

Infecciones por *Listeria monocytogenes* en el adulto. Aspectos clínicos y microbiológicos de una enfermedad cambiante

Agustín Julián, Ángel Jiménez, Miguel de Górgolas, Ricardo Fernández y Manuel L. Fernández

División de Enfermedades Infecciosas. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid.

Se revisaron 31 casos de infección por *Listeria monocytogenes* en adultos durante el período comprendido entre 1971 y 1999 dividiendo los mismos en dos grupos, el primero desde 1971 a 1984 que comprende 14 casos y el segundo desde 1985 a 1999 con 17 casos, tratando de establecer diferencias y analizar posibles cambios en la incidencia, clínica y evolución de la listeriosis en las últimas tres décadas.

La incidencia de listeriosis se mantuvo constante a lo largo de los años con 1,2 casos/20.000 ingresos año con agrupamiento en algunos períodos. La edad media de los pacientes aumentó significativamente.

(55 ± 11 frente a 68 ± 12 años; $p < 0,002$). El 77% tenían una o más enfermedades subyacentes, observándose en el último período casos de listeriosis en personas sanas.

La infección se presentó como meningitis o meningoencefalitis en el 48% de las ocasiones y como sepsis primaria en el resto. La mortalidad atribuible fue del 61% y estuvo estrechamente relacionada con la gravedad de la enfermedad subyacente. No se encontraron diferencias en la mortalidad de los pacientes con meningitis y sepsis (66% frente a 62%, $p > 0,05$). El desarrollo de convulsiones y signos de romboencefalitis se asoció con mayor mortalidad (100% frente a 20%, $p < 0,05$). La mortalidad de los enfermos tratados con penicilinas y aquellos que recibieron una combinación de penicilinas y aminoglucósidos (73% frente a 70%; $p > 0,05$), tampoco fue significativamente diferente. El cotrimoxazol fue tratamiento eficaz en los 4 pacientes tratados.

En resumen, la listeriosis en adultos sigue produciendo una elevada mortalidad dependiente de la naturaleza y gravedad de la enfermedad subyacente. La edad media de los pacientes aumenta y se observa mayor número de casos en personas aparentemente sanas. El cotrimoxazol es una terapia eficaz y podría emplearse como tratamiento inicial incluso en personas sin alergia a penicilinas.

Palabras clave: *Listeria monocytogenes*, clínica, Microbiología.

Listeria monocytogenes infections in the adult. Clinical and microbiological issues of a changing disease

Thirty-one cases of human listeriosis seen from 1971-1999 were reviewed. Cases were grouped as follows: Group I composed of 14 patients were studied in the period 1971-1984; and group II composed of 17 cases studied in the period 1985-1999. We tried to assess changes in the incidence, clinical findings and outcome in both periods. The incidence of listeriosis remained constant along the years, 1.2 cases/20,000 discharges.

The mean age of the patients significantly increased along the years (55 ± 11 years versus 68 ± 12 years; $p < 0,002$). 77% of cases had one or more underlying diseases predisposing to listeriosis. We observed an increasing number of listeriosis in patients without chronic diseases in recent years. Listeriosis presented as meningitis or primary sepsis. Mortality was 61% and was strictly associated with the severity of the underlying disease. Patients with meningoencephalitis and seizures had a worse prognosis. We did not observe differences in mortality of patients who were treated with beta-lactam monotherapy in comparison with those who were treated with beta-lactam/aminoglycoside combination. Cotrimoxazole was uniformly successful treatment of human listeriosis in this serie.

Key words: *Listeria monocytogenes*, clinic, Microbiology.

Introducción

Listeria monocytogenes, descrita por primera vez como patógeno humano por Nyfeldt en 1929, sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad^{1,2}. Es uno de los microorganismos que más frecuentemente producen meningitis y es también un agente productor de graves septicemias en embarazadas y en pacientes inmunocomprometidos³⁻⁵. La infección es adquirida mediante la ingestión de alimentos contaminados y aunque la mayoría de los casos tienen carácter esporádico, diversas publicaciones han puesto de relieve la capacidad de *L. monocytogenes* para producir graves epidemias debidas a contaminación alimenticia⁶⁻⁹. El aumento de la esperanza de vida en personas con enfermedades crónicas, el número creciente de pacientes inmunocomprometidos y, en

Correspondencia: Dr. M.L. Fernández Guerrero.
Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2.
28040 Madrid.
Correo electrónico: mlfernandez@fjd.es

Manuscrito recibido el 29-1-2001; aceptado el 9-5-2001.

Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 297-303

menor medida el sida, han sido considerados como factores que explican un supuesto aumento del número de casos de listeriosis en los últimos años^{10,11}.

El objetivo de nuestro estudio ha sido reevaluar los factores de riesgo de la listeriosis fuera del período neonatal y los aspectos clínicos más relevantes de la infección del adulto y al mismo tiempo determinar los factores pronósticos y la eficacia de distintos tratamientos antimicrobianos.

Material y métodos

Se han revisado las historias clínicas de todos los adultos diagnosticados de listeriosis en la Fundación Jiménez Díaz desde marzo de 1971 hasta diciembre de 1999. Los pacientes fueron arbitrariamente clasificados en 2 grupos: el grupo I, estudiado durante los primeros 14 años (1971-1984), estuvo constituido por 14 casos y el grupo II, estudiado durante los últimos 15 años (1985-1999), por 17 casos. Para el diagnóstico de todos ellos se exigió el aislamiento de *L. monocytogenes* en hemocultivos y/o líquido cefalorraquídeo (LCR). El diagnóstico microbiológico se realizó atendiendo a técnicas y criterios convencionales¹².

La infección fue considerada "intrahospitalaria" cuando los signos y síntomas de la infección se iniciaron después de 72 horas o más tras un ingreso motivado por otro proceso y los cultivos que resultaron positivos habían sido tomados después del tercer día de estancia en el hospital. Se consideró como "extrahospitalaria" cuando los síntomas estaban presentes al ingreso y el aislamiento fue hecho en los cultivos tomados en las primeras 48 horas del mismo.

Se hizo el diagnóstico de septicemia primaria cuando los hemocultivos fueron positivos en ausencia de infección en otros lugares del organismo, incluyendo la ausencia de signos clínicos y/o citoquímicos de infección del sistema nervioso central. Se consideró meningitis o meningoencefalitis cuando se aisló *L. monocytogenes* en el LCR y en aquellos casos con cultivo negativo de LCR en los que se observaron signos citoquímicos de inflamación meníngea junto a cocobacilos gram-positivos en el LCR siempre que los hemocultivos fueran positivos.

El tratamiento se consideró adecuado cuando el enfermo recibió al menos tres dosis de un antibiótico activo *in vitro* frente a *L. monocytogenes*. Se estableció que un enfermo había alcanzado la curación si tras haber completado su ciclo de tratamiento los cultivos se habían negativizado, habían desaparecido los signos de la infección y persistió libre de enfermedad en las revisiones realizadas en las semanas posteriores.

Los estudios de sensibilidad *in vitro* se realizaron mediante una técnica de difusión con discos y en casos seleccionados mediante microdilución en Mueller-Hinton suplementado con el 5% de sangre desfibrinada de cordero¹³. El análisis estadístico se hizo mediante la aplicación de la prueba de Student y chi cuadrado.

Resultados

Datos clínicos

La tabla 1 recoge las características clínicas de todos los pacientes.

La edad media fue de 61,5 años, con un rango entre 24 y 85 años. El 42% (13 casos) superaban los 65 años. El 52% (16) de los enfermos eran varones y el 48% (15) mujeres.

En el 77% de los casos (24 del total) había uno o más factores predisponentes: cirrosis hepática en 8 casos (25%), diabetes mellitus en 8 casos (25%), enfermedades hematológicas malignas en 6 (19%), quimioterapia en 6 (19%), alcoholismo en 5 (16%), insuficiencia renal crónica en 3 (9%), tumores sólidos en 4 (13%), tratamiento con esteroides en 4 (13%), lupus eritematoso sistémico (LES) en uno (3%) y embarazo en una ocasión (3%). Siete

pacientes (22%) no padecían enfermedad previa alguna siendo 6 de ellos diagnosticados en los últimos 15 años.

En 15 de los enfermos (48%) la listeriosis se presentó con un cuadro de meningitis o meningoencefalitis y en el resto (16 pacientes, 52%) la enfermedad se manifestó con un síndrome de septicemia primaria sin foco aparente.

La adquisición fue intrahospitalaria en 9 pacientes (29%) y extrahospitalaria en 22 (71%). Todos los pacientes sin enfermedades subyacentes desarrollaron la listeriosis en la comunidad social, siendo ésta el motivo del ingreso. Los casos intrahospitalarios no tuvieron carácter epidémico ni se pudieron asociar con contaminación alimenticia durante la estancia en el hospital.

La presentación clínica de los pacientes con sepsis primaria fue de comienzo agudo con fiebre, escalofríos, deterioro general y en 24-48 horas desarrollaron hipotensión, taquicardia, taquipnea y oliguria. Se diagnosticó shock séptico en el 40% de los pacientes con septicemia (6 casos). La única listeriosis del embarazo, del tercer mes del embarazo, evolucionó con inaudita rapidez al shock y a la insuficiencia respiratoria aguda que determinó el fallecimiento de la paciente.

La totalidad de los enfermos con meningitis presentaron fiebre, cefalea y alteración del nivel de conciencia. La media de días desde el inicio de la sintomatología hasta el ingreso fue de 4,3. Seis pacientes no presentaban rigidez de nuca (40%). Otros cinco (33%) tuvieron convulsiones tónico-clónicas y dos (14%) movimientos mioclónicos. En 4 enfermos (27%) se objetivaron signos de focalidad neurológica como hemiparesia y parálisis de nervios motores (III y VI).

Uno de los enfermos con sepsis y afectación del sistema nervioso central (SNC) presentó un absceso cerebral parieto-occipital sin meningitis, que no pudo ser drenado por alteraciones en la coagulación secundarias a la cirrosis hepática que padecía, pero evolucionó satisfactoriamente con tratamiento con cotrimoxazol (caso 24).

Estudios microbiológicos

El hemocultivo fue positivo en todos los enfermos con sepsis y en 9 de los 13 pacientes (69,2%) con meningitis en los que se obtuvieron (tabla 2). El estudio del LCR arrojó los siguientes resultados: el cultivo fue positivo en 14 de los casos de meningitis. En un sólo caso fue negativo aunque en éste la tinción de Gram fue positiva en el LCR y se aisló *L. monocytogenes* en los hemocultivos.

La tinción de Gram fue positiva en el 40% (6 casos). Hubo pleocitosis que osciló entre 100 y 85.330 células/mm³ con predominio de los polimorfonucleares (PMN) en el 73% de las ocasiones. En 10 casos (66%) existía una respuesta mononuclear en el LCR, entre el 10% y 60% del total del recuento celular.

Hubo hipoglucorraquia menor o igual de 1/3 de la glucemia simultánea en 7 de los 14 casos (50%) en los que se determinó. Las proteínas estaban elevadas en 13 (87%) oscilando entre 100 y 3.000 mg/dl. *L. monocytogenes* también se aisló en el exudado vaginal de la paciente (el caso número 11) que presentó sepsis estando embarazada, y en los múltiples abscesos viscerales encontrados en la necropsia de una de las sepsis primarias (caso número 14). La gran mayoría de las razas de *L. monocytogenes* cuando se estudiaron fueron del tipo 4b.

El estudio de la sensibilidad de las razas mediante

TABLA 1. Datos clínicos, tratamiento y evolución de 31 pacientes con listeriosis

Paciente	Edad (años)	Sexo	Factores predisponentes	Adquisición	Forma clínica	Tratamiento	Evolución
Grupo I							
1	51	F	Alcoholismo, diabetes	Extrahospitalaria	Meningitis	Penicilina estreptomicina	Fallece
2	60	M	Cirrosis alcoholismo	Extrahospitalaria	Meningitis	Penicilina gentamicina	Curación
3	52	F	Cirrosis,	Intrahospitalaria	Meningitis	Penicilina	Fallece
4	50	F	Mieloma	Extrahospitalaria	Meningitis	Penicilina	Fallece
5	65	F	Ninguno	Extrahospitalaria	Meningitis	Penicilina	Curación
6	59	M	Diabetes	Extrahospitalaria	Meningitis	Penicilina	Fallece
7	44	M	Cirrosis	Extrahospitalaria	Sepsis	Gentamicina	Curación
8	70	M	Cirrosis	Extrahospitalaria	Sepsis	Penicilina	Fallece
9	50	M	Cirrosis, diabetes	Extrahospitalaria	Meningitis	Penicilina, gentamicina	Curación
10	52	F	Mieloma	Intrahospitalaria	Sepsis	Ninguno	Fallece
11	24	F	Embarazo	Extrahospitalaria	Sepsis	Ninguno	Fallece
12	65	F	Diabetes, esteroides	Intrahospitalaria	Sepsis	Penicilina, gentamicina	Fallece
13	47	F	LES, esteroides	Intrahospitalaria	Sepsis	Penicilina	Fallece
14	60	M	SMP, quimioterapia, alcoholismo	Intrahospitalaria	Sepsis	Ninguno	Fallece
Grupo II							
15	64	F	Cáncer de ovario, quimioterapia	Intrahospitalaria	Sepsis	Ampicilina, gentamicina	Fallece
16	82	M	LLC	Extrahospitalaria	Sepsis	Ampicilina	Fallece
17	81	M	Diabetes	Intrahospitalaria	Meningitis	Ampicilina, gentamicina	Fallece
18	51	M	LMA quimioterapia	Intrahospitalaria	Meningitis	Ampicilina	Fallece
19	70	M	Ninguno	Extrahospitalaria	Meningitis	Cotrimoxazol	Curación
20	55	F	Ninguno	Extrahospitalaria	Meningitis	Ampicilina, gentamicina	Fallece
21	68	F	Cáncer de mama, quimioterapia	Extrahospitalaria	Meningitis	Ampicilina	Fallece
22	81	F	Cirrosis	Extrahospitalaria	Sepsis	Ampicilina, gentamicina	Curación
23	78	F	SMD, cáncer de ovario, quimioterapia	Extrahospitalaria	Sepsis	Cefotaxima	Fallece
24	62	M	Hepatopatía, diabetes	Extrahospitalaria	Sepsis	Cotrimoxazol	Curación
25	85	M	Ninguno	Extrahospitalaria	Sepsis	Ampicilina, gentamicina	Fallece
26	84	F	Ninguno	Extrahospitalaria	Meningitis	Ceftriaxona, ampicilina	Fallece
27	51	M	Ninguno	Extrahospitalaria	Sepsis	Ampicilina	Curación
28	68	M	Diabetes, IRC	Extrahospitalaria	Meningitis	Cotrimoxazol	Curación
29	69	M	Diabetes, IRC hepatopatía	Intrahospitalaria	Sepsis	Cotrimoxazol	Curación
30	50	F	Ninguno	Extrahospitalaria	Sepsis	Ampicilina	Curación
31	60	M	Cáncer de pulmón, quimioterapia	Extrahospitalaria	Meningitis	Ampicilina, gentamicina	Fallece

F: femenino; M: masculino; LES: lupus eritematoso sistémico; SMP: síndrome mieloproliferativo; IRC: insuficiencia renal crónica; LMA: leucemia mieloide aguda; LLC: leucemia linfática crónica; SMD: síndrome mielodisplásico.

dilución con discos mostró que todas eran susceptibles a ampicilina y penicilina, gentamicina, eritromicina y rifampicina en el grupo I. Las razas del grupo II fueron igualmente sensibles a penicilina y ampicilina, así como a gentamicina, vancomicina y trimetoprim-sulfametoazol (cotrimoxazol). La tabla 3 muestra las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de los aislamientos a distintos antimicrobianos.

Evolución y tratamiento

De los 31 enfermos estudiados, 20 (64%) fallecieron durante los 30 días posteriores al ingreso en el hospital. Diecinueve pacientes fallecieron como consecuencia directa de la infección (61%). De éstos, 3 casos (9%), todos del grupo I, presentaron cuadros fulminantes y fallecieron en las primeras cuatro horas después del ingreso sin recibir tratamiento efectivo y 16 (91%) fallecieron entre 1 y 5 días después del inicio de los signos de la infección. Excluyendo estos pacientes en los que la evolución fue rápidamente progresiva y no llegaron a recibir trata-

TABLA 2. Datos microbiológicos y analíticos de los enfermos con meningitis

Paciente	Hemocultivo	LCR				
		Células (mm^3)	PM/MN (%)	Glucosa/glucemia (mg/dl)	Proteínas (mg/dl)	Tinción de Gram
1	Negativo	1.266	60/40	80/500	1.000	Negativo
2	Negativo	2.330	87/13	35/100	300	Negativo
3	Positivo	1.125	97/3	20/130	850	Positivo
4	Negativo	2.150	100/0	45/130	125	Positivo
5	No realizado	85.330	100/0	49/160	3.000	Positivo
6	No realizado	1.280	45/55	110/400	200	Positivo
9	Positivo	2.996	100/0	No realizado	100	Negativo
17	Positivo	500	50/50	154/320	40	Negativo
18	Positivo	100	60/40	53/110	30	Positivo
19	Negativo	5.120	45/55	8/86	500	Negativo
20*	Positivo	5.000	90/10	38/100	800	Positivo
21	Positivo	1.400	95/5	104/370	153	Negativo
26	Positivo	1.123	40/60	50/216	316	Negativo
28	Positivo	2.240	70/30	110/171	171	Negativo
31	Positivo	4.120	80/20	90/180	105	Negativo

*El cultivo del LCR fue negativo. LCR: líquido cefalorraquídeo; PM: polimorfonucleares; MN: mononucleares.

TABLA 3. Concentraciones mínimas inhibitorias (CMI)* de 31 aislamientos de *Listeria monocytogenes*

Agente	Rango	CMI 50	CMI 90
Bencilpenicilina	0,06-0,5	0,25	0,5
Eritromicina	0,12-0,25	0,12	0,25
Doxiciclina	0,06-0,25	0,12	0,25
Vancomicina	0,25-1	1	1
Levofloxacina	0,25-2	0,5	1
Trimetoprim/sulfametoaxazol	0,06-0,5		

* $\mu\text{g/ml}$.

miento eficaz, la mortalidad global de los tratados puede estimarse en 59,2%.

Veintiseis pacientes recibieron tratamiento "adecuado" frente a *L. monocytogenes* que incluía betalactámicos (penicilina o ampicilina) en 11 ocasiones (35%), betalactámicos más gentamicina o estreptomicina en otras 10 ocasiones (32%), cotrimoxazol en 4 (13%) y ceftriaxona más ampicilina en una ocasión (3%). Un paciente fue tratado con gentamicina y otro con cefotaxima (tabla 4).

La mortalidad estuvo en estrecha relación con la gravedad de la enfermedad subyacente y con los factores predisponentes (tabla 5). En los casos donde coexistía un estado de inmunodepresión grave entendiéndose como tal los tumores sólidos y neoplasias hematológicas que

estaban siendo tratados con quimioterapia y esteroides y el único caso con LES, la mortalidad fue del 100% (10 de 10). De los pacientes con estados debilitantes crónicos como el alcoholismo, la cirrosis hepática, la diabetes mellitus o la insuficiencia renal crónica, fallecieron 6 enfermos (43%). Del grupo de enfermos que no tenían factores de riesgo 3 fallecieron (43%) y otros 4 se curaron. Se encontraron diferencias significativas de mortalidad entre el grupo de enfermos con inmunodepresión grave y el resto de enfermos con una $p=0,003$.

No se encontraron diferencias en la mortalidad entre los pacientes tratados con betalactámicos en monoterapia (penicilina o ampicilina) y los que recibieron tratamiento combinado con betalactámico más aminoglucósido (73% frente a 70%) ($p>0,05$). Un enfermo con septicemia que padecía cirrosis fue tratado con gentamicina solamente y se curó. El tratamiento con cefalosporinas de tercera generación fracasó en las 2 ocasiones en que se usó. Los cuatro enfermos tratados con cotrimoxazol, 2 septicemias y 2 meningoencefalitis, se curaron. Ninguno de estos 4 pacientes estaban gravemente inmunocomprometido; uno no tenía ninguna enfermedad, otro presentaba hepatopatía, diabetes y absceso cerebral, el tercero padecía una diabetes mellitus con insuficiencia renal crónica y el cuarto enfermo tenía diabetes, insuficiencia renal crónica y hepatopatía avanzada.

En los casos de adquisición extrahospitalaria la mortalidad fue del 50% (11 casos), mientras que en los de adquisición intrahospitalaria, la mortalidad ascendió al 89% (8 casos). No se encontraron diferencias de mortalidad entre sepsis primaria, 10 de 16 (62%) y meningitis, 10 de 15 (66%) ($p>0,05$). La mortalidad de los pacientes con meningitis fue mayor entre quienes desarrollaron convulsiones y/o signos de romboencefalitis (9 de 9 frente a 1 de 5; $p<0,05$).

Datos comparativos de los pacientes del grupo I frente al grupo II

En el grupo I (período 1971-1984) hubo 14 casos, lo que supuso 1,28 casos por cada 20.000 ingresos hospitalarios, casi la misma incidencia que durante 1985-1999 (grupo II) en el que se observaron 17 casos que suponen 1,12 casos por cada 20.000 ingresos.

TABLA 4. Mortalidad en relación con los tratamientos

	Casos tratados (% total)	Curación	Fallecimiento
Betalactámicos en monoterapia*	11 (35%)	3 (27%)	8 (73%)
Betalactámicos y aminoglucósido	10 (32%)	3 (30%)	7 (70%)
Cotrimoxazol	4 (12%)	4 (100%)	

* Betalactámicos: penicilina o ampicilina; #: $p=0,0079$ resulta estadísticamente significativa comparando los grupos de enfermos tratados con betalactámicos (con o sin aminoglucósidos) respecto a los tratados con cotrimoxazol. No existen diferencias significativas en las demás comparaciones (p NS).

TABLA 5. Mortalidad en relación con los factores predisponentes

	Casos (% total)	Curación	Fallecimiento	
Enfermos con inmunodepresión grave	10(32%)	0	10(100%)	p=0,0039*
Enfermos debilitados crónicamente	14 (47%)	8(57%)	6(43%)	
Pacientes sin factores	7 (22,5%)	4 (57%)	3 (43%)	

Enfermos con inmunodepresión grave: tumores sólidos y enfermedades hematológicas malignas, tratados con quimioterapia o esteroides y lupus eritematoso sistémico. Enfermos debilitados crónicamente: cirrosis hepática, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, alcoholismo y embarazo.

*: diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de enfermos con inmunodepresión grave y el resto de pacientes (debilitados crónicamente y sin factores de riesgo) por el modelo de chi-cuadrado con una p=0,0039. No existen diferencias en las demás comparaciones.

Durante los catorce primeros años de la revisión los casos se agruparon en dos intervalos: el primero entre 1971-1973 en el que tuvieron lugar 8 casos y el segundo de 1978-1981 donde se recogieron 6. No se registró ninguno entre 1974-1978 ni en el período de 1982-1984. Por el contrario en el grupo II (1985-1999) todos los años se dio algún caso salvo entre 1991-1992. Hay que señalar el aumento de la incidencia de casos en los últimos años con 4 aislamientos durante 1998 y 2 en 1999.

No se observaron diferencias en cuanto a las formas de presentación de la listeriosis en los dos períodos. Se observó un incremento de la edad media desde los 53 años (desviación estándar [DE]: 11 años) en el grupo I a los 68 (DE: 12 años) en el grupo II (p 0,002).

La adquisición de la enfermedad fue extrahospitalaria en el 64% de los casos del grupo I y del 76% en el grupo II.

En cuanto a los factores predisponentes, en el grupo I el 57% (14 enfermos) tenían enfermedades crónicas debilitantes y el 35% enfermedades malignas o inmunodepresión grave. En este grupo I sólo un enfermo estaba previamente sano. Mientras que en el grupo II llama la atención el reparto equitativo de las distintas situaciones, de forma que el 35% (6 casos) estaban sanos, el 30% (5 casos) presentaban enfermedades malignas y el otro 35% (6 casos) sufrían enfermedades crónicas debilitantes.

La mortalidad fue del 71% (10 de 14) en el grupo I y del 58% (10 de 17) en el grupo II (p>0,05).

Discusión

La incidencia de listeriosis ha sido estimada por distintos autores en áreas geográficas diversas entre 2 y 8 casos por 1.000.000 de habitantes por año^{14,15}. Conocida en el pasado como una enfermedad propia de mujeres embarazadas y neonatos, diversas publicaciones realizadas en los últimos 30 años han puesto de manifiesto la importancia de *L. monocytogenes* como agente productor de sepsis y meningitis en pacientes inmunocomprometidos, pacientes con enfermedades crónicas debilitantes y ancianos^{10,15-17}. Otros han llamado la atención sobre el aumento de la frecuencia de la listeriosis en personas sanas^{3,18,19}. Nuestros datos confirman estos hallazgos y aunque no hemos observado aumento de la incidencia de la enfermedad en el último decenio, sí ha aumentado el número de infecciones que tienen lugar en pacientes sin enfermedades subyacentes y de manera significativa la edad de los enfermos.

En nuestra experiencia la cirrosis hepática, la diabetes mellitus, las enfermedades hematológicas malignas, el alcoholismo, los tumores sólidos y la insuficiencia renal crónica son las enfermedades más frecuentes en pacien-

tes con listeriosis. Es en cierta manera sorprendente la ausencia de casos en sujetos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en nuestra institución donde hasta la fecha han sido tratados más de 1.300 pacientes con sida, una enfermedad que definitivamente favorece el desarrollo de listeriosis²⁰. Es muy probable, como ha sido sugerido por otros²⁰, que el uso rutinario del cotrimoxazol haya podido determinar la ausencia de listeriosis en nuestros enfermos con sida.

La listeriosis es una enfermedad proteiforme con manifestaciones muy diversas que incluyen endocarditis, endoftalmitis, peritonitis, colecistitis y abscesos viscerales, linfadenitis, empiema, así como infecciones de prótesis articulares y sistemas de derivación ventrículo-peritoneal²¹⁻²⁷. No obstante, con mucho las manifestaciones más comunes son la sepsis primaria y la meningoencefalitis, que se presentan con parecida frecuencia¹⁵.

La sepsis primaria causada por *L. monocytogenes* a menudo presenta un curso fulminante, en particular en personas gravemente inmunocomprometidas y hasta un 40% de nuestros enfermos desarrollaron shock y otras manifestaciones de sepsis grave. Inicialmente el cuadro es totalmente inespecífico y se corre el riesgo de administrar tratamiento empírico sin actividad frente a este organismo cuando se empleancefalosporinas. Este carácter "agudísimo" de la listeriosis no ha sido suficientemente referido en la literatura.

El papel de *L. monocytogenes* como causa de meningitis es quizás mejor conocido y en los últimos años este microorganismo ha pasado a ser una de las principales causas de meningitis adquirida en la comunidad^{5,17,28,29}.

Clínicamente, la meningitis por *Listeria* se presenta con un cuadro de fiebre, cefalea y alteraciones de conciencia similar al producido por otras infecciones bacterianas^{17,28,29}. La presentación suele ser brusca o subaguda y en nuestra experiencia, la media de días hasta el ingreso fue de 4,3, superior a la observada en meningitis meningocócica o neumocócica^{28,29}. La rigidez de nuca está ausente en casi la mitad de los casos, en su mayoría personas muy ancianas o inmunocomprometidas. Con frecuencia se observaron convulsiones, mioclonías y otros signos como ataxia, hemiparesia y parálisis de pares craneales. Estas manifestaciones pueden llegar a presentarse en el 39% de los enfermos y con frecuencia son expresión de una romboencefalitis, una afectación del tronco cerebral característica de la infección por *Listeria* que usualmente coexiste con la inflamación meníngea¹⁷.

El estudio citoquímico del LCR no permite por lo general diferenciar la meningitis por *Listeria* de otras infecciones más frecuentes aunque se ha dicho que el recuento celular no suele ser tan elevado¹⁷. El predominio de células polimorfonucleares es lo habitual en el 70%-75% de los casos

con recuentos de células redondas que oscilan entre el 10% y el 60%. En nuestra experiencia, la tinción con Gram resultó diagnóstica en el 40% de los casos, porcentaje similar al encontrado por otros autores¹⁷.

La mortalidad de la listeriosis sigue siendo elevada, en torno al 25%-30%¹⁵, habiéndose comunicado tasas de fallecimiento de hasta 68%³¹. En pacientes con meningoencefalitis, la mortalidad oscila entre el 38% y el 62%^{15,17,32,33}. Nuestros datos indican que la mortalidad de la listeriosis es aún muy elevada y parece estrictamente dependiente de la gravedad y naturaleza de la enfermedad subyacente. Datos similares han sido publicados con anterioridad y tasas de mortalidad entre el 60% y el 70% han sido encontradas por otros en pacientes inmunocomprometidos^{15,18}. Además, incluso en pacientes con enfermedad crónica o simplemente ancianos, la mortalidad se sitúa en torno al 40%. La aparición de convulsiones y signos de romboencefalitis agravó el pronóstico de los pacientes con meningitis en ésta y otras series^{17,34}. La falta de idoneidad del tratamiento empírico de las infecciones en las que no se sospecha la participación de *Listeria* podría ser una causa adicional de incremento de la mortalidad. *L. monocytogenes* es susceptible a la acción de múltiples antimicrobianos y la resistencia antibiótica es rara con la excepción de las tetraciclinas³⁵. No obstante *Listeria* puede adquirir genes de resistencia antibiótica procedentes de *Enterococcus* spp. y *Streptococcus* y otras fuentes y han sido descritas razas resistentes a múltiples fármacos incluyendo gentamicina, estreptomicina, eritromicina y sulfametoazol^{36,37}. Las penicilinas, los glucopéptidos, los aminoglucósidos, los macrólidos, trimetoprim-sulfametoazol y algunas quinolonas son activas frente a *Listeria*¹³. Las cefalosporinas de tercera generación son poco activas porque se unen mal a la PBP3, la cual es la diana principal de los antibióticos betalactámicos en *Listeria* y no deben utilizarse para su tratamiento^{38,39}. Aunque se han publicado artículos en los que se hacía hincapié en la resistencia de *L. monocytogenes* a penicilina, dichos artículos se basaban en fracasos del tratamiento y otros datos clínicos sin soporte microbiológico^{32,33}. En nuestro conocimiento, no se han comunicado resistencias a penicilinas en aislamientos clínicos hasta la fecha³⁵.

El mejor tratamiento de la listeriosis es tema abierto al debate. La penicilina o la ampicilina son los antibióticos más frecuentemente utilizados^{15,17} a pesar de que su actividad bactericida es incompleta. *L. monocytogenes* muestra cierto grado de tolerancia a la acción bactericida de las penicilinas³⁸. La penicilina produce un efecto bactericida *in vitro* más lento y aunque las CMI son menores de 1 mg/l, las concentraciones mínimas bactericidas (CMB) a menudo exceden 10 o más veces esa cantidad, la cual es imposible de obtener en el espacio subaracnoideo^{40,41}. La asociación de penicilinas con gentamicina actúa sinergicamente frente a *Listeria* tanto *in vitro* como *in vivo*^{38,40,42} y por ello dicha asociación se ha convertido en el estándar del tratamiento de la listeriosis humana^{15,17,38}. Sin embargo, las ventajas del tratamiento combinado, cuya eficacia no siempre se demuestra en los modelos experimentales⁴³, nunca ha sido demostrada en estudios clínicos prospectivos. En nuestra serie el tratamiento combinado no fue superior a la simple monoterapia con penicilina. Sin embargo, estos datos deben verse con mucha cautela

dado el carácter retrospectivo y la larga duración del estudio.

Trimetoprim-sulfametoazol es bactericida *in vitro* e *in vivo* frente a *L. monocytogenes* y alcanza concentraciones en el espacio subaracnoideo que exceden entre 4 y 10 veces la CMI^{44,45}. En un modelo experimental de meningoencefalitis por *Listeria* en ratas, el trimetoprim-sulfametoazol se mostró tan eficaz como la combinación de ampicilina con gentamicina para disminuir el número de microorganismos en el LCR aunque esta última combinación fue más eficaz para tratar la infección del parénquima cerebral⁴². En series clínicas que incluían un limitado número de pacientes, el cotrimoxazol se ha mostrado como un tratamiento eficaz de la listeriosis humana⁴⁶⁻⁵³ con tasas de curación que incluso llegan al 100% en los 12 casos revisados por Spitzer et al y Armstrong et al^{47,51}. La asociación ampicilina-cotrimoxazol también ha sido recomendada por otros autores quienes encontraron que la combinación fue superior a la clásica con ampicilina y gentamicina para reducir la mortalidad y evitar las secuelas cerebrales⁵⁴. Los cuatro pacientes tratados con cotrimoxazol en la presente serie fueron todos curados, lo cual contrasta con la relativa ineficacia de la ampicilina sola o combinada con gentamicina. Esta evolución tan favorable probablemente estuvo influida por la ausencia de factores de riesgo de mortalidad en estos cuatro pacientes.

En la situación clínica más común, *L. monocytogenes* se comporta principalmente como un patógeno extracelular y los antibióticos que se muestran activos *in vitro* es de esperar que determinen una importante reducción en el número de microorganismos, por ejemplo en el LCR. Sin embargo, la virulencia de *Listeria* le permite no sólo penetrar al interior de diversos tipos celulares, sino eludir los mecanismos bactericidas y sobrevivir en el citoplasma de las células del hospedador⁵⁵. Este hecho pudiera ser relevante desde el punto de vista terapéutico y por ello se ha estudiado la acción de varios antibióticos solos y en combinación frente a *Listeria* en el interior de células⁵⁵. Rifampicina, quinolonas, cotrimoxazol y ampicilina en liposomas, entre otros, muestran actividad frente a *Listeria* intracelular³⁸. La rifampicina es muy activa en el citoplasma celular y podría ser un antibiótico idóneo en esta situación, pero antagoniza la acción bactericida de la ampicilina sobre *Listeria* extracelular⁴¹.

En resumen, aunque puede considerarse una enfermedad rara, la listeriosis sigue causando una importante mortalidad que en nuestra serie es equivalente a la más pesimista de la literatura reciente. Este hecho probablemente estuvo relacionado con el elevado número de pacientes muy inmunocomprometidos. La enfermedad se observa cada vez más en personas sanas de edad avanzada y el pronóstico depende esencialmente de la gravedad y naturaleza de la enfermedad subyacente. El tratamiento convencional no es plenamente satisfactorio quizás en parte debido a la persistencia de *Listeria* en el interior de las células. El cotrimoxazol es un tratamiento eficaz y puede ser utilizado no sólo en pacientes alérgicos a penicilina sino que, dada su buena penetración al espacio subaracnoideo, es una opción razonable en pacientes con meningitis.

Bibliografía

1. Nyfeldt AA. Etiologie de la mononucléose infectieuse. CR Soc Biol (Paris) 1929; 101: 590-592.
2. Nieman RE, Lorber B. Listeriosis in adults: a changing pattern. Report of eight cases and review of the literature, 1968-1978. Rev Infect Dis 1980; 2: 207-227.
3. Sánchez C, Garau J, Fernández-Villadrich P, Nogeras A, Liñares J. La listeriosis del adulto; epidemiología, clínica, pronóstico y tratamiento. Med Clin 1983; 80: 196-200.
4. Mc Lauchlin J. Human listeriosis in Britain 1967-85, a summary of 722 cases. Listeriosis in nonpregnant individuals a changing pattern of infection and seasonal incidence. Epidemiol Infect 1990; 104: 191-201.
5. Lorber B. Listeriosis. Clin Infect Dis 1997; 24: 1-9
6. Schlech WF III, Lavigne PM, Bortolussi RA, Allen AC, Haldane EV, Wort AJ, et al. Epidemic listeriosis. Evidence for transmission by food. N Engl J Med 1983; 308: 203-206.
7. Fleming DW, Cochi SL, MacDonald KL, Brondum J, Hayes PS, Plikaytis BD, et al. Pausterized milk as a vehicle of infection in an outbreak of listeriosis. N Engl J Med 1985; 312: 404-407.
8. Schwartz B, Ciesielski CA, Broome CV, Gaventa S, Brown GR, Gellin BG, et al. Association of sporadic listeriosis with consumption of uncooked hot dogs and undercooked chicken. Lancet 1988; 2: 779-782.
9. Linnemann MJ, Mascola L, Lou XD, et al. Epidemic listeriosis associated with Mexican-style cheese. N Engl J Med 1998; 339: 823-828.
10. Skogberg K, Syrjänen J, Jahkola M, Renkonen OV, Paaonen J, Ahonen J, et al. Clinical Presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. Clin Infect Dis 1992; 14: 815-821.
11. Jurado RL, Farley MM, Pereira E, Harvey RC, Schuchat A, Wenger JD, Stephens DS. Increased risk of meningitis and bacteremia due to *Listeria monocytogenes* in patients with Human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 1993; 17: 224-227.
12. Bille J, Rocourt G, Swaminathan B. *Listeria, Erysipelothrix* and *Kurthia*. En: Murray P, Baron ED, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken R, eds. Manual of Clinical Microbiology (7th ed). Washington DC: American Society for Microbiology, 1999; 346-356.
13. Soriani F, Fernández Roblas R, Calvo R, García Calvo G. *In vitro* susceptibilities of aerobic and facultative non-spore forming gram-positive bacilli to HMR f3647 (RU 66647) and 14 other antimicrobials. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 1.028-1.033.
14. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, Gaventa S, Broome CV. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. J Infect Dis 1990; 162: 1.316-1.323.
15. Khayr WF, Cherubin CE, Bleck TP. Listeriosis a protean disease. Infect Dis Clin Practice 1992; 1: 291-298.
16. Louria DB, Hense T, Armstrong D, Collin HS, Blevins A, Krugman D, Buse M. Listeriosis complicating malignant disease. A new association. Ann Intern Med 1967; 67: 260.
17. Eleftherios M, Hohmann E, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital. Review of 776 episodes from the literature. Medicine 1998; 77: 313-335.
18. Iwarson S, Lindin-Jansson G, Svensson R. Listeric meningitis in the non-compromised host. Infection 1997; 6: 204-206.
19. Hearmon CJ, Ghosh SK. *Listeria monocytogenes* meningitis in previously healthy adults. Postgrad Med J 1989; 65: 74-78.
20. Ewert DP, Lieb L, Hayes PS, Reeves MW, Mascola L. *Listeria monocytogenes* infection and serotype distribution among VIH-infected persons in Los Angeles 1985-92. J Acquir Immune Defic Syndr Human Retrovirology 1995; 8: 461-465.
21. Kaplan J, Stollenwerk A. *Listeria monocytogenes* endocarditis. Arch Intern Med 1977; 137: 1.484-1.486.
22. Abbott R, Forte RK, Rebell G. *Listeria monocytogenes* endophthalmitis with a black hypopyon. Amer J Ophthalmol 1978; 86: 715-717.
23. Weinstein MP, Iannini PB, Stratton CW, Eickoff TC. Spontaneous bacterial peritonitis. A review of 28 cases with emphasis on improved survival and factors influencing prognosis. Am J Med 1978; 64: 592-598.
24. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinico-pathological exercises. Case 41-1976. N Engl J Med 1976; 295: 828-834.
25. Marron A, Rosón B, Mascaró J, Carratalá J. *Listeria monocytogenes* empyema in an HIV infected patient. Thorax 1997; 52: 745-746.
26. Allerberger F, Kasten MJ, Cockerill FR, 3rd, Krismer M, Dierich MP. *Listeria monocytogenes* infection in prosthetic joints. Int Orthop 1992; 16: 237-239.
27. Winslow DL, Steele-Moore L. Ventriculoperitoneal shunt infection due to *Listeria monocytogenes*. Clin Infect Dis 1995; 20: 1.437.
28. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Cavnar VS Jr, Swartz MN. Acute bacterial meningitis in adults a review of 493 episodes. N Engl J Med 1993; 328: 21-28.
29. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active surveillance team. N Engl J Med 1997; 337: 970-976.
30. Stamm AM, Dismukes WE, Simmons BP, Cobbs CG, Elliot A, Budrich P, Harmon J. Listeriosis in renal transplant recipients, report of an outbreak and review of 102 cases. Rev Infect Dis 1982; 4: 665-682.
31. Humbert G, Duval CL, Fessard CL, et al. Aspects actuels des listerioses en France (a propos d'une statistique de 824 cas). Ire partie. Lyon Med 1977; 4: 275-289.
32. Cherubin CE, Marr JS, Sierra MF, Becker S. Listeria an Gram-negative Bacillari meningitis in New York city, 1972-1979. Frequent cause of meningitis in adults. Am J Med 1981; 71: 199-209, 2.103-2.108.
33. Pollock SS, Pollock TM, Harrison JG. Infection of the central nervous system by *Listeria monocytogenes*: a review of 54 adult and juvenile cases. QJM 1984; 211: 331-340.
34. Gellin BG, Broome CV. Listeriosis. JAMA 1989; 261: 1.313-1.320.
35. Charpentier E, Courvalin P. Antibiotic resistance in *Listeria* spp. Antimicrob Agents Chemoter 1999;
36. MacGowan AP, Reeves DS, MacLauchlin J. Antibiotic resistance in *Listeria monocytogenes*. Lancet 1990; 336: 513-514.
37. Tsakaris A, Papa A, Doubojas A, Antoniadis A. Neonatal meningitis due to multi-drug resistant *Listeria monocytogenes*. J Antimicrob Chemother 1997; 39: 553-554.
38. Hof H, Nichterlein T, Kretschmar M. Management of listeriosis. Clin Microbiol Rev 1997; 10: 345-357.
39. Vicente MF, Perez Diaz JC, Baquero F, Angel de Pedro M, Berenguer J. Penicillin-binding protein 3 of *Listeria monocytogenes* as the primary lethal target for beta-lactam. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 539-542.
40. Moellering RC Jr, Medoff G, Leech I, Wennersten C, Kunz LJ. Antibiotic synergism against *Listeria monocytogenes*. Antimicrob Agents Chemother 1972; 1: 30-34.
41. Winslow DL, Damme J, Diekman E. Delayed bactericidal activity of beta-lactam antibiotics against *Listeria monocytogenes*: antagonism of chloramphenicol and rifampin. Antimicrob Agents Chemother 1983; 23: 555-558.
42. Michelet C, Leib SL, Bentue-Ferrer D, Täuber MG. Comparative efficacies of antibiotics in a rat model of meningoencephalitis due to *Listeria monocytogenes*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 1.651-1.656.
43. Hof H, Guckel H. Lack of synergism of ampicillin and gentamicin in experiment listeriosis. Infection 1987; 15: 40-41.
44. Levitz RE, Dudley MN, Quintiliani R, Mullany LD, Nightingale CH. Cerebrospinal fluid penetration of trimethoprim-sulfamethoxazole in two patients with gram-negative bacillary meningitis. J Antimicrob Chemother 1984; 13: 400-401.
45. Winslow DL, Pankey GA. *In vitro* activities of trimethoprim and sulfamethoxazole against *Listeria monocytogenes*. Antimicrob Agents Chemother 1982; 22: 51-54.
46. Hale E, Habte-Gabre E, McQueen R, Gordon R. Co-trimoxazole for the treatment of listeriosis and its successful use in a patients with AIDS. J Infect 1994; 28: 110-113.
47. Spitzer PG, Hammer AM, Karchmer AW. Treatment of *Listeria monocytogenes* infection with Trimethoprim-sulfamethoxazole: case report and review of the literature. Rev Infect Dis 1986; 8: 427-430.
48. Lawrence V. Pharmacodynamics of trimethoprim-sulfamethoxazole in *Listeria* meningitis: a case report. Pharmacotherapy 1990; 10(4): 301-304.
49. Günther G, Philipson R. Oral Trimethoprim as follow-up treatment of meningitis caused by *Listeria monocytogenes*. Rev Infect Dis 1988; 10: 53-55.
50. Jacquette F, Denney PH. Trimethoprim-sulfamethoxazole in *Listeria monocytogenes* meningitis. Ann Intern Med 1984; 100: 881-890.
51. Armstrong RW, Fung PC. Brainstem Encephalitis (Rhombencephalitis) due to *Listeria monocytogenes*: case report and review. Clin Infect Dis 1993; 16: 698-702.
52. Pinède L, Manquat G. Neuromeningeal Listeriosis in adults, clinical aspects and contribution of contrimoxazole in monotherapy. Presse Med 1993; 9: 1.385-1.390.
53. Scheer MS, Hirschman SZ. Oral and ambulatory therapy of listeria bacteremia and meningitis with trimethoprim-sulfamethoxazole. Mt Sinai J Med 1982; 49: 411-414.
54. Merle-Merlet M, Meyer P, Dossou-Gbete L, Weber M, Kuntzburger O, Gerard A. Is amoxicillin-contrimoxazole the most appropriate regimen for *Listeria* meningoencephalitis? En: Program and abstracts of the 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Orlando. Fla. October 4-7. 1994. Washington. D.C. American Society for Microbiology, 1994. Abstract M62.
55. Frederick S, Southwick MD, Daniel L, Purich PHD. Intracellular pathogenesis of listeriosis. N Engl J Med 1996; 334 (12): 770-776.