizados en un total de 7 casos, la PPD en el momento del diagnóstico de la TB fue positiva en 3 casos (43%) y con respecto a la PHR, se observó no normoergia en todos ellos (100%), de los que 2 (29%) eran hipoérgicos. En los otros 9 casos no se realizaron test cutáneos, al haberse comprobado con anterioridad durante su seguimiento en nuestra unidad.

La cifra media de linfocitos CD4 (Tabla I) para el conjunto de la muestra fue de 111,1 (rango, 5-360), siendo la más elevada para el grupo de las PA que tenían una media de 128,3. En las FE, la media fue de 102,3. El menor recuento se halló en las FM: 45 y 176 cels/mm<sup>3</sup> en el único caso reconocido como TB miliar. Al estratificar dicho parámetro en tres niveles: >500, 200-500 y <200, la distribución fue la siguiente: 0 (0%), 5 (31%) y 11 (69%) respectivamente.

La media de la carga viral (Tabla I) del conjunto de la muestra fue de 4,82 log (rango, 0-5,93), verificándose la más alta en el grupo de las Mixtas, que tenían una media de 5,69 log. Para las formas Extrapulmonares, la media fue de 5,16 log. La cifra más baja se alcanzó en las Pulmonares atípicas, con una media de 4,19 log y se consiguieron 5,48 log en el único caso registrado como TB miliar. Al estratificar dicho

parámetro en 4 niveles: <100.000, 100.000-300.000, 300.000-500.000 y >500.000 copias/ml, la distribución fue la siguiente: 3 (19%), 8 (50%), 3 (19%) y 2 (12%) respectivamente.

Al analizar ambos parámetros: linfocitos CD4 y carga viral según el test de correlación y regresión lineal no hemos hallado significación estadística (coeficiente de correlación - 0.1163). No obstante, por lo regular hemos comprobado una mayor carga viral en aquellos casos que presentaban recuentos bajos de linfocitos CD4 y una menor carga viral en aquellos con recuentos de CD4 más elevados (Tabla II).

En los 6 casos que recibían tratamiento antirretroviral la media de CD4 fue de 105.8 cels/mm<sup>3</sup> (rango, 20-260) y la media de la carga viral 4,07 log (rango 0-5,65).

#### DISCUSIÓN

Los hallazgos obtenidos demuestran que la tuberculosis aconteció en fases avanzadas de la infección por el VIH, es decir con un grado severo de inmunodeficiencia. También cabe destacar que, la tuberculosis sigue siendo, en la actualidad, una causa importante de consulta de la infección por el VIH y posterior control de estos pacientes; quizás ello esté relacionado con las peculiaridades inherentes a la población objeto de análisis, en su mayoría UDVP.

TABLA I

RESULTADOS OBTENIDOS DE LINFOCITOS CD4 Y CARGA VIRAL

Paciente	Sexo	Edad (años)	Linfocitos CD4 (copias/ml)	VIH-1 RNA (cels/mm <sup>3</sup> )	VIH-1 RNA (log)	Tuberculosis
1	H	32	5	270.000	5,43	Extrapulmonar
2	H	37	260	1.210	3,08	Pulmonar atípica
3	H	29	26	125.000	5,09	Pulmonar atípica
4	H	42	54	231.776	5,36	Extrapulmón
5	H	24	176	307.040	5,48	Miliar
6	H	22	231	3.303	3,51	Extrapulmonar
7	H	30	6	279.475	5,44	Pulmonar atípica
8	M	46	20	indetectable	Indetectable	Pulmonar atípica
9	H	32	221	145.185	5,16	Pulmonar atípica
10	H	38	242	867.777	5,93	Extrapulmonar
11	H	31	80	450.000	5,65	Mixta
12	H	34	5	350.000	5,54	Pulmonar atípica
13	H	49	360	110.000	5,04	Pulmonar atípica
14	H	32	54	200.000	5,30	Extrapulmón
15	H	32	10	550.000	5,74	Mixta
16	M	29	28	280.000	5,44	Extrapulmonar

TABLA II

RESULTADOS OBTENIDOS EN VIH-1 RNA (LOG) Y LINFOCITOS CD4 (cel/mm<sup>3</sup>) AL ESTRATIFICAR LA HIV-1 RNA (COPIAS/ML) EN CUATRO GRUPOS

Grupos VIH-1 RNA (copias/ml)	N	Linfocitos CD4 (cells/mm <sup>3</sup> ) media	Linfocitos CD4 rango	VIH-1 RNA (log) media	VIH-1 RNA rango
< 100.000	3	160,3	20-260	2,19	0-3,51
100.000-300.000	8	94,2	5-360	5,2	5,04-5,44
300.000-500.000	3	87,0	5-176	5,55	5,48-5,65
> 500.000	2	126,0	10-242	5,83	5,74-5,93

En el presente estudio, la tuberculosis fue el motivo de la primera consulta en casi la mitad de los casos; de ellos, tres eran una recidiva de tuberculosis que suele ser un evento común debido al mal cumplimiento del tratamiento o a recuentos celulares bajos, especialmente inferiores a 100 cels/mm<sup>3</sup> (28,29), aunque nosotros los hemos podido comprobar con una media de 116,7 CD4/mm<sup>3</sup> (rango, 10-260).

Si bien, en trabajos previos (13) hemos concluido que la tuberculosis puede presentarse en cualquier fase evolutiva de la infección por el VIH, el estudio actual se sitúa en el contexto de una severa inmunodeficiencia. Ello podría ser debido a: por una parte, una mayor sensibilidad de los pacientes ante cualquier sospecha o conducta de riesgo para contraer la infección por el VIH, con lo cual el seguimiento y por tanto el tratamiento adecuado se inicia en estadios precoces de la infección; y por otra, a la administración de quimioprofilaxis en aquellas situaciones que lo requieran.

En estos pacientes la expresividad clínica de la TB varía según el grado de inmunodeficiencia. Así, se han observado recuentos de CD4 bajos en las formas extrapulmonares diseminadas o pulmonares atípicas de la enfermedad, mientras que los recuentos eran más elevados en presentaciones pulmonares típicas (6,8,9,13,30). En este sentido, hay que resaltar un empeoramiento del pronóstico en aquellas situaciones con recuentos inferiores a 200 cels/mm<sup>3</sup>, estimándose una tasa de mortalidad del 10% (31).

En general, nuestro estudio confirma un grado de inmunodeficiencia severa en base a los siguientes aspectos: a) las cifras de linfocitos CD4 fueron inferiores a 200 cels/mm<sup>3</sup> en más de la mitad de los casos, sin haberse registrado ninguno con recuentos superiores a 500 cels/mm<sup>3</sup>; b) las formas de presentación de la tuberculosis se correspondieron, en su totalidad, con formas pulmonares atípicas, extrapulmonares y diseminadas sin haberse registrado ningún caso de presentación pulmonar típica de la tuberculosis, y c) se ha constatado anergia en la mayoría de los casos en que se practicaron tests cutáneos.

Otro hecho comprobado ha sido que los pacientes con infecciones oportunistas, entre ellas la tuberculosis, suelen presentar cargas virales muy elevadas (26). Comparativamente y sobre una muestra similar a la nuestra en cuanto a número de pacientes, nuestros resultados fueron semejantes a los descritos por Romeu et al con una media de linfocitos CD4 y carga viral de 122 cels/mm<sup>3</sup> y 4,67 log respectivamente (26), aproximados a los nuestros: 111,1 cels/mm<sup>3</sup> y 4,82 log.

Aunque no hayamos podido establecer una correlación estadísticamente significativa entre ambos parámetros objeto de análisis, es importante recalcar que la carga viral posee un comportamiento parecido al de los linfocitos CD4. Así, se

aprecia una elevada carga viral en las formas de presentación con una mayor inmunodeficiencia como son las mixtas especialmente las que cursan con afectación pulmonar y linfadenitis intratorácica (6,13). Del mismo modo, se advierte menor carga viral en las que expresan un mayor recuento de linfocitos CD4, situaciones que representan un grado moderado de inmunodeficiencia tales como las pulmonares atípicas.

Al estratificar la carga viral, según el número de copias, en varios grupos, se demuestra que, por norma, existe una correlación inversa entre carga viral y linfocitos CD4. De esta forma, una mayor carga viral se corresponde con un menor recuento de linfocitos CD4 y, por el contrario, cuanto menor sea la carga viral, mayor recuento celular. En otro orden de cosas, merece comentario propio que, aunque la carga viral no supera los niveles alcanzados en otras infecciones oportunistas (26), el hecho de que aparezcan valores muy elevados, como en la presente serie en la que un tercio de los casos expusieron títulos superiores a 300.000 copias/ml, deberían hacer sospechar un proceso oportunista en el seno de la infección por el VIH, en nuestro caso la tuberculosis al tratarse de un área con una alta incidencia de la misma (32,33).

Otros autores (34) han descrito la aparición inmediata de linfadenitis micobacteriana tras la iniciación del tratamiento antirretroviral con inhibidores de la proteasa. En nuestro estudio, un total de 3 pacientes, que estaban a tratamiento con este grupo farmacológico, desarrollaron tuberculosis al cabo de unos 8 meses (rango, 4-12), siendo la localización pulmonar atípica en dos casos y mixta en el restante con una media de linfocitos CD4 y carga viral de 109,0 cels/mm<sup>3</sup> (rango, 26-221) y 5,30 log (rango 5,09-5,65) respectivamente. En relación con esto, pensamos que la tuberculosis no guarda conexión con el mencionado grupo farmacológico.

Como conclusiones, subrayamos que, a pesar del control y de los tratamientos disponibles en la actualidad, la tuberculosis continúa siendo un problema importante de salud en los pacientes infectados por el VIH, sobre todo en áreas con alta incidencia de tuberculosis y en fases avanzadas de la infección con un grado severo de inmunodeficiencia. Para finalizar, aunque no hemos hallado correlación estricta entre los recuentos de linfocitos CD4 y la carga viral en estos pacientes, parece que existe una buena concordancia entre ambos parámetros; de manera que, aquellos que tienen menores cifras de CD4 cursan, frecuentemente, con carga viral elevada, mientras que los que poseen valores más altos de linfocitos CD4 se corresponden con menor carga viral. No obstante, es precisa la ampliación de estudios más extensos para aseverarlo. De todas formas los linfocitos CD4 se siguen mostrando como el parámetro orientador más fidedigno para medir el grado de inmunodeficiencia en estos pacientes.

## Bibliografía

1. Pitchenik AE, Cole C, Rusell BW, Fischl MA, Spira TJ, Snider DE. Tuberculosis, atypical mycobacteriosis and the Acquired Immunodeficiency Syndrome among Haitian and non-Haitians patients in South Florida. *Ann Intern Med* 1984;101:641-645.
2. Pitchenik AE. Tuberculosis control and the AIDS epidemic in developing countries. *Ann - Intern Med* 1990;113:89-91.
3. Theuer CP, Hopewell PC, Elias D, Schecter GF, Rutherford GW, Chaisson RE. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. *J Infect Dis* 1990;162:8-12.
4. Martínez Cruz R, Álvarez-Sala JL. La tuberculosis en el año 2000. *An Med Interna (Madrid)* 1999;16:57-58.
5. Sunderam G, McDonald RJ, Maniatis T, Oleske J, Kapila R, Reichman. Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *JAMA* 1986;256:362-366.
6. Shafer RW, Chirgwin KD, Glatt AE, Dahdouh A, Landesman SH, Suster B. HIV prevalence, immunosuppression, and drug resistance in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. *AIDS* 1991;5:399-405.

7. Small PM, Shecter GF, Goodman PC, Sande MA, Chaisson RE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;324:289-294.
8. Jones BE, Young SMM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1292-1297.
9. Keiper MD, Beumont M, Elshami A, Langlotz CP, Miller WT. CD4 T Lymphocyte count and the radiographic presentation of pulmonary tuberculosis. A study of the relationship between these factors in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest* 1995;107:74-80.
10. Sánchez Nistal MA, Gallego Gallego MS, Manrique Chico J, López Pino MA, Paul Díaz L. Tuberculosis torácica en el adulto. Estudio comparativo de los hallazgos radiológicos entre enfermos VIH positivo y negativo. *An Med Intern (Madrid)* 1996;13:476-482.
11. Lado Lado FL, Barrio Gómez E, Cabarcos Ortíz de Barrón A, Carballo Arceo E, Sánchez Leira J, Pérez del Molino ML, Antúnez López JR. Tuberculosis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Presentación clínica y diagnóstico. *An Med Interna (Madrid)* 1998;15:415-420.
12. Lado Lado FL, Barrio Gómez E, Carballo Arceo E, Cabarcos Ortíz de Barrón A. Pulmonary tuberculosis with normal radiographs in HIV-immunodeficient patients. *AIDS* 1999; 13:1146-1147.
13. Lado Lado FL, Barrio Gómez E, Carballo Arceo E, Cabarcos Ortíz 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.
14. Lado Lado FL, Barrio Gómez E, Carballo Arceo E, Cabarcos Ortíz de Barrón A. 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.
15. Lado Lado FL, Tuñez Bastida V, Golpe Gómez AL, Ferreira Regueiro MJ, Cabarcos Ortíz de Barrón A. Tuberculosis extrapulmonar en nuestro medio. Formas de presentación. *An Med Interna (Madrid)* 2000;17:637-641.
16. Polk BF, Fox R, Brookmeyer R, Kanchanaraks 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.
17. Phillips AN, Lee CA, Elford J, Jannossy G, Timms A, Boffill M, Kernoff PB. Serial CD4 lymphocyte counts and development of AIDS. *Lancet* 1991;337:389-392.
18. Schellekens PA, Tersmette M, Roos MTL, Keet RP, Wolf F, Coutinho RA, Miedema F. Biphasic rate CD4+ cell count decline during progression to AIDS correlates with HIV-1 phenotype. *AIDS* 1992;6:665-669.
19. Karlsson A, Moberg L, Bratt G, Halvarsson M, von Krogh G, Morfeldt L, Sandstrom E. 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(2):125-130.
20. Martínez Vázquez JM, Cabarcos Ortíz de Barrón A, Barrio Gómez E. Tuberculosis e infección por VIH: patogenia (Segunda de tres partes). *An Med Interna (Madrid)* 1997;14:310-316.
21. Cabarcos Ortíz 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 la 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.
22. Cabarcos Ortíz de Barrón A, Lado Lado FL, Pestoni Porvén C. Utilidad de los test cutáneos (mantoux y prueba de la hipersensibilidad retardada) en la infección por el VIH. *An Med Interna (Madrid)*. En prensa.
23. Saag MS. Use of HIV viral load in the clinical practice: back to the future. *Ann Intern Med* 1997;126:983-985.
24. O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, Rubin M, Simberkoff MS, Hamilton JD, and the Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk on progression to AIDS. *N Engl J Med* 1996;334:426-431.
25. Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni ChJ, Gupta Ph, Kingsley LA, Todd JA, Saah AJ, Detels R, Phair JP, Rinaldo ChR. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997;126:946-954.
26. Romeu J, Balague M, Ruiz L, Marfil S, Gatell JM, Puig T, Arno A, Tural C, Sirera G, Clotet B. Short-term risk for AIDS-indicator diseases predicted by plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocytes. *Scand J Infect Dis* 1999;31;37-42.
27. Lawn SD, Shattock RJ, Acheampong JW, Lal RB, Folks TM, Griffin GE, Butera ST. Sustained plasma TNF-a and HIV-1 load despite resolution of other parameters of immune activation during treatment of tuberculosis in Africans. *AIDS* 1999;13:2231-2237.
28. Pulido F, Peña JM, Rubio R, Moreno S, González J, Guijarro C, Costa JR, Vázquez JJ. Relapse of tuberculosis after treatment in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 1997;157:227-232.
29. Shafer RW, Bloch AB, Larkin Ch, Vasudavan V, Seligman S, Dehovitz JD, DiFerdinando, Stoneburner R, Cauthen G. Predictors of survival in HIV-infected tuberculosis patients. *AIDS* 1996;10:269-272.
30. Perlman DC, El-Sadr WM, Nelson ET, Matts JP, Telzak EE, Salomon N, Chirwing K, Hafner R, for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG). Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree human immunodeficiency virus-related immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1997;25:242-246.
31. Ackah AN, Coubaly D, Digbeu H, Diallo K, Vetter KM, Coubaly I-M, Greenberg AE, De Cock KM. Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Lancet* 1995;345:607-610.
32. Salgueiro M, Zamarrón C, Otero Y, Álvarez-Dobaño JM, Arias MR, Álvarez-Calderon P, et al. Estudio epidemiológico de la tuberculosis en el área sanitaria de Santiago de Compostela durante los años 1992,1993 y 1994. *An Med Interna (Madrid)* 1996;13:111-114.
33. Tuñez Bastida MV, Golpe Gómez AL, Paniagua López J. La enfermedad tuberculosa en el área sanitaria de Santiago durante el año 1995. *Arch Bronconeumol* 1997; 33 (Suppl 1): S32.
34. Race EM, Adelson-Mitty J, Krieger GR, Barlam TF, Reimann KA, Letvin NL, Japour AJ. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998;351:252-255.