Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Meningitis por *Listeria monocytogenes* con niveles elevados de adenosindeaminasa

Meningitis caused by Listeria monocytogenes with high levels of adenosine deaminase

Sr. Editor:

La adenosindeaminasa (ADA) es una enzima del catabolismo de las purinas que se encuentra en todas las células del organismo, sobre todo en el tejido linfoide y en las células T[1]. En la práctica clínica, la determinación de ADA en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se utiliza en el diagnóstico de la meningitis tuberculosa. Pese a que no existe un consenso en el valor normal del ADA, varios estudios retrospectivos indican que una concentración de ADA > 9-10 U/l en el LCR es altamente sensible y específica para el diagnóstico de dichas patologías[2]. Presentamos a continuación un caso de meningitis por *Listeria monocytogenes* con niveles elevados de ADA.

Varón de 33 años, con diagnóstico de colitis ulcerosa, tratado con azatioprina a dosis de 1,5 mg/kg/día, que consultó por cefalea progresiva de 10 días de evolución, a la que se añadieron vómitos no relacionados con la ingesta 48 h antes del ingreso. En el examen físico destacaban fiebre, somnolencia, rigidez de nuca y signo de Kernig. La analítica (bioquímica, hemograma y coagulación) era normal, excepto la presencia de leucocitosis (11.300 cél./μl, con 9.560 cél/μl neutrófilos) y proteína C reactiva en 179 mg/l. La tomografía craneal era normal. Se le practicó una punción lumbar, obteniendo un LCR de aspecto claro con hematíes, 75 cél./μl; leucocitos, 1.819 cél./μl (polimorfonucleares, 62%; mononucleares, 38%); glucosa, 29 mg/dl; proteínas, 106 mg/dl, y ADA, 12,5 U/l (valores normales, hasta 10 U/l). Comenzó tratamiento empírico con ceftriaxona, ampicilina y tuberculostáticos. Al tercer día del ingreso, se recibió el resultado del cultivo bacteriológico de la muestra de LCR, donde se aislaba *L. monocytogenes,* por lo que se decidió suspender el tratamiento con ceftriaxona y tuberculostáticos y continuar con ampicilina. En los días sucesivos, la mejoría clínica se acompañó de un descenso de los niveles de ADA en el LCR (3,5 U/l). Tras 21 días de tratamiento antibiótico, el paciente fue dado de alta sin secuelas.

L. monocytogenes es un cocobacilo Gram-positivo anaerobio facultativo intracelular, causante de infecciones adquiridas a través de la ingesta de alimentos contaminados. Su hábitat natural es el suelo y los vegetales. Las poblaciones susceptibles a adquirir la infección son recién nacidos, ancianos, mujeres embarazadas e inmunodeprimidos[3]. Sus manifestaciones clínicas son variadas, desde una gastroenteritis febril autolimitada en sujetos sanos hasta una meningitis en poblaciones de riesgo[4]. El recuento celular del LCR infectado por *L. monocytogenes* suele presentar una leucocitosis de predominio linfocitario en el 60% de los casos, con niveles de glucosa disminuidos y proteínas moderadamente elevadas[5]. El cultivo del LCR suele ser positivo en un 38-41% de los casos[6,7].

Hasta la fecha, sólo hemos encontrado en la literatura 2 casos de meningitis por *L. monocytogenes* con niveles elevados de ADA en el LCR[2,8]. Por este motivo y en nuestra opinión, unos niveles elevados de ADA en el contexto de una meningitis se deberían considerar orientativos de tuberculosis, pero en ningún caso se pueden descartar otras etiologías tales como toxoplasmosis, sífilis, citomegalovirus, criptococosis descritas anteriormente en la literatura[9,10] y, como en el presente caso, *L. monocytogenes.*

Bibliografía

1. Rubinstein A. Adenosin deaminase and purine nucleoside phosphorylase deficiency: Patogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. UpToDate on line 18.2 [electronical clinical database] 2010 [citado 6 Jun 2010]. Disponible en: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=immunnon/11632&view.
2. Nishida Y, Komachi H, Mizusawa H. A case of listeria meningitis associated with increased adenosine deaminase in cerebrospinal fluid. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007;57:435–7.
3. Hernández Belmonte A, Mateos Rodríguez F, Andrés Mompeán E. Bacteremia, absceso cerebral y meningitis por Listeria monocytogenes. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26:315–9.
4. Ooi ST, Sorber B. Gastroenteritis due to Listeria monocytogenes. Clin Infect Dis. 2005;40:1327.
5. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with Listeria monocytogenes. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. Medicine (Baltimore). 1998;77:313–36.
6. Armstrong RW, Fung Armstrong RW, Fung PC. Brainstem encephalitis (rhombencephalitis) due to Listeria monocytogenes: case report and review. Clin Infect Dis. 1993;16:689–702.
7. Eckburg PB, Montoya JG, Vosti KL. Brain abscess due to Listeria monocytogenes: Five cases and a review of the literature. Medicine. 2001;80:223–35.
8. Nakae Y, Kuroiwa Y. A case of listeria meningitis showed high levels of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid. Rinsho Shinkeigaku. 2009;49:590–3.
9. Abduljabbar MS. Adenosine deaminase concentration in cerebrospinal fluid during brucella meningitis. J Infect. 1995;31:82–3.
10. Machado LD, Livramento JA, Spina-França A. Adenosine deaminase in the cerebrospinal fluid of patients with acquired immunodeficiency syndrome. Arq Neuropsiquiatr. 1995;53:755–9.

Pamela Cabezas*, Agustín Ruiz, José Luis Morales y José Manuel Porcel

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: pamcpe@yahoo.com (P. Cabezas).

doi:10.1016/j.eimc.2010.09.007

Papel de la Red Centinela de Vigilancia de la Gripe (RCVG) en la pandemia de gripe A (H1N1)

Role of the Sentinel Surveillance System in the Influenza A (H1N1) pandemic

Sr. Editor:

Los primeros estudios de vigilancia de la gripe, basados en la notificación de casos por las redes de médicos generales, se iniciaron en algunos países europeos al principio de los años cincuenta[1]. Posteriormente la OMS creó una red internacional de laboratorios para aislar y caracterizar las cepas gripales circulantes y poder recomendar la composición de las vacunas estacionales[2]. A finales de los años noventa se constituyó el Sistema de Vigilancia de la Gripe en Europa (European Influenza Surveillance Scheme, EISS) que facilitó la rápida difusión de la información sobre esta enfermedad[3].

Actualmente los médicos españoles integrantes de las redes centinelas de vigilancia de la gripe (RCVG) aportan la información epidemiológica de los pacientes con sospecha de infección gripal, con base en una definición de caso que realiza la OMS y que se revisa cada vez que aparece una nueva gripe, y remiten muestras a los laboratorios de la red española de laboratorios de gripe (RELEG), que son los encargados de aislar y tipificar los virus gripales[4].

La aparición en abril de 2009 de una nueva cepa gripal de origen porcino —gripe A (H1N1)— determinó el inicio de la primera pan-

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

demia de gripe del siglo XXI[5]. Esta pandemia afectó a casi todos los países del mundo, pero con intensidades muy variables. En España se detectaron los primeros casos a los pocos días de su inicio, y a lo largo de 2009 se convirtió en una auténtica epidemia con variaciones significativas en su incidencia en las distintas comunidades autónomas.

Los diagnósticos específicos de gripe A (H1N1) pandémicos se realizaron, preferentemente, en los laboratorios de la RELEG a partir tanto de muestras hospitalarias como de las aportadas por los médicos centinela de las diferentes RCVG. El objetivo del siguiente estudio es establecer el papel de la RCVG en la detección y vigilancia de los casos de gripe A (H1N1) pandémica en relación con los casos de origen hospitalario.

El estudio se realizó desde el inicio de la temporada gripal 2009-2010 (semana 40, octubre) hasta la segunda semana de enero de 2010 tras una semana sin aislamientos ni detecciones gripales.

Los médicos de la RCVG se encargaron de tomar muestras (frotis faríngeos) a los pacientes con sospecha clínica de presentar un cuadro gripal según la definición de caso establecida por la OMS (aparición brusca, fiebre, malestar general, cefalea, mialgias, tos, faringitis y disnea)[6].

Los médicos en el ámbito hospitalario (urgencias u hospitalización) se encargaron de tomas muestras, preferentemente frotis faríngeos, a todos los pacientes con síntomas gripales compatibles, en los pacientes con enfermedades de base y mujeres embarazadas.

Todas las muestras clínicas fueron remitidas al laboratorio en un medio de transporte para virus (MTV, Vircell, Granada). Aunque se realizó detección antigénica rápida frente a los virus gripales (EZ; Becton & Dickinson, Estados Unidos) y cultivo celular en la línea MDCK (Vircell, Granada), sólo se han analizado los casos con un diagnóstico específico realizado mediante RT-PCR comercial (Applied Biosystem; CDC, Estados Unidos) siguiendo las recomendaciones y protocolos de la OMS[7]. Para la comparación de las variables cuantitativas, se ha utilizado la U de Mann-Whitney con una significación estadística $p < 0{,}05$.

A lo largo del estudio se han analizado 2.064 muestras, de las cuales 183 (8,8%) pertenecían a la RCVG y 1.831 (88,2%), al ámbito hospitalario ($p < 0{,}05$). Se diagnosticó gripe A (H1N1) pandémica en 453 casos (21,9%), de los cuales 89 (19,6%) eran de la RCVG y 364 (80,4%), de origen hospitalario ($p < 0{,}05$). De las 183 muestras de la RCVG, 89 (48,6%) fueron positivas, frente a las 364 (19,3%) de las hospitalarias ($p < 0{,}05$).

En la figura 1 se exponen los porcentajes de positividad gripal obtenidos a lo largo del estudio en ambos tipos de muestras. Los porcentajes de positividad en las muestras procedentes de la RCVG han oscilado entre el 20 y el 73,9%, mientras que en las muestras hospitalarias estos valores fueron del 3,3 y el 37,3%. El porcentaje máximo de detección de la RCVG fue la semana 44, mientras que este valor máximo se obtuvo en las muestras hospitalarias en la semana siguiente.

El papel de vigilancia epidemiológica de la gripe que realizan los médicos de RCVG es esencial para el conocimiento de la situación en la comunidad. La RCVG se encarga de estimar la incidencia de la gripe en un determinado territorio y su distribución por edades y sexo; además, obtiene información muy valiosa sobre las coberturas vacunales de la población vigilada. Por otro lado, aporta a los laboratorios de la RELEG muestras procedentes de pacientes comunitarios que, junto con los hospitalarios, permiten obtener una información amplia y completa de la gripe en una determinada comunidad[4,8].

En el presente estudio se observa que, a pesar de que el número de muestras remitidas por la RCVG es significativamente inferior a la generada en el ámbito hospitalario, los porcentajes de positividad frente a la gripe A (H1N1) pandémica han sido también significativamente muy superiores a los hospitalarios.

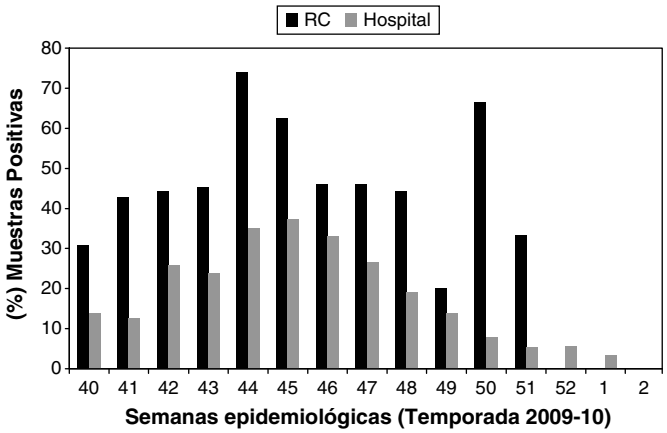

Figura 1. Evolución de los porcentajes de positividad frente al virus gripal A (H1N1) pandémico en muestras de la RCVG y las hospitalarias.

Creemos que la principal razón de estos datos es la aplicación rigurosa de los criterios de definición de caso aplicados en la RCVG. La inmensa mayoría de las muestras recibidas de este origen presentaban positividad en más de 6 de los 8 criterios de diagnóstico y, por lo tanto, el índice de sospecha era muy elevado. Es cierto que los médicos de la RCVG eligen para la toma selectiva de muestras a los pacientes con un cumplimiento estricto de los criterios; sin embargo, durante la pandemia gripal no presentaron restricciones a la toma de muestras y podían enviar todas las muestras que consideraran adecuadas.

Los médicos del ámbito hospitalario, aunque tambien debían ceñirse a los mismos criterios definitorios de caso, remitieron un mayor número de muestras procedentes de pacientes con cuadros respiratorios compatibles o con simples procesos febriles de origen desconocido. Además, en la mayoría de los protocolos se indicaban los grupos de riesgo, como las embarazadas, en los cuales debía descartarse gripe pandémica en cualquier síndrome febril[9].

Otra posibilidad, ya apuntada por Reina et al[10], es que la mayor positividad se debiera al predominio de muestras pediátricas. Mientras que en la primera onda pandémica (julio-agosto) se observó un predominio claro de los pacientes jóvenes (20-30 años), en la segunda onda epidémica (octubre-noviembre) se detectó este predominio en la población infantil (< 15 años)[11]. La mayor rentabilidad diagnóstica de las muestras pediátricas frente a las procedentes de los adultos es un dato ya comunicado[10,12], lo cual apoyaría la hipótesis de la mayor carga viral y mayor tiempo de excreción de los virus gripales en estos pacientes. Aunque en las muestras hospitalarias también predominaron las muestras pediátricas, no lo fueron en la misma proporción que en la RCVG.

Cabe mencionar que, en la semana de mayor actividad gripal, la RCVG se adelantó con el máximo de positividad, de modo que la repercusión hospitalaria de la elevada incidencia se reflejó una semana despues. Este hecho es en ocasiones una de las ventajas de la RCVG, que permite predecir por el comportamiento o la situación comunitaria de una enfermedad infecciosa epidémica, en este caso la gripe A (H1N1) pandémica, futuras repercusiones hospitalarias.

También es interesante la observación de que la positividad de las muestras procedentes de la RCVG terminó unas 2 semanas antes que las hospitalarias; cuando ya no se detectaban casos de gripe en la comunidad, todavía se ingresaba a pacientes con esta enfermedad.

En definitiva, la RCVG desempeña en el estudio de la gripe, tanto estacional como pandémica, un papel clave y esencial en los procedimientos de vigilancia epidemiológica de esta enfermedad, que se suma a toda la información obtenida con las muestras procedentes del ámbito hospitalario.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Bibliografía

1. Collins SD. Review and study of illness and medical care with special reference to long-time trends. Publ Health Monogr. 1957;48:1–86.
2. WHO. Report on global surveillance of epidemic-prone infectious diseases. WHO/CDS/CSR/ISR/2000.1.
3. Snacken R, Manuguerra JC, Taylor P. European Influenza Surveillance Scheme on the Internet. Methods Inf Med. 1998;37:266–70.
4. De Mateo S. La importancia de la vigilancia en el control y la prevención de la gripe. Vacunas. 2002;3 Suppl 1:9–13.
5. Centers for Diseases Control (CDC) Update: novel influenza A(H1N1) virus infections-worldwide. MMWR. 2009;58:453–8.
6. WHO. Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index/html.
7. WHO. Protocol of real-time RT-PCR for influenza A (H1N1). Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCRealtimeRTPCR_SwineH1Assay-2009_20090430.pdf.
8. Zurriaga Llorens O, Peñalver Herrero J. Los sistemas centinela como herramienta para la vigilancia de la gripe y conocimiento de sus características. Vacunas. 2002;3 Suppl 1:14–5.
9. Prevención y tratamiento de la infección por el nuevo virus de la gripe A (H1N1) en la mujer embarazada con especial atención al medio laboral y sanitario. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2009.
10. Reina J, Nicolau A, Galmés A, Arbona B, Red Centinela de Vigilancia de la Gripe de las Islas Baleares. Rentabilidad de las muestras respiratorias pediátricas en la red centinela de vigilancia de la gripe en las Islas Baleares. An Pediatr (Barc). 2009;70:438–42.
11. Reina J, Ferrés F. Impacto de la gripe A (H1N1) pandémica en la epidemiología de las infecciones gripales en la población pediátrica. An Pediatr (Barc). 2010;73:55–6.
12. Reina J, Padilla E, Alonso F, Ruiz de Gopegui E, Munar M, Mari M. Evaluation of a new dot blot enzyme immunoassay (Directigen Flu A+B) for simultaneous and differential detection of influenza A and B viral antigens from respiratory samples. J Clin Microbiol. 2002;40:3515–7.

Jordi Reina [a,*] y Jaume Gimenez [b],
Red Centinela de Vigilancia de la Gripe en Baleares

[a] *Unidad de Virología (RELEG), Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, Baleares, España*
[b] *Servicio de Epidemiología, Consellería de Salut, Govern de les Illes Balears, Baleares, España*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jorge.reina@ssib.es (J. Reina).

doi:10.1016/j.eimc.2010.11.003