

Rentabilidad de la baciloscopia y el cultivo de jugo gástrico en la tuberculosis infantil

(*An Esp Pediatr* 2001; 54: 523)

Sr. Director:

He leído con interés el original de Gómez-Pastrana Durán D et al¹ y me han surgido algunas dudas, especialmente referidas a la metodología del estudio, que paso a enumerar:

1. No se hace referencia a la procedencia de los pacientes (consulta externa, urgencias, planta).

2. No están claros los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio. ¿Debían incluir las alteraciones clínicas citadas y/o radiológicas y/o contacto con un adulto con tuberculosis activa, o sólo algunas de ellas? La presencia de la conjunción "o" parece indicar exclusividad. Dado que es muy posible que se hayan evaluado muchos más pacientes con estos síntomas, ¿por qué se seleccionaron éstos?

3. No se establecen criterios de exclusión en el apartado de "Material y métodos". Sin embargo, en el apartado "Resultados" y en las tablas 3 y 4 se indica que se excluyeron del análisis 5 pacientes del grupo de tuberculosis clínicamente activa y 3 pacientes del grupo de infección tuberculosa que se encontraban en tratamiento tuberculostático. Estos pacientes, según mi criterio, debieran haberse excluido totalmente del análisis desde un principio. Si no se excluyeron, debiéramos conocer cuál ha sido el resultado de los estudios bacteriológicos y radiológicos en ellos.

4. No está clara la utilidad de dividir los pacientes en 4 grupos si lo que se pretende es "[...] valorar el rendimiento de la microscopia directa y del cultivo en aspirados gástricos de niños con infección y enfermedad TB [...]". El grupo 1 es muy heterogéneo en el diagnóstico final. En el apartado de "Resultados" se indica que de los 51 pacientes de este grupo de niños sin infección tuberculosa, 14 habían tenido contacto con un adulto con tuberculosis activa. Sin embargo, en la tabla 1 sólo figuran 13 pacientes. Por otro lado, en la tabla 2 se indica que ocho de estos 14 no tenían enfermedad asociada (sólo eran contactos con adultos con tuberculosis); ¿cuál era la enfermedad que presentaban los otros 6 casos? Probablemente estos 14 pacientes habrán recibido tratamiento con isoniacida y se les habrá repetido la prueba de Mantoux. ¿No hubo positividad de ésta en ningún caso? Si como se indica en el apartado de "Análisis estadístico" "[...] se incluyeron como casos a los niños con TB clínicamente activa y a todos los demás como controles [...]", el grupo control es excesivamente heterogéneo, ya que incluye pacientes con infección tuberculosa, contactos de pacientes adultos con

tuberculosis, niños con tuberculosis pasada y otras múltiples enfermedades. Si no se define claramente el grupo control es difícil establecer la sensibilidad y la especificidad de la prueba.

5. En el apartado "Resultados del cultivo" se indica que éste fue positivo en 2 niños con infección tuberculosa sin enfermedad, en uno de los cuales la tomografía computarizada (TC) demostró la presencia de adenopatías paratraqueales y paraesofágicas. ¿No es éste un caso de tuberculosis clínicamente activa? En el apartado "Material y métodos" los autores incluyen la tuberculosis linfática intratorácica como una forma de tuberculosis pulmonar. Este paciente debiera incluirse dentro del grupo de los casos y no de los controles (no debe considerarse falso positivo).

6. Por último, en el apartado de "Resultados del cultivo" y en la discusión se afirma que "[...] el único factor relacionado de forma significativa con un cultivo positivo fue la alteración del parénquima pulmonar en la radiografía y que otros factores como ser sintomático, edad menor de 2 años, tuberculina mayor de 17 mm, identificar la fuente de contagio y que esta fuera familiar conviviente se asociaron a una mayor sensibilidad en el cultivo [...]". Sin embargo, ninguna de estas variables salvo la alteración radiológica presenta diferencias significativas frente a los que no las presentaban. Por otro lado, si lo que se pretende es indicar qué factores condicionan la positividad del cultivo debiera haberse realizado un análisis multivariante, que según el texto del apartado de "Análisis estadístico" no parece haberse realizado.

Espero que estas puntualizaciones hayan servido para mejorar la calidad del interesante trabajo de Gómez-Pastrana et al¹.

J. M. Merino Arribas

Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe. Burgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-Pastrana Durán D, Torronteras Santiago R, Caro Mateo P, López-Barrio AM, Macías Mardones P, Andrés Martín A et al. Rentabilidad de la baciloscopia y el cultivo en muestras de jugo gástrico para el diagnóstico de la tuberculosis. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 405-411.

Réplica

(*An Esp Pediatr* 2001; 54: 523-525)

Sr. Director:

Hemos leído la carta del Dr. Merino en relación a nuestro artículo¹ y gustosamente pasamos a aclarar algunas de las cuestiones planteadas.

Los pacientes del estudio procedían de la planta de hospitalización y en menor medida de la consulta externa de Neumología Pediátrica del Hospital Infantil Virgen del Rocío, algunos de ellos remitidos por sus pediatras y otros desde el servicio de urgencias del propio hospital. Todos fueron incluidos en este trabajo porque cuando consultaron en el hospital, la tuberculosis fue considerada dentro del diagnóstico diferencial por el médico responsable del niño. Por lo tanto, los investigadores del estudio generalmente no participaron en la selección de los pacientes, pero una vez establecida la sospecha diagnóstica sí colaboraron en su estudio. Este criterio se siguió porque los aspirados gástricos de algún modo son una técnica invasiva y pareció ético recogerlos sólo cuando existía sospecha clínica de tuberculosis. Aun así, el número de controles fue numeroso debido a que en los años en los que se realizó el estudio se asistió en nuestra área a un aumento de la incidencia de tuberculosis y por lo tanto se incluyó con frecuencia dentro del diagnóstico diferencial de niños con bronquitis recurrentes, fiebre prolongada o neumonías, entre otros. Dicho grupo control fue perfectamente determinado (niños sin tuberculosis clínicamente activa según la definición descrita en "Material y métodos") y por fortuna heterogéneo, incluyendo distintas enfermedades, lo cual no sólo no constituye un inconveniente, sino al contrario, una virtud que permite comprobar la especificidad diagnóstica y demostrar, como ocurrió en nuestro estudio, la presencia de falsos positivos^{2,3}.

Respecto a la metodología seguida, probablemente el Dr. Merino confunde el tipo de estudio realizado con otros donde es fundamental la minuciosa delimitación de los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes para formar grupos homogéneos. Debemos recordarle que este fue un estudio sobre técnicas diagnósticas en tuberculosis, y se realizó siguiendo la metodología habitual de los principales trabajos de este campo a los que le remitimos²⁻⁷, algunos de ellos publicados por nuestro grupo en revistas de conocido rigor metodológico^{8,9}. Incluso a menudo los pacientes se seleccionan a partir de las muestras que se reciben en el laboratorio de microbiología, analizando sus historias clínicas de forma retrospectiva para comprobar si padecían tuberculosis^{6,10-12}. Así, la cuestión fundamental no reside en por qué o cómo entran los pacientes en el estudio, sino en establecer el "patrón oro" de enfermedad tuberculosa (qué pacientes tienen efectivamente la enfermedad), pues no existe ninguna prueba con la sensibilidad adecuada. Precisamente uno de los puntos fuertes del presente trabajo fue llevarlo a cabo a partir niños con sospecha inicial de tuberculosis, para clasificarlos de forma correcta tras su seguimiento prospectivo en alguna de las categorías que se contemplan en la tuberculosis.

En relación con algunos datos solicitados y que se incluyeron por razón de espacio, cabe comentar los siguientes: de los 13 niños no infectados en contacto con adultos tuberculosos, 5 presentaron otro diagnóstico acompañante: neumonía (n = 2), viriasis (n = 1), meningitis (n = 1), infección urinaria (n = 1). Ningún niño no infectado positivizó la prueba de Mantoux en el seguimiento. En cuanto a los factores relacionados con cultivo positivo, sólo se encontró asociación estadísticamente significativa con el patrón radiológico, aunque para comprobar si estas diferencias adquieren significación estadística con otros parámetros, sería necesario incluir a un mayor número de pacientes con enfermedad, lo cual parece difícil de forma prospectiva dada la incidencia actual de la tuberculosis en nuestro país.

Los pacientes en tratamiento antituberculoso se incluyeron en el estudio de forma intencionada, para analizar el resultado de la baciloscopia y el cultivo. Como cabría esperar, ninguna muestra procedente de niños en tratamiento específico tuvo cultivo positivo, pero uno de ellos sí presentó baciloscopia positiva¹⁰. Para relacionar los resultados, fundamentalmente del cultivo, con patrones clínicos y radiológicos, dada la negatividad sistemática de éste en los niños en tratamiento, sí es aconsejable excluirlos para evitar este sesgo.

La clasificación en grupos (no infectados, infectados, enfermos, etc.) se realiza igualmente en los estudios sobre pruebas diagnósticas en tuberculosis infantil^{2,3} pues como es sabido algunas técnicas diagnósticas han presentado resultados positivos en pacientes infectados sin enfermedad, o que estaban en contacto con adultos con tuberculosis, o que habían pasado la enfermedad años atrás o que presentaban otras enfermedades^{2,3,13}.

Especial comentario merece la razón de por qué consideramos a 2 niños con cultivo positivo, uno de ellos con adenopatías en la tomografía computarizada (TC) como casos de infección sin enfermedad. Estos eran 2 niños con prueba de tuberculina positiva, asintomáticos y con radiografía de tórax normal. En la práctica clínica cotidiana este grupo de pacientes se clasifica como infectados sin enfermedad y no suelen realizarse ni TC ni recogida de muestras clínicas. Por eso, en este estudio también se clasificaron como infectados para forzar el debate a este respecto. La American Thorax Society define como enfermedad tuberculosa a los pacientes con evidencia clínica, radiológica o microbiológica de enfermedad¹⁴. Esta separación entre infección y enfermedad está perfectamente delimitada en la tuberculosis del adulto, donde la enfermedad suele ser el resultado de la reactivación de la infección latente, pero no es tan clara en la primoinfección de la infancia. Hay que recordar que cuando se han estudiado a niños con infección tuberculosa sin enfermedad aparente, se ha encontrado que el 8,5% presentan cultivo positivo¹⁵, el 38,9% reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva³ y el 60% adenopatías en la TC que no eran visualizadas en la radiografía de tórax^{16,17}.

Si se mantiene que los niños infectados con hallazgos positivos del cultivo, la PCR o la TC son enfermos ¿habría que recoger jugos gástricos y realizar TC a los niños asintomáticos con tuberculina positiva para encontrar a los positivos? Parece claro que la infección y la enfermedad primaria son partes de una acción continua. En niños con infección reciente existe multiplicación activa de micobacterias que puede acompañarse de alteraciones radiológicas, y estas serán detectadas en función de la sensibilidad de los distintos métodos diagnósticos. Así, cuando se utilizan técnicas sensibles como la PCR o la TC se encontrarán con más frecuencia que con el cultivo o con la radiografía simple de tórax.

En definitiva, la importancia de la distinción infección/enfermedad radica a la hora de indicar el tratamiento adecuado, isoniacida en los infectados y politerapia en los enfermos. Un niño tuberculín positivo, asintomático y con radiografía normal, en ausencia de muestras clínicas y de TC, será catalogado de infección tuberculosa, y tratado con isoniacida. Muchos estudios han mostrado la eficacia de esta pauta en miles de niños. Mientras no existan trabajos que prueben que el tratamiento del niño infectado asintomático y con radiografía de tórax normal debe ser distinto si presenta cultivo, PCR o TC positivos, habrá que tener mucha precaución en la interpretación de los hallazgos de las

pruebas diagnósticas y en la consideración de si deben influir en la definición o el tratamiento de la infección y enfermedad tuberculosa en la infancia¹⁸.

D. Gómez-Pastrana Durán

Sección de Neumología Pediátrica.

Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.

BIBLIOGRAFÍA

- Gómez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, López-Barrio AM, Macías P, Andrés A et al. Rentabilidad de la baciloscopia y el cultivo en muestras de jugo gástrico para el diagnóstico de la tuberculosis infantil. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 405-411.
- Smith KC, Starke JR, Eisenach K, Ong LT, Denby M. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens from children using a polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1996; 97: 155-160.
- Delacourt C, Poveda JD, Chureau C, Beydon N, Mahut B, De Blic J et al. Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1995; 126: 703-709.
- Pierre C, Olivier C, Lecossier D, Boussougant Y, Yeni P, Hance AJ. Diagnosis of primary tuberculosis in children by amplification and detection of mycobacterial DNA. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 420-424.
- Neu N, Saiman L, San Gabriel P, Whittier S, Knirsch C, Ruzal-Sahpiro C et al. Diagnosis of pediatric tuberculosis in the modern era. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 122-126.
- Laven GT. Diagnosis of tuberculosis in children using fluorescence microscopic examination of gastric washings. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 743-749.
- Brisson-Noël A, Aznar C, Chureau C, Nguyen S, Pierre C, Bartoli M et al. Diagnosis of tuberculosis by DNA amplification in clinical practice evaluation. *Lancet* 1991; 338: 364-366.
- Gomez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, Anguita ML, Lopez Barrio A, Andrés A et al. Diagnosis of tuberculosis in children using a polymerase chain reaction. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 344-351.
- Gómez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, Anguita ML, Lopez Barrio A, Andrés A et al. Comparison of Amplicor, in-house polymerase chain reaction and conventional culture in the diagnosis of tuberculosis in children. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 17-22.
- Elcuaz R, Martín N, González T, Rosselló J. Infecciones por micobacterias: rendimiento de la baciloscopia en diferentes muestras clínicas (1975-1988). *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 211-214.
- Schirm J, Oostendorp LAB, Mulder JG. Comparison of AmpliCor, in-house PCR, and conventional culture for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical samples. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 3221-3224.
- Levy H, Feldman C, Sacho H, Van der Meulen H, Kallenbach J, Koornhof H. A reevaluation of sputum microscopy and culture in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Chest* 1989; 95: 1193-1197.
- Walker DA, Taylor IK, Mitchell DM, Shaw RJ. Comparison of polymerase chain reaction amplification of two mycobacterial DNA sequences, IS6110 and the 65kDa antigen gene, in the diagnosis of tuberculosis. *Thorax* 1992; 47: 690-694.
- American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-1395.
- Fox TG. Oculcut tuberculous infection in children. *Tubercle* 1977; 58: 91-96.
- Delacourt C, Mamou Mani T, Bonnerot V, De Blic J, Syeg N, Sallemmand D et al. Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculous infection. *Arch Dis Child* 1993; 69: 430-432.
- Gómez-Pastrana D, Caro P, Torronteras R, Anguita ML, López Barrio A, Andrés A et al. Tomografía computarizada y reacción en cadena de la polimerasa en la infección tuberculosa de la infancia. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 500-504.
- Khan EA, Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods. *Emerg Infect Dis* 1995; 1: 115-123.

Quimioprofilaxis de la enfermedad meningocócica con azitromicina y ciprofloxacino

(*An Esp Pediatr* 2001; 54: 525-526)

Sr. Director:

Hemos leído el interesante trabajo de los Dres. González de Aledo Linos y García Merino titulado "Control de un brote escolar de enfermedad meningocócica serogrupo B mediante quimioprofilaxis con azitromicina y ciprofloxacino"¹, que en nuestra opinión aborda un tema importante y desde un punto de vista novedoso. Sin embargo, consideramos pertinentes los siguientes comentarios, en parte relacionados con los aspectos metodológicos y de estilo de la investigación.

En la sección de "Material y métodos" se incluye información que tiene poca relación con el objetivo del estudio. Además, la realización de encuestas como método para valorar la incidencia de efectos secundarios del ciprofloxacino dista mucho de ser fiable, teniendo en cuenta que no se incluye un grupo control, el cual podría obtenerse fácilmente enviando las mismas encuestas a padres y personal de otro colegio de similares características.

La indicación de la quimioprofilaxis con azitromicina se expone en el apartado "Discusión", cuando no es un aspecto derivado de los resultados del estudio, sino una decisión previa al inicio del mismo. Respecto a la idoneidad de dicha indicación, aunque carecemos de suficiente información para emitir un juicio crítico, creemos que los argumentos aportados son insuficientes, pues no parecen existir referencias previas y se dispone de alternativas válidas como la ceftriaxona e incluso el ciprofloxacino, tal como refieren los autores¹. Tampoco se discuten en profundidad (de hecho se trata la cuestión en la sección "Material y métodos") las razones para no utilizar rifampicina como pauta de quimioprofilaxis, sobre todo en los niños y adultos que no la habían recibido en el primer brote.

En el párrafo de conclusiones notamos en falta la recomendación de la pauta de quimioprofilaxis que indicarían los autores basándose en su experiencia. ¿Siguen considerando a la rifampicina como primera elección? ¿Cuándo indicarían el ciprofloxacino? ¿En qué casos se utilizarían la azitromicina y la ceftriaxona? Creemos que las opiniones de los autores sobre estos aspectos serían agradecidas por parte de los lectores de la revista.

Al margen de lo anterior, nos gustaría conocer la referencia en la que se han basado para emitir la afirmación de que la enfer-