

Listeria

Introducción.

El género *Listeria* comprende las siguientes especies: *L.monocytogenes*, *L. ivanovii*, *L.seligeri*, *L.welshimeri*, *L.innocua*, *L.grayi*, y *L.dentrificans*. (1).

Solamente *L.monocytogenes* y *L.ivanovii* se asocian a enfermedades humanas. *L.monocytogenes* es la especie de importancia médica aislada con mayor frecuencia en los laboratorios clínicos, el aislamiento de *L. ivanovii* a partir de hemocultivos y de otras muestras humanas ha sido documentado en raras ocasiones, pero la importancia clínica de esta sigue siendo dudosa. (2).

L.monocytogenes ha sido aislada de una gran variedad de fuentes, como agua dulce, agua salada, polvo ambiental, fertilizantes y vegetación en descomposición; alimentos para animales, alimentos crudos de origen animal, incluidos aves frescas y congeladas, carnes rojas y productos cárnicos; pescado, productos lácteos crudos como leche, quesos y helados; frutas y vegetales crudos; y a partir de heces de seres humanos sanos y sintomáticos como también de otros animales.

A pesar de su ubicuidad la incidencia anual de listeriosis es de 0.7 por 100.000, aunque la tasa anual de infección es 3 veces más alta en mayores de 70 años y 17 veces más alta en embarazadas (3).

A diferencia de otras infecciones transmitidas por alimentos tiene una alta tasa de mortalidad de alrededor del 23% y es uno de los motivos que concita su interés. (4)

Epidemiología.

Aún no se ha resuelto el punto básico acerca de si *L.monocytogenes* surge primero del suelo o se origina en los animales que excretan las bacterias en sus heces. Sin embargo en la actualidad se considera que el hábitat primario de *L.monocytogenes* es el suelo y los vegetales en descomposición en los que se puede desarrollar en forma saprófita. Debido a que el microorganismo tiene tan amplia distribución, contamina frecuentemente los alimentos durante su producción o procesamiento. (5) (6).

Aunque la infección suele ser considerada dentro de las zoonosis, la mayoría de los casos se presentan en áreas urbanas sin antecedentes de

contacto con animales. Los datos epidemiológicos implican a los alimentos como el vehículo más común para la transmisión de la listeriosis humana.

La evidencia de esto proviene de varios brotes importantes en los que se vieron implicados de manera directa diversos alimentos. En un brote ocurrido en Canadá en 1981, que comprometió 41 casos, se documentó la transmisión indirecta de un reservorio animal cuando se siguió el rastro del producto contaminado, una ensalada de coles, hasta su origen: una granja productora en la que habían detectado casos de listeriosis en su rebaño de ovejas. (7).

Los vegetales crudos, los productos lácteos y las carnes han sido implicados directamente en brotes separados de infecciones humanas. (8)

En EEUU la listeriosis esporádica ocurre con relativa baja incidencia (1300 casos por año). Se han reconocido prolongadas epidemias frecuentemente caracterizadas por la alta tasa de mortalidad. Hubo una epidemia durante el invierno de 1998 al 99 con más de 100 casos y 21 muertos en 22 estados ligado al consumo de embutidos. Este brote enfatizó la importancia de *L.monocytogenes* como patógeno de los alimentos y remarca la necesidad de prevenir la listeriosis fundamentalmente en los grupos de riesgo. Los estudios epidemiológicos y los casos esporádicos han incrementado el entendimiento de las fuentes de *Listeria* en la enfermedad humana y han mostrado concluyentemente que tanto la enfermedad esporádica como la epidémica son mayormente debidas a la transmisión por alimentos. (9)

Datos obtenidos del Centro Nacional de Referencia del Instituto Pasteur de París en el año 2000 mostraron un total de 216 casos de listeriosis que por su presentación clínica se distribuyeron de la siguiente forma: 48 casos (22%) correspondieron a infección materna y neonatal, 168 (78%) casos correspondieron a infecciones no maternas ni neonatales. Dentro de estas últimas 116 casos (65%) fueron atribuidos a bacteriemias y sepsis, 42 casos (25%) correspondieron a infecciones de sistema nervioso central y 16 casos (10%) a otros procesos. La distribución de casos del año 1999 fue similar a la observada en el 2000, siendo ambas inferiores a la observada en los años 96 /97 donde el total de casos ascendió a 301. Este descenso lo atribuyeron a las medidas de control implementadas con los alimentos envasados consumidos fundamentalmente por la población de riesgo. (Martin Paul.[on line].París. Etat de la Listériose humaine en 2000 selon les données du CNR.2001, [http:// www.pasteur.fr/ externe](http://www.pasteur.fr/externe) [consulta: 17/4/02].)

En nuestro país se registró el primer casos de neurolisteriosis en 1968 por Galiana y colaboradores. (10)

Durante el año 1998 se realizó la identificación de cepas de *Listeria* enviadas al laboratorio de Bacteriología y Virología de la Facultad de Medicina, procedentes del laboratorio de bromatología de la IMM. De las 53 cepas aisladas de alimentos recibidas 49 correspondieron al género *Listeria* y 21 de ellas fueron

identificadas como *L.monocytogenes*. En el mismo año recibimos 5 cepas de aislamiento clínico para su confirmación, 3 procedentes de infecciones en mujeres embarazadas y sus anexos ovulares y 2 de infecciones del sistema nervioso central en adultos.

Aunque se trata de una experiencia aislada, debe destacarse la presencia cuando se investiga, del germen en los alimentos y también como responsable de infecciones severas en el hombre.

Patogenia.

L. monocytogenes puede invadir el ojo y la piel del hombre después de una exposición directa, se ha observado en accidentes de laboratorio y en veterinarios.

Sin embargo en la mayoría de los casos humanos la puerta de entrada no es evidente. Se piensa que el tracto gastrointestinal sea la vía de acceso más importante en el caso de las infecciones extrauterinas.

Luego de la traslocación intestinal de las bacterias, el hígado es el primer órgano blanco donde se multiplica activamente antes que la infección sea controlada por la inmunidad mediada por células.

L.monocytogenes es un parásito intracelular facultativo, puede sobrevivir en macrófagos e invadir células no fagocíticas como las células epiteliales, hepatocitos, células endoteliales.

La capacidad del microorganismo para penetrar en el citoplasma de la célula, proliferar y diseminarse a las células adyacentes es esencial para la expresión plena de su potencial patogénico.

Su unión a la célula huésped se produce por una proteína (integrina), luego es fagocitada por la célula huésped. En el fagolisosoma es sometida a un ambiente hostil con pH y ferritina bajo, activando una exotoxina (listeriolisina O) que es capaz de lisar la membrana del fagolisosoma en 30 minutos y escapar al citoplasma.

La listeriolisina O exotoxina hemolítica y citolítica es un factor crítico de virulencia de *L.monocytogenes*.

La toxina se une al colesterol e interrumpe las membranas y tal vez es el factor que conduce a una interrupción de las membranas fagolisosómicas y a un crecimiento sin restricciones de *Listeria* dentro del citoplasma del fagocito.

Listeria se disemina célula a célula sin ponerse en contacto con el medio extracelular, lo que explica la necesidad de una inmunidad mediada por células.

Puesto que la bacteria nunca es extracelular los anticuerpos humorales del huésped no serían efectivos. (11,12, 13).

Aspectos clínicos.

El período de incubación de la listeriosis es en promedio de 3 a 4 semanas, con extremos de 3 a 90 días. (14).

El riesgo de listeriosis está marcadamente elevado en las mujeres embarazadas y sus fetos, los ancianos y los individuos con cuadros de inmunodepresión.

En un estudio, cerca de un tercio de los pacientes con listeriosis eran embarazadas, en tanto que prácticamente todos los restantes tenían por los menos un cuadro clínico de base que aumentaba el riesgo de contraer esta infección. (15)

Los tumores malignos, la administración de corticoides, y la infección por VIH en etapa SIDA fueron los cuadros inmunosupresores de base más frecuentes asociados con listeriosis de pacientes no embarazadas.

En pacientes con listeriosis y tumor maligno de base, parece ser más frecuente varias formas de tumores hemáticos (leucemia, linfoma y mieloma múltiple) que los tumores sólidos. (16)

Otros cuadros subyacentes que predisponen a la listeriosis son las cardiopatías, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal crónica, hepatopatías y el trasplante de órganos. (10) (17)

Es interesante destacar que el 15% de los pacientes con listeriosis no presentan enfermedad de base demostrada. (16)

1. ENFERMEDAD NO INVASIVA:

GASTROENTERITIS

Ocurre en huéspedes normales que consumen alimentos contaminados con *L.monocytogenes*. Una evidencia de este hecho surge de un brote en Illinois (USA) en 1994 donde pacientes manifestaron diarrea y fiebre luego de la ingesta de leche chocolatada que se encontraba contaminada con *L.monocytogenes* (con un inóculo de 10^9 UFC/ml) hallándose el agente etiológico tanto en la leche como en las heces de los pacientes. (17)

La frecuencia de la gastroenteritis causada por *L.monocytogenes* es indeterminada así como la dosis infectante y las características del huésped que

se asocia con este síndrome. Para una mejor caracterización de este síndrome los clínicos, autoridades encargadas de salud pública y los técnicos de laboratorio deberían considerar el cultivo para *Listeria* en los brotes de enfermedad que se caractericen por fiebre, diarrea, cefalea, mialgias, si los cultivos de rutina han sido negativos, debe sospecharse que *L.monocytogenes* esté involucrada y se debe utilizar los medios de cultivo selectivos para su aislamiento.

2. ENFERMEDADES INVASIVAS:

I. INFECCIONES EN EL EMBARAZO

La infección por *L.monocytogenes* puede ocurrir en cualquier trimestre del embarazo pero es más frecuente durante el tercer trimestre.

Las pacientes suelen presentarse con fiebre, chuchos de frío, dolor dorsal, el examen físico no muestra signos específicos. Este cuadro puede hacer sospechar una infección urinaria, diagnóstico que debe descartarse con el urocultivo.

Dos tercios de las embarazadas presentan un síndrome prodrómico similar a la gripe que coincide con la bacteriemia momento óptimo para realizar hemocultivos.

La listeriosis materna puede precipitar el trabajo de parto y esto provocar un óbito fetal o un parto de pretérmino de un feto infectado. Dado que los cultivos bacterianos no son rutinariamente obtenidos en los abortos espontáneos o en los óbitos es difícil obtener una estimación de la proporción de pérdida fetal atribuible a la infección por *L.monocytogenes*. (11)

II. GRANULOMATOSIS INFANTISÉPTICA

La transmisión transplacentaria es responsable de este cuadro, el lactante presenta abscesos o granulomas diseminados en múltiples órganos (hígado, bazo, pulmones, riñones y encéfalo). Puede haber evidencia de amnionitis o líquido amniótico teñido de meconio. Es posible el desarrollo de insuficiencia respiratoria y circulatoria, en estas circunstancias se debe cultivar el meconio, el líquido amniótico, hemocultivos del lactante y de la madre y los loquios maternos. La mortalidad en este síndrome ha sido cercana al 100% en algunas series.

III. SEPSIS DE ORIGEN DESCONOCIDO

Los adultos en general son inmunodeprimidos, los neonatos se vuelven sintomáticos después del 3er día de vida y al parecer la infección se contrajo durante el nacimiento o después de él y no in útero. La madre casi siempre está asintomática.

IV. MENINGOENCEFALITIS

Al igual que el síndrome de sepsis, se presenta en el período neonatal tardío y en adultos con comorbilidad.

En algunas series *L.monocytogenes* es la tercera causa de meningoencefalitis adquirida en la comunidad (11%) en adultos. (9)

La enfermedad en el adulto es con mayor frecuencia subaguda. Los pacientes con meningitis sin absceso encefálico han mostrado signos neurológicos focales, con compromiso de pares craneanos y/o hemiplejía.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) se caracteriza por: la presencia de más de 1000 células/mm³ pudiendo encontrarse según la evolución del cuadro polimorfonucleares o mononucleares; la proteinorraquia varía desde un valor normal hasta 735mg/100 ml; la glucorraquia baja en la mitad de los casos. El aspecto del LCR rara vez es purulento. El microorganismo puede observarse o no al Gram pero habitualmente desarrolla en los cultivos comunes.

V. CEREBRITIS

Se reconoce e informa cada vez con mayor frecuencia. El paciente puede referir sólo cefalea y fiebre o presentarse con grados variables de parálisis que simulan un ataque cerebrovascular. Se han comunicado casos de romboencefalitis que comienzan con fiebre, cefalea, náuseas, vómitos, seguidos varios días después por parálisis progresiva simétrica de los pares craneanos, depresión de conciencia y signos cerebelosos, en ocasiones convulsiones y hemiparesia. La mayoría de los pacientes son inmunodeprimidos y la mortalidad es alta.

El LCR puede tener escasa celularidad, proteinorraquia y glucorraquia normal, Gram y cultivo negativos. El diagnóstico se efectúa cuando el hemocultivo es positivo. Esta entidad requiere como mínimo 6 semanas de tratamiento.

VI. INFECCIONES FOCALES

Las lesiones cutáneas se observan en asociación con granulomatosis infantiséptica, en veterinarios como resultado del contacto directo con animales infectados, y trabajadores de laboratorio, como resultado de inoculación directa accidental. No existe nada característico en las lesiones ulcerosas, y es necesario el examen directo y cultivo para establecer el diagnóstico.

Otros síndromes clínicos fueron descritos como endocarditis, endoftalmitis, conjuntivitis, artritis séptica, osteomielitis, peritonitis.

Diagnóstico de Laboratorio.

Las muestras para el aislamiento de *L.monocytogenes* incluyen, sangre, LCR, líquido amniótico, placenta, materia fecal (preferible a los hisopados rectales), etc.

Debido a que puede ser difícil de aislar de ciertas muestras clínicas, en particular durante una cirugía o autopsia se recomienda una técnica de enriquecimiento en frío. (18)

Consiste en mezclar los materiales contaminados con caldo tripticasa-soja y mantener a continuación la mezcla en frío (4C°).

Al microscopio se observan bacilos grampositivos cortos de entre 0.4 a 2µm, pueden ser curvos, con tendencia a agruparse en cadenas cortas, en los preparados teñidos a menudo adopta una disposición difteroides típica en empalizadas.

No esporulados, no exigentes desde el punto de vista nutricional crecen en medios con agar triptosa y sangre.

A temperatura de entre 20-25°C son móviles por medio de flagelos peritricos, pero a 37°C sólo forman un flagelo polar.

En tubo con medio semisólido sembrado con punta se observa un desarrollo horizontal de 3-5mm debajo de la superficie en forma de paraguas. La temperatura óptima de crecimiento es 30 – 37°, pero puede proliferar en un amplio espectro de temperaturas entre 1 a 45°.

Aerobio anaerobio facultativo, pero la proliferación mejora cuando los cultivos se incuban con reducción de CO₂ del 5 al 10%.

Fermentan varios azúcares con la formación de ácido solamente

Son catalasa positivo, oxidasa negativo, Voges Proskauer positivo y rojo de metilo positivo, indol negativo, esculina positivo.

Tres de las siete especies producen beta hemólisis en agar sangre: *L. monocytogenes*, *L.seeligeri*, *L.ivanovii*.

L.monocytogenes y *L.seeligeri* son positivas frente al test de CAMP con *S.aureus* mientras que *L.ivanovii* es positiva al test de CAMP con *Rodococcus.equi*.

La fermentación de distintos azúcares (manitol, xylosa, rhamnosa) se utiliza para diferenciar las distintas especies.

Tratamiento.

No existen estudios controlados que designen un fármaco de elección para el tratamiento de las enfermedades invasivas por *L.monocytogenes*.

La ampicilina y la penicilina parecen ser adecuados, aunque se han comunicado fracasos terapéuticos con penicilina y se ha demostrado resistencia a ella in vitro. La mayoría de los aislamientos son sensibles a tetraciclinas, eritromicina, cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol, vancomicina y cefalotina. Los resultados experimentales de laboratorio muestran sinergismo entre ampicilina y aminoglucósidos. (11)

Profilaxis.

El suelo, el agua, el aire, la basura, los insectos y los roedores pueden contaminar los abastecimientos de alimentos. Aquellos que manipulan los alimentos también los pueden contaminar a través de la tos y el estornudo o por contacto con las manos contaminadas.

Las siguientes estrategias pueden ayudar a prevenir o reducir el riesgo de listeriosis transmitida por alimentos, al igual que otras enfermedades transmitidas por alimentos.

- Adquirir comidas refrigeradas que se encuentren congeladas en estado sólido.
- Comprar productos cuyos envases no se encuentren ni rotos, ni deformados.
- Descartar cajas hinchadas, enmohecidas, o dañadas.
- Colocar las carnes crudas separadas en recipientes plásticos para prevenir la contaminación.
- No comprar carnes cocidas que estén refrigeradas junto con las carnes crudas.
- Solo ingerir miel, leche y sus derivados que hayan sido pasteurizados.
- Descartar los quesos blandos (brie, feta, Camembert y queso azul) .
- Chequear y controlar la fecha de vencimiento indicada en los envases de carnes, huevos, etc.
- Chequear que la cáscara de los huevos esté en perfectas condiciones.
- Envasar verduras similares juntas.
- No dejar comida en vehículos expuestos a altas temperaturas o directamente a la luz solar.

Los refrigeradores deben mantenerse a una temperatura de 4° C y los freezers a menos de 0° C. Permitir la correcta circulación de aire en el refrigerador estableciendo espacios entre los alimentos.

Rotular y fechar los alimentos cocidos almacenados en el freezer.

El freezer no destruye las bacterias presentes en los alimentos, solo inhibe su multiplicación.

Las carnes descongeladas en el microondas deben cocinarse inmediatamente, las que se descongelaron naturalmente deben cocinarse en no más de 24 horas.

El lavado de manos es la mejor defensa para prevenir las enfermedades transmitidas por alimentos. Enseñar a quienes manipulan alimentos a lavarse adecuadamente las manos y a proteger las heridas con guantes.

Toda la población debiera seguir estas recomendaciones, pero en especial los pacientes inmunocomprometidos, así como también las embarazadas. (19)

Referencias bibliográficas.

1. Seeliger HPR, Jones D: Genus *Listeria* Pire 1940, 383^{AL}. In Sneath Ph, Mair NS, Sharpe ME, et al (eds): Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, vol2 (8th ed.), pp 1235-1245. Baltimore, Williams & Wilkins, 1986.
2. Lessing MP, Curtis GD, Bowler IC: *L. ivanovii* infection (letter). J Infect 1994; 29:230-231.
3. Cherubin CE, Appleman MD, Heseltine PNR, et al. Epidemiological spectrum and current treatment of listeriosis. Rev Infect. Dis. 1991;13:1108-14.
4. Schwartz B; D.Hexteer, C.V.Broome, S.Gaventa, G.R.Brown, B.G.Gellin, A.W.Hightower, R.B.Hirschhorn, J.D.Porter, P.S.Hayes, W.F. Bibb, B.Lorber, and D.G.Faris. 1989 Investigation of an outbreak of Listeriosis: New hypotheses for de etiology of epidemic *L.monocytogenes* infections. J. Infect. Dis. 159:680-685.
5. Schwartz B, Hexter D, Broome CV, et al: Investigation of an outbreak of listeriosis: New hypotheses for the etiology of epidemic *Listeria monocytogenes* infections. J Infect Dis. 1989. 159:680.
6. Swaminathan B, Rocout J, Bille J: *Listeria*. In Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al (eds): Manual of Clinical Microbiology (6th ed.), pp 341-348. Washington DC, ASM Press, 1995.

7. Schlech WF, Lavigne PM, Bortolussi RA, et al. Epidemic listeriosis evidence for transmission by food. *N Engl J Med*. 1985;312:404.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Foodborne listeriosis – United State, 1988-1990;267:2041-5
9. Durand. Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. *N Engl J Med* 1993; 328:21.
10. Galiana J. Neurolisteriosis. Primer caso pediátrico nacional. *Arch Pediatr Uruguay* 1968, 39: 194-202.
11. Amstrong D: *Listeria monocytogenes*. In Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE (eds) *Enfermedades Infecciosas Principios y Practicas*, ed 4. New York, Chuechill Livingstone, 1995.
12. *Listeria y Erysipelothrix*. In: Joklik, Willett, Amos, Wilfert eds. *Zinsser Microbiology*, ed 20^a. Appleton-Century-Crofts. 1992.
13. Vazquez-Boland JA, Kuhn M, Berche P, et al. *Listeria* Pathogenesis and Molecular Virulence Determinants. *CMR*. 2001;14:584-640.
14. Altekruse S, Hyman E, Klontz K, et al: Foodborne bacterial infections in individual with the human immunodeficiency virus. *South Med* 1994; J 87:169-173.
15. Schuchat A, Deaver KA, Weneger JD, et al: Role of foods in sporadic listeriosis. I. Case-control study of dietary risk factors. The *Listeria* Study Grup. *JAMA* 1992; 267:2041-2045.
16. Skogberg K, Syrjanen J, Jahkola M, et al: Clinical presentation and outcome of listeriosis in patient with and without immunosuppressive therapy. *Clin Infect Dis* 1992;14:815-821.
17. Slutsker L, Evans Mary C, Schuchat A. *Listeriosis En: Scheld WM, Craig WA and Hughes JM, editors. Emerging Infections 4. Washington, DC ASM Press; 2000. p.83-106.*
18. Gray ML, Killinger AH: *Listeria monocytogenes* and listeric infection. *Bacteriol Rev* 1966; 30:309-382.
19. Dols, Cynthia Lee MN, RN; Bowers, Jennifer Muir MS, CNSD; Copfer, Amy E. PharmD. Preventing Food- and Water-Borne Illnesses: Immunocompromised patients must take special measures to avoid potentially deadly consequences. *Am J Nurs*. Volume 101(6) June 2001 pp 24AA-24II.