

Capítulo 8

UTILIDAD DE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA EN LA VALORACIÓN DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

Francisco Javier Martínez Marcos, Yolanda Marín Fernández y Francisco Rodríguez Gómez

HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA Y ANERGIA

La función cooperadora de los linfocitos CD4+ hace que estas células tengan un papel central en la regulación de todas las respuestas defensivas del huésped. Cuando los linfocitos CD4+ se hallan activados de forma crónica y persistente por un antígeno, tienden a diferenciarse en dos subtipos funcionales, denominados Th1 y Th2, caracterizados por su capacidad para producir un diferente espectro de citocinas en respuesta al estímulo antigénico. Los linfocitos Th1 secretan sobre todo interleucina-2, interferón- γ y factor de necrosis tumoral- β , y mediante ellos serían más efectivos para favorecer el desarrollo de linfocitos CD8+ citotóxicos y promover las reacciones de hipersensibilidad retardada, de importancia decisiva para la erradicación de los gérmenes patógenos de crecimiento intracelular como micobacterias, hongos, virus y protozoos (1).

El estudio de las respuestas de hipersensibilidad retardada mediante el empleo de pruebas cutáneas (las cuales ponen de manifiesto en la piel la reacción inmunológica que ocurre en cualquier localización anatómica atacada por el microorganismo patógeno de crecimiento intracelular), es un método fácil, rápido, barato y eficaz, para la valoración clínica de la integridad de la inmunidad celular en un paciente, definiéndose la anergia como aquel estado del organismo donde los linfocitos CD4+ han perdido su capacidad para reaccionar específicamente a un antígeno al cual estaban previamente sensibilizados (denominados antígenos de recuerdo) (2). El término anergia se empleó en principio para describir la pérdida transitoria de la sensibilidad tuberculínica observada en pacientes con sarampión, pero posteriormente se fue ampliando para designar la incapacidad de expresar reactividad en las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada frente a los antígenos de recuerdo, y más recientemente, este término también se ha empleado para designar la falta de respuesta de los linfocitos T a determinados estímulos en las pruebas in vitro (3).

ANERGIA CUTÁNEA E INFECCIÓN POR EL VIH

La infección por el VIH, debido al déficit progresivo en la función y en el número de linfocitos CD4+ que conlleva, se constituye en el paradigma del deterioro de las respuestas de hipersensibilidad retardada y, por tanto, de la aparición de anergia tanto en las pruebas in vitro como en las pruebas cutáneas (4). En nuestro medio, la prevalencia

de anergia cutánea en pacientes con infección por el VIH sin evidencia clínica de infección oportunista o neoplasia es de alrededor del 30%, porcentaje similar al comunicado en varios estudios realizados en EE.UU. (5-8).

Aunque el fenómeno de la anergia cutánea en personas infectadas por el VIH se correlaciona con el recuento de linfocitos CD4+ (mayor probabilidad de anergia a menor recuento de linfocitos CD4+), hasta el 10% de pacientes infectados con VIH y recuento de linfocitos CD4+ mayor de 500 cel/ μ L pueden mostrar anergia cutánea, y a la inversa, hasta el 27% de pacientes con recuento de linfocitos CD4+ menor de 200 cel/ μ L presentan respuestas cutáneas adecuadas de hipersensibilidad retardada (7,9,10). Esto es debido a la existencia de otras variables predictoras de anergia distintas a los linfocitos CD4+, como ha quedado demostrado en un estudio transversal realizado en nuestro medio con 510 pacientes con infección por el VIH sin evidencia clínica de infección oportunista activa o neoplasia, a los que se les aplicó la combinación de tuberculina, antígeno de *Candida albicans* y toxoide tetánico aplicados por técnica de Mantoux. Estas variables predictoras son el estar clasificado previamente en el estadio B ó C de la infección por el VIH, el logaritmo de la carga viral y la circunferencia muscular del brazo (tabla 1) (11).

UTILIDAD DE LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA (PPD) EN EL CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN EL MARCO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

La prueba cutánea para el estudio de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada más universal es la de la tuberculina o derivado proteico purificado tuberculínico (PPD), la cual sigue siendo el método más eficaz para identificar la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (12). En España se recomienda el empleo de la tuberculina PPD RT23 con Tween 80, a dosis de 2 UT por 0,1 ml, que es el bioequivalente a la dosis recomendada (5 UT) de la tuberculina patrón internacional o PPD-S(13).

Basándose en estudios que demostraron la eficacia de la profilaxis antituberculosa en pacientes con infección por el VIH y reacción positiva a la PPD, y en estudios que demostraron el alto porcentaje de pacientes con infección por el VIH con PPD positiva que desarrollan tuberculosis sin profilaxis (un 8% anual), se recomienda que a todo paciente con infección por el VIH debe realizársele un test con PPD, y que aquellos que tengan una reacción a PPD mayor o igual a 5 mm, deben ser sometidos a quimioprofilaxis antituberculosa una vez descartada la presencia de tuberculosis activa (14). Aunque no está bien definido qué fármacos emplear ni durante cuánto tiempo, se recomienda utilizar isoniacida durante 9 meses (12).

UTILIDAD DE OTROS ANTÍGENOS DE RECUERDO PARA VALORAR UNA RESPUESTA NEGATIVA A LA PPD

El compromiso de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada provocado por el VIH puede provocar falta de respuesta a PPD entre personas asintomáticas con infección por el VIH, las cuales tienen alta probabilidad de haber adquirido la infección tuberculosa. Este dato indica que existe un grupo de pacientes infectados por *M. tuber-*

culosis con respuesta negativa a la PPD que quedan excluidos de programas de profilaxis debido a la negatividad de la prueba. Por lo tanto, una prueba tuberculínica negativa en el marco de la infección por VIH podría ser atribuida a una falta verdadera de exposición a la tuberculosis o simplemente a la incapacidad del paciente de manifestar una apropiada respuesta de hipersensibilidad retardada (15).

Por ello, en los pacientes con infección por el VIH, para valorar adecuadamente una respuesta negativa a la PPD, se pueden administrar concomitantemente otros tests cutáneos de hipersensibilidad retardada con antígenos a los que la mayoría de la población haya estado expuesta (antígenos de control), con objeto de evaluar si la negatividad a la PPD es por ausencia de infección tuberculosa (PPD negativa pero respuesta a los antígenos de control) o está inducida por anergia secundaria a inmunodepresión (no respuesta a PPD ni a los antígenos de control) (7).

ANERGIA COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE TUBERCULOSIS ACTIVA EN EL PACIENTE CON INFECCIÓN POR EL VIH

Aparte de aquellos pacientes con positividad a la PPD, existen otros dos grupos de individuos con infección por el VIH en los que se ha demostrado un riesgo elevado de desarrollo de tuberculosis: aquellos que, independientemente de cómo sea su respuesta a la PPD han tenido contacto con personas diagnosticadas de tuberculosis activa y los pacientes anérgicos (16).

Así, diversos estudios en pacientes con infección por el VIH han evidenciado que los pacientes anérgicos tenían más riesgo de tuberculosis que los pacientes PPD-negativos no-anérgicos de la misma población (8,17-19). Un estudio en nuestro país demostró incluso mayor incidencia de enfermedad tuberculosa en los pacientes con infección por el VIH anérgicos que en pacientes con infección por el VIH PPD-positivos sin quimioprofilaxis (6). Además, entre los pacientes infectados por el VIH que tienen PPD positiva, los datos de otro estudio demostraron que aquellos que no respondieron a un antígeno de control tuvieron más riesgo de tuberculosis activa que los pacientes con PPD positiva que reaccionaron al antígeno de control (19). También, aunque el recuento de linfocitos CD4+ en los pacientes con infección por el VIH ha mostrado relación inversa con el riesgo de tuberculosis activa, el ser anérgico ha sido asociado por sí mismo con un riesgo elevado de tuberculosis, incluso después de que los datos fueran estratificados por el recuento de linfocitos CD4+ (18,19).

ANERGIA Y DECISIONES RESPECTO A LA QUIMIOPROFILAXIS DE LA TUBERCULOSIS EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

En 1991, la División para Eliminación de la Tuberculosis de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), basándose en el marcado beneficio obtenido con la administración de isoniacida en pacientes adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) con infección por el VIH y que tenían reacciones cutáneas negativas a la PPD, recomendó que una vez demostrada la existencia de anergia cutánea en pacientes infectados por el VIH, la profilaxis antituberculosa fuera considerada para los anérgicos con

mayor riesgo de infección tuberculosa: aquellos anérgicos que tuvieran contactos con enfermos con tuberculosis activa y aquellos anérgicos que pertenecieran a grupos donde la prevalencia de infección tuberculosa fuera del 10% ó más (en EE.UU. estos grupos eran los ADVP, presos, indigentes, inmigrantes y nacidos en Asia, África y Latinoamérica) (15). Dado que en España la prevalencia de infección tuberculosa ha sido estimada en un 30% (20), la recomendación de profilaxis podría ser extendida a todos los pacientes infectados por el VIH anérgicos. Esta recomendación se vio apoyada por los estudios comentados anteriormente que evidenciaron un mayor riesgo de tuberculosis activa en los pacientes anérgicos (6,8,17-19).

Sin embargo, dos estudios posteriores de profilaxis con isoniacida (6 meses) en pacientes con infección por el VIH anérgicos en riesgo para infección por *M. tuberculosis*, han hecho variar estas recomendaciones, al mostrar uno de ellos un riesgo bajo para el desarrollo de tuberculosis en pacientes anérgicos, y al mostrar el otro falta aparente de beneficio de la quimioprofilaxis en dichos pacientes (21,22). El primer estudio, llevado a cabo en EE.UU, no evidenció efecto significativo de la profilaxis, a pesar de un 56% de reducción en la tasa de tuberculosis (de 0,9 por 100 personas-año en los que recibieron placebo a un 0,4 por 100 personas-año en los que recibieron isoniacida) (21). El fallo para encontrar significación estadística con una reducción estimada del 56% en la aparición de tuberculosis pudo resultar de una tasa de tuberculosis en los receptores de placebo más baja de la esperada. Los investigadores concluyeron que a causa de la baja tasa de tuberculosis en el grupo placebo, la terapia preventiva tendría mínimo impacto en reducir la tasa de tuberculosis en pacientes con infección por el VIH y anérgicos, y resultaría en un alto número de pacientes sin infección tuberculosa que recibirían profilaxis. El otro estudio, llevado a cabo en Uganda, sí demostró una alta tasa de casos de tuberculosis (tres por 100 personas-año) en el grupo placebo, pero sólo una reducción, estadísticamente insignificante, del 17% en los que recibieron isoniacida (es de destacar que este estudio sólo empleó un antígeno de control para determinar la presencia de anergia en un paciente sin respuesta a la PPD) (22).

En 1997, los CDC, basándose principalmente en estos dos estudios, retiraron la recomendación de aplicar a los pacientes con infección por el VIH, de forma rutinaria, antígenos de control junto con PPD para valorar una respuesta negativa a la misma, de cara a la estrategia de quimioprofilaxis (23). Sin embargo, aparte de reconocer el valor de estos procedimientos como herramienta para obtener información de la competencia de la inmunidad celular en los pacientes con infección por el VIH, se afirmó que, en situaciones especiales, el estudio de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada podría ayudar a tomar decisiones respecto a la quimioprofilaxis en situaciones seleccionadas. Así, por ejemplo, algunos expertos han recomendado posteriormente la quimioprofilaxis en pacientes con infección por el VIH PPD-negativos o anérgicos que residan en instituciones que poseen un alto riesgo continuado de exposición a *M. tuberculosis*, como las instituciones penitenciarias (14,24).

Un estudio reciente ha vuelto a plantear la cuestión de la profilaxis en los anérgicos al encontrar una reducción significativa en el riesgo de tuberculosis en los pacientes anérgicos que recibieron quimioprofilaxis frente a los anérgicos que no la recibieron

(25), y en nuestro país hay autores que han seguido recomendando la quimioprofilaxis en dichos pacientes (26). A pesar de ello, basándose en los CDC, las últimas recomendaciones consensuadas del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA) y del Plan Nacional sobre el SIDA de nuestro país no recomiendan actualmente realizar pruebas cutáneas para tomar decisiones respecto a la quimioprofilaxis en los pacientes anérgicos, aunque paradójicamente, el mismo documento contempla la profilaxis antituberculosa en los pacientes anérgicos en algunas circunstancias, e indica literalmente que "la profilaxis está indicada en los pacientes anérgicos con mayor riesgo de infección por *M. tuberculosis* como son los que han tenido previamente una prueba de Mantoux positiva, los que han estado en contacto estrecho y prolongado con personas con tuberculosis activa y los que han estado durante mucho tiempo en centros penitenciarios sin recibir profilaxis adecuada" (27).

ANERGIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

El estudio de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada ofrece importante información pronóstica en los pacientes infectados por el VIH. Tras varios estudios, ha quedado claro que los pacientes con infección por el VIH con anergia cutánea constituyen un grupo especial de pacientes con mayor riesgo de progresión a enfermedad avanzada sintomática, SIDA y muerte que los pacientes no anérgicos, siendo la anergia cutánea un marcador de progresión independiente del recuento de linfocitos CD4+ (9,28-31).

En la misma línea, dos estudios sugieren que la mortalidad puede estar incrementada en los pacientes con infección por el VIH que tienen tuberculosis activa con respuesta negativa a PPD comparados con los pacientes del mismo grupo que sí muestran induración positiva a la PPD (32,33).

EL ESTUDIO DE LAS RESPUESTAS CUTÁNEAS DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA COMO HERRAMIENTA PARA LA OBTENCIÓN DE INFORMACIÓN SOBRE LA INMUNIDAD CELULAR

Aunque en la enfermedad avanzada por el VIH prácticamente todos los defectos inmunológicos pueden explicarse por la depleción cuantitativa de los linfocitos CD4+, es bien conocido que la alteración funcional de las células T precede a la depleción en el número de las mismas, y así, en el curso de la infección, pueden demostrarse precozmente, in vitro e in vivo, alteraciones de las funciones de las células T incluso cuando el recuento de los linfocitos CD4+ se encuentra en los límites bajos de la normalidad. La intensidad y diversidad de estas alteraciones funcionales aumentan a medida que progresa la enfermedad (34). El estudio de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada es un modo rápido, fácil y barato para valorar in vivo dicha alteración funcional de las células T (35), ofreciendo, por tanto, importante información complementaria a la obtenida con los parámetros que miden la alteración cuantitativa de la inmunidad (recuento de subpoblaciones de linfocitos T) y los parámetros que miden la replicación viral (cuantificación del ARN viral) (36).

El tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) consigue en un gran número de pacientes la supresión de la viremia plasmática y la recuperación del recuento de linfocitos CD4+. Para comprobar si la mejoría cuantitativa en estos parámetros llevaba asociada la restauración de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada en los pacientes con infección por el VIH previamente anérgicos (fenómeno que sería expresión de la restauración funcional o cualitativa del sistema inmune), estudiamos a 156 pacientes anérgicos a los que se les repitieron los tests cutáneos 6-18 meses después y tras un período de tratamiento con TARGA de al menos 3 meses. En este estudio se demostró que un alto porcentaje de anérgicos recuperaban la capacidad de producir respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada en una segunda evaluación tras recibir tratamiento con TARGA: de los 156 pacientes, 100 (64,1%; IC95% 56,6%-71,6%) cambiaron de anérgicos a reactivos tras la segunda evaluación, mientras que 56 (35,9%; IC95% 28,4%-43,4%) permanecieron anérgicos. Los factores que se asociaban de forma independiente con este fenómeno eran el nivel basal de linfocitos CD4+, la diferencia del logaritmo decimal de la carga viral entre las evaluaciones primera y segunda, y la diferencia del recuento de linfocitos CD4+ entre las dos evaluaciones (tabla 2) (37). Las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada se constituyen así en una herramienta útil para medir la restauración funcional del sistema inmune tras el tratamiento antirretroviral.

RECUPERACIÓN DE PACIENTES PARA QUIMIOPROFILAXIS ANTITUBERCULOSA TRAS LA RESTAURACIÓN DE LAS RESPUESTAS CUTÁNEAS DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA

La restauración de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada permitiría conocer el porcentaje de pacientes anérgicos que reaccionan a PPD tras el TARGA, fenómeno que no había sido bien estudiado. En nuestra experiencia, sólo el 7% de los pacientes previamente anérgicos que cambiaron a reactivos tras el tratamiento con TARGA presentaron respuesta positiva a PPD (≥ 5 mm) en la segunda evaluación con tests cutáneos, siendo rescatados, por tanto, para recibir quimioprofilaxis antituberculosa (38). Este bajo porcentaje no apoya la discutida recomendación de realizar profilaxis antituberculosa en los pacientes infectados por el VIH anérgicos a los tests cutáneos.

ELECCIÓN DE LOS ANTÍGENOS PARA EL ESTUDIO DE LAS RESPUESTAS CUTÁNEAS DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

En los pacientes con infección por el VIH, los antígenos recomendados por los CDC son, junto con la PPD, una pareja a elegir entre toxoide tetánico, *Candida* y antígeno del virus de la parotiditis aplicados por técnica de Mantoux (antígenos a los que respondería la mayoría de la población con inmunidad mediada por células intacta) (15,23). Otros autores prefieren, en cambio, el uso del dispositivo de punción múltiple intradérmica MULTITEST, el cual inocular antígenos de tétanos, difteria, *Streptococcus* (grupo C), tuberculina, *Candida*, *Trichophyton* y *Proteus mirabilis* (35). Para los antígenos aplicados por técnica de Mantoux, un diámetro de induración ≥ 5 mm suele considerarse como indicativo de una reacción positiva (23). Para los antígenos aplicados por MULTITEST, una induración ≥ 2 mm se considera indicativa de positividad (39).

Los CDC recomiendan preferentemente el empleo de los antígenos administrados por técnica de Mantoux sobre MULTITEST en base a problemas técnicos con su uso. Aún cuando la concentración de antígeno cargado en el MULTITEST puede ser constante de lote a lote, la cantidad de antígeno depositada en la piel es desconocida y puede variar según la naturaleza de la piel del sujeto y el método de administración (15). Los autores que prefieren MULTITEST se basan en su facilidad de administración y menor riesgo potencial de accidentes por punción (35), y en el hecho de que, de los antígenos recomendados para administración por técnica de Mantoux, el antígeno del virus de la parotiditis es el único estandarizado, por lo que podría haber cierta variación de lote a lote en potencia y grado de respuesta (15).

Dado que a pesar de estas recomendaciones no había estudios comparativos con las dos técnicas en pacientes infectados por el VIH, diseñamos un estudio para aclarar esta cuestión. Tras estudiar a 356 pacientes con infección por el VIH sin evidencia de infección oportunista activa o neoplasia, a los que se les aplicó simultáneamente un panel de 4 antígenos aplicados por técnica de Mantoux (*Candida albicans*, toxoide tetánico, antígeno del virus de la parotiditis y PPD) y el dispositivo de punción múltiple intradérmica MULTITEST, se comprobó la mayor eficacia del panel aplicado por técnica de Mantoux para detectar las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada. De las tres posibles combinaciones de PPD más dos de los tres antígenos de control aplicados por técnica de Mantoux, la combinación más eficaz fue la de *C. albicans*-toxoide tetánico-PPD (sólo uno de cada 100 pacientes era catalogado erróneamente como anérgico al panel administrado por técnica de Mantoux al no añadir el antígeno del virus de la parotiditis). Esta combinación también fue superior a MULTITEST para detectar las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada (tabla 3) (40).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE LOS AUTORES

En la era del TARGA los tests cutáneos constituyen una herramienta de fácil manejo, barata y eficaz para obtener información sobre la inmunidad celular que complementa a la obtenida con la cuantificación de las subpoblaciones linfocitarias y la carga viral. Pensamos que a todo paciente con infección por el VIH (sin evidencia clínica de infección activa o neoplasia que de por sí pueden provocar anergia) se les puede administrar *C. albicans* y toxoide tetánico junto con la PPD en la primera evaluación y posteriormente de forma anual, para detectar a aquellos pacientes anérgicos que van a requerir un seguimiento más estrecho por el mayor riesgo de infecciones oportunistas. No recomendamos la quimioprofilaxis antituberculosa en los pacientes anérgicos salvo en aquellos pacientes con el antecedente de contacto estrecho y prolongado con personas con tuberculosis activa no tratada o en aquellos pacientes con estancia prolongada en centro penitenciario.

Tabla 1. Variables que se relacionan de forma independiente con la presencia de anergia cutánea en la infección por el VIH.

| Variable | Beta | Error E | P | Odds ratio | IC 95% |
|-------------------------------|---------|---------|--------|------------|--------------|
| Estadio de la infección B ó C | 0,8282 | 0,2735 | 0,0025 | 2,29 | 1,34 - 3,91 |
| Linfocitos CD4+/ μ L | | | | | |
| 200 – 499 | 0,5184 | 0,3503 | 0,1389 | 1,68 | 0,84 - 3,34 |
| 50-199 | 1,2230 | 0,3984 | 0,0021 | 3,40 | 1,56 - 7,42 |
| < 50 | 2,6684 | 0,8576 | 0,0019 | 14,42 | 2,68 - 77,42 |
| Log10 de la carga viral | 0,3643 | 0,0946 | 0,0001 | 1,44 | 1,20 - 1,73 |
| Circunferencia muscular brazo | -0,1308 | 0,0408 | 0,0013 | 0,88 | 0,81 - 0,95 |
| Constante | 0,1249 | 1,0090 | 0,9015 | | |

Tabla 2. Variables que se asocian de forma independiente con la recuperación de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada tras TARGA en pacientes con infección por el VIH previamente anérgicos.

| Variable | Beta | Error E | P | Odds ratio | IC 95% |
|----------------------------------|---------|---------|--------|------------|-------------------|
| Diferencia en CD4+ (por μ L) | 0,0064 | 0,0019 | 0,0005 | 1,0065 | 1,0026 - 1,0101 |
| Diferencia en log de carga viral | 0,5567 | 0,1562 | 0,0004 | 1,7450 | 1,2847 - 2,3699 |
| Linfocitos CD4+/ μ L basales | | | 0,0005 | | |
| 50 – 199 | 0,6935 | 0,5697 | NS | 2,0007 | 0,6550 - 6,1111 |
| 200 – 499 | 1,8325 | 0,5977 | 0,0022 | 6,2497 | 1,9367 - 20,1658 |
| \geq 500 | 3,7642 | 1,0216 | 0,0002 | 43,1302 | 5,8232 – 319,4293 |
| Constante | -1,6495 | 0,5318 | 0,0019 | | |

Tabla 3. **Respuestas de los pacientes con infección por el VIH a MULTITEST frente al panel de 4 antígenos aplicados por técnica de Mantoux y frente a las tres combinaciones diferentes de PPD más dos de los tres antígenos de control.**

| | | MULTITEST | | P * |
|---|-----|-----------|-----------|---------|
| | | (+) | (-) | |
| PPD – <i>Candida</i> –tétanos – parotiditis | (+) | 212 (59%) | 44 (12%) | <0,0001 |
| | (-) | 9 (2,5%) | 94 (26%) | |
| PPD – <i>Candida</i> –tétanos | (+) | 212 (59%) | 40 (11%) | <0,0001 |
| | (-) | 9 (2,5%) | 98 (27%) | |
| PPD – <i>Candida</i> –parotiditis | (+) | 203 (56%) | 36 (10%) | <0,03 |
| | (-) | 18 (5%) | 102 (28%) | |
| PPD – tétanos – parotiditis | (+) | 198 (55%) | 34 (9%) | NS |
| | (-) | 23 (6%) | 104 (29%) | |

Los porcentajes entre paréntesis están calculados respecto al número total de pacientes.

(+) = respuesta positiva; (-) = respuesta negativa.

*Los valores de P fueron determinados con el test de McNemar para datos apareados (el cual analiza las diferencias entre las casillas +/- y -/+).

Bibliografía

1. Black CA. Delayed type hypersensitivity: Current theories with an historic perspective. *Dermatol Online J* 1999; 5:7.
2. Bianco NE. The immunopathology of systemic anergy in infectious diseases: a reappraisal and new perspectives. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 62:253-7.
3. Hegde HR. Anergy, AIDS and tuberculosis. *Med Hypotheses* 1995;45:433-40.
4. Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, et al. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 124:654-63.
5. Martínez-Marcos FJ. Análisis de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estudio de su variación temporal y de la asociación con parámetros clínicos, virológicos e inmunológicos. Tesis doctoral, Universidad de Sevilla, 2000.
6. 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.
7. Huebner RE, Schein MF, Hall CA, Barnes SA. Delayed-type hypersensitivity anergy in human immunodeficiency virus-infected persons screened for infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis* 1994;19:26-32.
8. Graham NM, Nelson KE, Solomon L, et al. Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-1-seropositive and -seronegative intravenous drug users. *JAMA* 1992;267:369-73.

9. Blatt SP, Hendrix CW, Butzin CA, et al. Delayed-type hypersensitivity skin testing predicts progression to AIDS in HIV-infected patients. *Ann Intern Med* 1993;119:177-84.
10. 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; 320:545-50.
11. Martínez-Marcos FJ, Pachón J, López Cortés L, Pascual R, Rodríguez M, Pujol E. Estudio de las variables que se relacionan de manera independiente con la anergia cutánea en los pacientes con infección por el VIH. En: Resúmenes de comunicaciones del IV Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI); 12-14 diciembre 2002, Jerez de la Frontera (Cádiz); comunicación C-03.
12. Centers for Disease Control and Prevention. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR* 2000; 49(RR-6):1-51.
13. Lobo CA, Pérez E. Biopotencia de las tuberculinas utilizadas en España. *Med Clin (Barc)* 1995; 105:599.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998; 47(RR-20):1-58.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Purified protein derivative (PPD)-tuberculin anergy and HIV infection: guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR* 1991;40(RR-5):27-33.
16. Moreno S, Guerrero C, Ramírez C. Tuberculosis. En: Soriano V, González-Lahoz J, eds. *Manual del SIDA*, 3ª ed. Barcelona: Idepsa, 1999: 322-34.
17. 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.
18. Antonucci G, Girardi E, Raviglione M, Ippolito G. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. *JAMA* 1995;274:143-8.
19. Markowitz N, Hansen NI, Hopewell PC, et al. Incidence of tuberculosis in the United States among HIV-infected persons. *Ann Intern Med* 1997; 126:123-32.
20. Ayuela PM. Situación actual de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1991; 97:463-72.
21. Gordin FM, Matts JP, Miller C, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. *N Engl J Med* 1997;337:315-20.
22. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997; 337:801-8.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Anergy skin testing and preventive therapy for HIV-infected persons: revised recommendations. *MMWR* 1997;46(RR-15):1-10.
24. Salive ME, Vlahov D, Brewer TF. Coinfection with tuberculosis and HIV-1 in male prison inmates. *Public Health Rep* 1990; 105:307-10.
25. Gourevitch MN, Hartel D, Selwyn PA, et al. Effectiveness of isoniazid chemoprophylaxis for HIV-infected drug users at high risk for active tuberculosis. *AIDS* 1999; 13:2069-74.
26. Martínez E, Cuadra F, Solera J, et al. Evaluación de dos pautas de quimioprofilaxis tuberculosa en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2000; 115:161-5.

Capítulo 8. Utilidad de las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada en la valoración de los pacientes con infección por el VIH

27. Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18:457-68.
28. Blatt SP, McCarthy WF, Bucko-Krasnicka B, et al. Multivariate models for predicting progression to AIDS and survival in human immunodeficiency virus-infected persons. *J Infect Dis* 1995; 171:837-44.
29. Bix DL, Brundage J, Larson K, et al. The prognostic utility of delayed-type hypersensitivity skin testing in the evaluation of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:1248-57.
30. Gordin FM, Hartigan PM, Klimas NG, et al. Delayed-type hypersensitivity skin tests are an independent predictor of human immunodeficiency virus disease progression. *J Infect Dis* 1994; 169:893-7.
31. Dolan MJ, Clerici M, Blatt SP, et al. In vitro T cell function, delayed-type hypersensitivity skin testing, and CD4+ T cell subset phenotyping independently predict survival time in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1995;172:79-87.
32. Elliot AM, Halwiindi B, Hayes RJ, et al. The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89:78-82.
33. Whalen C, Okwera A, Johnson J, et al. Predictors of survival in human immunodeficiency virus-infected patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1977-81.
34. Miedema F, Petit AJ, Terpstra FG, et al. Immunological abnormalities in human immunodeficiency virus (HIV)-infected asymptomatic homosexual men. HIV affects the immune system before CD4+ T helper cell depletion occurs. *J Clin Invest* 1988; 82:1908-14.
35. Miller WC, Thielman NM, Swai N, et al. Delayed-type hypersensitivity testing in Tanzanian adults with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1996;12:303-8.
36. Emery S, Lane HC. Immune reconstitution in HIV infection. *Curr Opin Immunol* 1997; 9:568-72.
37. Martínez-Marcos FJ, Pachón J, López Cortés L, Pascual R, Rodríguez M, Pujol E. Reconstitución funcional del sistema inmune medida por la recuperación de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada en pacientes con infección por el VIH previamente anérgicos. En: Resúmenes de comunicaciones del IV Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI); 12-14 diciembre 2002, Jerez de la Frontera (Cádiz); comunicación C-04.
38. Martínez-Marcos FJ, Pachón J, López Cortés L, Pascual R, Rodríguez M, Pujol E. Recuperación de pacientes para quimioprofilaxis antituberculosa tras la restauración de las respuestas cutáneas de hipersensibilidad retardada en la infección por el VIH tratada con TARGA. En: Resúmenes de comunicaciones del IV Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI); 12-14 diciembre 2002, Jerez de la Frontera (Cádiz); comunicación C-05.
39. Kniker WT, Anderson CT, McBride JL, Roumiantzeff M, Lesourd B. Multitest CMI for standardized measurement of delayed cutaneous hypersensitivity and cell-mediated immunity: normal values and proposed scoring systems for healthy adults in the USA. *Ann Allerg* 1984;52:75-82.
40. Martínez-Marcos FJ, López-Cortés LF, Pachón J, et al. Comparison of two methods for the assessment of delayed-type hypersensitivity skin responses in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1330-4.

