

# INFECCIONES POR LISTERIA

Posg. Dra. Lucía Dalcín

Posg. Dra. Kamila Navarro

Prof. Adj. Dra. Karina Tenaglia

# CASO CLÍNICO

SM, 40 años. Procedente de Montevideo. Área urbana.

**AP:** AR en tratamiento con Metotrexato 15 mg vo dia.

**AE:** Refiere como antecedente haber consumidos queso artesanal comprado en la feria.

**AEA:** la semana previa a la consulta cursó un cuadro de vómitos y diarrea sin gleras que retrocede con antiespasmódicos.

**EA:** cuadro de una semana de evolución caracterizado por fiebre y cefalea holocraneana. No fotofobia, no déficit motor ni sensitivo. Fuerzas conservadas en los 4 miembros. Agrega el día de la consulta, tendencia al sueño y confusión.

### **Examen físico:**

PM. Sin lesiones.

Glasgow: 14 (confuso), limitación a la flexión de nuca. Fuerzas y sensibilidad conservada.

CV RR 80 cpm, no soplo. PP Mav + bilateral, no estertores.

Abd blando RHA+ FFLL sin dolor.

- **De la PC.**
- **TC de cráneo:** Sin lesiones.
  
- **Punción lumbar:** Sin medición de presión de apertura. Macroscópico: líquido cristal de roca  
Citoquímico: Proteínas 49 g/L, Glucosa 0,3 mg/dL, GR 0, GB 110 cél/mm<sup>3</sup>
  
- **PC de valoración general:**
  - Hb 11 plaquetas 300.000. GB: 13.000
  - Crea 1,2 urea 0,7
  - PCR 220

- **Resultado de microbiología:**

**Muestra:** Líquido cefalorraquídeo

Directo: No se observan bacterias

Cultivo primario: desarrolla ***Listeria monocytogenes***

(S) Ampicilina CIM 0.25

(S) Penicilina CIM 0.125

(S) TMP-SMX CIM 0.06

Panel meníngeo por biología molecular: ***Listeria monocytogenes* detectado**

Diagnóstico: **Meningoencefalitis por *Listeria monocytogenes***

# ¿PREGUNTAS A RESOLVER?

¿Es necesario denunciar a MSP?

¿Qué plan de antimicrobianos dirigidos iniciaría? ¿Existe algún plan de tratamiento mejor?

¿Cuanto es la duración del tratamiento antimicrobiano?

¿Qué lugar ocupan los corticoides?

¿Cual es el pronóstico?

¿Qué recomendaciones haría a un paciente IS para reducir el riesgo de estas infecciones?

# INTRODUCCIÓN

- Se trata de una zoonosis de **notificación obligatoria** en Uruguay (Grupo A/ Enfermedad transmitida por alimentos).
- Por lo que debe notificarse dentro de forma inmediata dentro de las primeras 24hs de la sospecha clínica.

Enfermedades y Eventos Sanitarios de Notificación Obligatoria en Uruguay	
NOTIFICACIÓN INMEDIATA DENTRO DE 24 HORAS DE SOSPECHADO EL EVENTO GRUPO A	NOTIFICACIÓN SEMANAL DENTRO DE 7 DÍAS DE SOSPECHADO EL EVENTO GRUPO B
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Brote o evento de salud pública de importancia nacional (ESPINI)</li><li>2. Cólera</li><li>3. Dengue</li><li>4. Difteria</li><li>5. Enfermedad meningocócica</li><li>6. Enfermedad transmitida por alimentos</li><li>7. Fiebre amarilla</li><li>8. Fiebre del Nilo Occidental</li><li>9. Fiebres hemorrágicas</li><li>10. Gripe humana causada por un nuevo sub-tipo viral</li><li>11. Hantavirus</li><li>12. Intoxicaciones agudas</li><li>13. Meningitis aguda bacteriana</li><li>14. Meningitis/Encefalitis viral</li><li>15. Ofidismo/Araneísmo</li><li>16. Personas mordidas o con riesgo de exposición a virus rábico</li><li>17. Peste</li><li>18. Poliomielitis</li><li>19. Rabia animal</li><li>20. Rabia humana</li><li>21. Rubéola</li><li>22. Sarampión</li><li>23. Síndrome de rubéola congénita</li><li>24. Síndrome agudo respiratorio severo</li><li>25. Tétanos</li><li>26. Tétanos neonatal</li><li>27. Tos convulsa</li><li>28. Viruela</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Accidente de trabajo/Enfermedad profesional/Exposición laboral</li><li>2. Brucelosis</li><li>3. Carbunco</li><li>4. Chagas agudo</li><li>5. Chagas congénito</li><li>6. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob</li><li>7. Exposición ambiental</li><li>8. Fiebre Q</li><li>9. Fiebre tifoidea</li><li>10. Hepatitis A</li><li>11. Hepatitis B</li><li>12. Hepatitis C</li><li>13. Hepatitis E</li><li>14. Hepatitis sin especificar</li><li>15. Hidatidosis</li><li>16. Leishmaniasis tegumentaria</li><li>17. Leishmaniasis visceral</li><li>18. Lepra</li><li>19. Leptospirosis</li><li>20. Malaria</li><li>21. Parotiditis infecciosa</li><li>22. Sífilis</li><li>23. Sífilis congénita</li><li>24. Tuberculosis</li><li>25. Varicela</li><li>26. VIH/SIDA</li></ol>
<b>¿Cómo y dónde notificar?</b>	
Tel.: 24091200 - Fax.: 24085838 E-mail: <a href="mailto:vigilanciaepi@msp.gub.uy">vigilanciaepi@msp.gub.uy</a> Web: Ingreso on-line en el portal del MSP: <a href="http://www.msp.gub.uy">www.msp.gub.uy</a> (Epidemiología)	
Disponibles las 24 horas, los 365 días del año	
<b>¿Quiénes deben notificar?</b>	
Según el Decreto 41/012 están <b>obligados a notificar</b> : <ul style="list-style-type: none"><li>• Médicos, veterinarios, y otros profesionales de la salud, en el ejercicio libre de su profesión o en relación laboral de dependencia</li><li>• Directores Técnicos de hospitales e instituciones de asistencia pública, privados o de cualquier otro tipo, o quién oficie con tal función</li><li>• Directores Técnicos de laboratorios de análisis clínicos y bancos de sangre</li></ul> Están asimismo <b>obligados a notificar todo evento inusual o posibles riesgos para la salud</b> : <ul style="list-style-type: none"><li>• Responsables de internados, comunidades, campamentos y similares</li><li>• Directores de escuelas, liceos u otros establecimientos de enseñanza pública o privados</li><li>• Mandos de establecimientos y dependencias de las Fuerzas Armadas y Ministerio del Interior, capitanes de buques y pilotos de aeronaves o sus representantes</li></ul>	

- Adquirida mayormente por el consumo de alimentos contaminados:
  - **Leche de vaca cruda, quesos blandos y otros lácteos.**
  - **Productos crudos: ensaladas empaquetadas, pescado ahumado**
  - **Fiambres y embutidos**
  - **Patés**
  - **Helados**



- Se han reportado casos de transmisión nosocomial por material contaminado y alimentos contaminados que ingresan al hospital.
- Habitualmente afecta a mujeres embarazadas, recién nacidos, adultos mayores de 65 años e inmunodeprimidos.



# EPIDEMIOLOGÍA

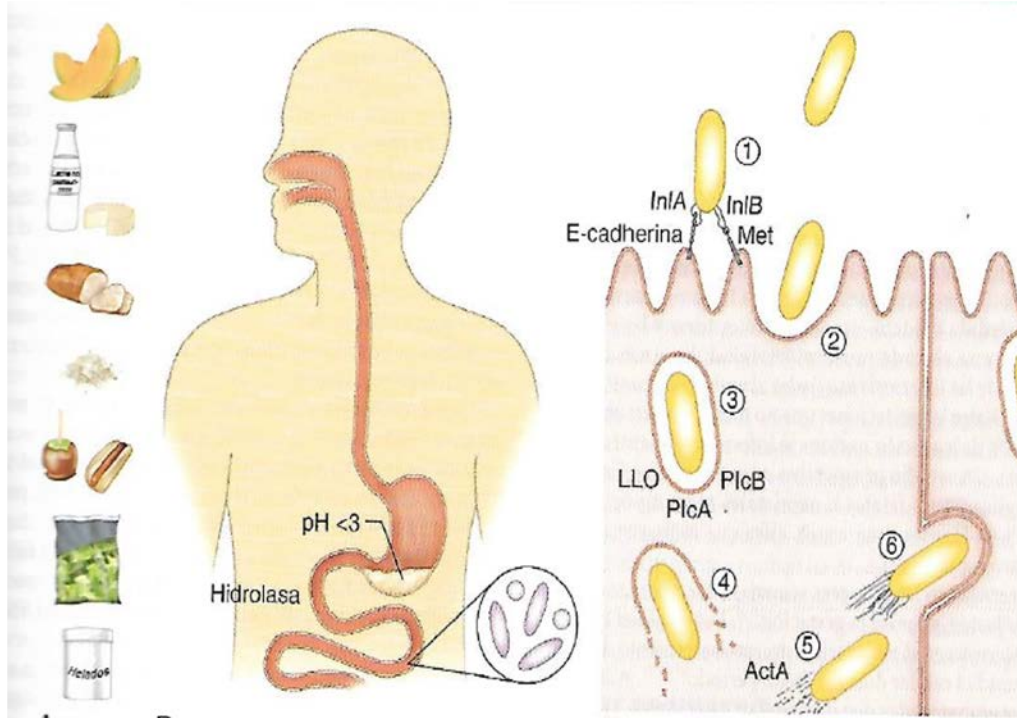
- Se estima que *L. monocytogenes* causa más de 2.500 infecciones y 500 muertes en EEUU al año. Presenta una tasa de mortalidad del 20-30% en inmunocompetentes.
- Se han observado brotes de infecciones por *L. monocytogenes* en varios países por consumo de alimentos contaminados sobre todo de quesos blandos.  
**En un estudio en Brasil, se detectó en 3,1% de verduras listas para consumir.**
- Los casos esporádicos se asocian a factores de riesgo dietéticos, que incluyen el consumo de alimentos crudos o mal cocidos.
- Entre el 1 y 10% de la población es un portador fecal de *L. monocytogenes*.
- En la mujer embarazada, la infección por *L. monocytogenes* ocurre 13 a 20 veces con mayor frecuencia que en la población general. Con una incidencia de 12 por 100.000 casos.

# EPIDEMIOLOGÍA

- Luego de la salmonelosis es la segunda causa más frecuente de muertes relacionadas con infecciones transmitidas por alimentos en Europa y EE.UU.
- Uruguay dispone de información de registro de brotes de ETA (enfermedad transmitida por alimentos) desde el año 1993.
- En Uruguay, la vigilancia de las infecciones invasivas por *Listeria monocytogenes* se realiza a través de la notificación obligatoria de meningitis. Se registra un promedio de tres casos anuales de listeriosis



# PATOGENIA



Se adquiere por vía digestiva (alimentos contaminados).  
Etapas: adherencia al epitelio digestivo, internalización, multiplicación intracelular y diseminación sistémica.

# MICROBIOLOGÍA

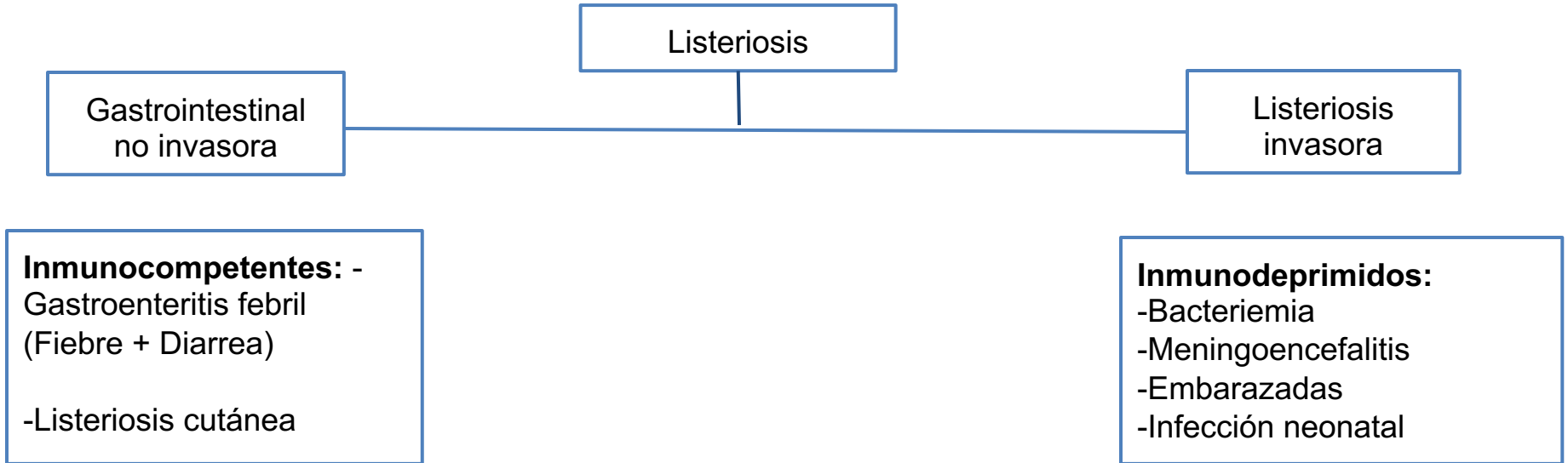
- Existen 6 especies *Listeria* de las cuales ***L. monocytogenes***, ***L. ivanovii*** y ***L. grayi*** son los patógenos oportunistas más importantes que afectan al ser humano. *L. monocytogenes* es el principal responsable de casi la totalidad de los casos.

Se han identificado 13 serotipos de los cuales: 1/2a, 1/2b, 1/2c y 4b son los más agresivos.

- Es un patógeno ubicuo presente en todo el mundo, tanto en el agua, suelo así como heces de animales y vegetación.
- Se trata de un bacilo gram positivo, anaerobio facultativo, de crecimiento intracelular, no formador de esporas, flagelado, que crece en condiciones ideales entre 30-37°C.
- Es capaz de crecer a bajas temperaturas ( 4°C), tolerar medios salinos y resistir condiciones adversas a ph.

# MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El tiempo de incubación de la listeriosis es de 3 semanas (3 a 70 días) dependiendo del paciente.



La mortalidad oscila entre el 10% y el 30% en función del foco de origen.

# MANIFESTACIONES CLÍNICAS

## **Bacteriemia:**

Causa más frecuente de listeriosis invasiva determinando: Neurolisteriosis, El y Artritis séptica.

### **Factores de riesgo:**

- Neoplasias hematológicas
- Pacientes con ERC o hemodiálisis
- Cirrosis
- Diabetes
- TOS
- Personas con infección por VIH/SIDA
- Personas  $\geq 65$  años
- Uso de inhibidores de la bomba de protones

Mortalidad del 46% a los 3 meses, asociado a edad avanzada, sexo femenino, neoplasia en curso, adelgazamiento, monocitopenia  $< 200$  células/ $\mu\text{L}$  , neutrofilia.

Manifestaciones clínicas aparecen aproximadamente al 5to día.

Signos más frecuentes:

- Taquicardia
- Fiebre
- Aumento de la PCR

# Neurolisteriosis:

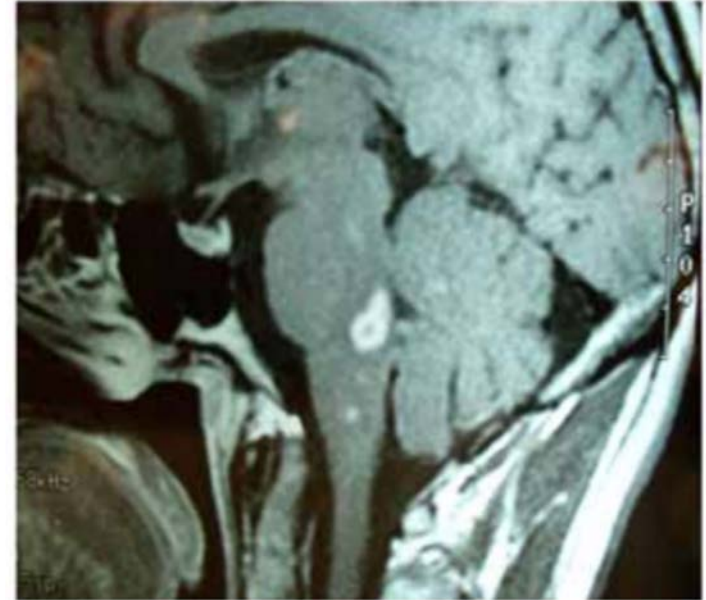
- Segunda presentación más frecuente de Listeriosis invasiva. **L. monocytogenes es uno de los 5 patógenos más importantes de infecciones del SNC** en el mundo occidental.
- Media del período de incubación es 10 días aproximadamente.
- La fiebre es el síntoma más frecuente seguido de alteración de conciencia y cefalea.
- La meningoencefalitis es la manifestación clínica más frecuente (83%) frente a la meningitis aislada.

Puede causar cerebritis, abscesos y romboencefalitis.

- Aproximadamente el 14-37% no tiene FR identificables para Listeriosis de SNC.
- La mortalidad a los 3 meses es del 30%. Los factores que se asocian a mayor mortalidad son: edad avanzada, sexo femenino, neoplasias malignas en marcha, monocitopenia, uso de corticoides.

# Romboencefalitis:

- Es una variante clínica presente habitualmente en pacientes inmunocompetentes y previamente sanos a diferencia de la presentación de la meningitis.
- Generalmente compromete el bulbo raquídeo, la protuberancia y el cerebelo. A su vez pueden afectar los núcleos de la base y tractos de los nervios craneales.
- Clínica:  
Pródromos: Cefaleas, malestar general, intolerancia digestiva y fiebre. (Duración de 4-10 días ).



Disfunción progresiva del tronco encefálico y compromiso de pares craneales.



# Embarazo

- Riesgo 17 veces mayor que la población general. Representan una sexta parte de las listeriosis invasiva.
- $\frac{1}{3}$  de los casos evolucionan al aborto o a un mortinato.
- La mayoría de las infecciones ocurren el **tercer trimestre**, dada la disminución de la inmunidad celular.
- Las manifestaciones clínicas se desarrollan aproximadamente a los 23 días y generalmente son síntomas inespecíficos: **Malestar general, cefalea, síntomas digestivos, dorsalgia.**
- Fiebre con o sin síntomas gastrointestinales es el signo más frecuente.

# Infección Neonatal:

El nacimiento de un feto prematuro infectado se asocia a una mortalidad infantil de 50 a 90%.

Las tasas de casos anuales en EEUU fueron de 1.3 cada 10.000 ingresos en el período de 2003-2013

## Inicio Temprano

Primera semana de vida < 7 días

Puede presentar: Apnea, cianosis, ictericia, letargo

Granulomatosis infantiséptica (menos frecuente)

Probablemente de adquisición transplacentaria intrauterina

## Inicio Tardío

> 7 días de vida (5 a 14 días)

Madres sanas, neonatos de términos

Meningitis de inicio tardío o enfermedad

bacteriémica diseminada

- Complicaciones más frecuentes: Corioamnionitis
  - Mortinatos/ aborto espontáneo
  - Parto pretérmino
  - Meningitis
  - Neumonía

## Endocarditis Infecciosa:

- Representa el 0.3% de todas las EI.
- Ocurre habitualmente en ancianos, diabéticos, varones y habitualmente con válvulas protésicas.
- Peor pronóstico cuando se asocia a Neurolisteriosis.
- El tratamiento médico conservador en estos casos implica un pronóstico global comparado con 9,1% de mortalidad que tienen las tratadas médico-quirúrgicamente.

## Infección de endoprótesis vascular:

- Muy infrecuente
- Predilección por el endotelio vascular y epitelio artificial, con elevada morbimortalidad.
- Los cuadros de infección del injerto aórtico por *L. monocytogenes* descritos son escasos. El primer reporte fue descrito en el año 1965.
- Dado los pocos reportes de casos no hay una conducta terapéutica clara.
- Retirada del material protésico y drenaje asociado a ATB. Pacientes con alto riesgo quirúrgico podría plantearse instaurar un tratamiento ATB prolongado con preservación del injerto

# DIAGNÓSTICO

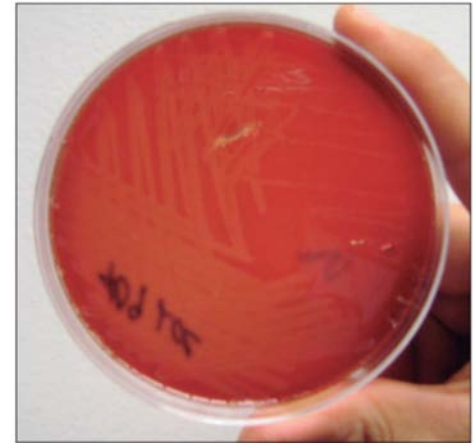
A partir de muestras biológicas como sangre (hemocultivo), LCR, placenta.

**Microbiología clásica:** Se desarrolla en agar sangre a 35°C, 18 a 24 h de incubación en aerobiosis, formando pequeñas colonias con  $\beta$ -hemólisis.

**Biología molecular:** PCR múltiple a partir de muestras clínicas.

**Serología** útil en enfermedad no invasiva para diagnóstico de brotes.

El uso de coprocultivo puede ser útil para el diagnóstico de brotes, NO está indicado en el diagnóstico de enfermedad invasiva. De solicitarlo, es importante describir de forma correcta el dato clínico y la sospecha para que pueda ser sembrado en el medio de cultivo correspondiente.



# TRATAMIENTO

	Tratamiento de elección	Duración
<b>Bacteriemia</b>	Ampicilina 2g iv cada 4 horas + Gentamicina 5-7 mg/kg/día	2 semanas
<b>Meningitis</b>	Ampicilina 2g iv cada 4 horas + Gentamicina 5-7 mg/kg/día	3 semanas
<b>Absceso encefálico, rombencefalitis o cerebritis</b>	Ampicilina 2g iv cada 4 horas + Gentamicina 5-7 mg/kg/día	Al menos 6 semanas
<b>Endocarditis</b>	Ampicilina 2g iv cada 4 horas + Gentamicina 5-7 mg/kg/día	4 a 6 semanas

<b>Alternativas</b>	Ampicilina + <b>TMP -SMX</b> (20mg/kg de trimetoprim en 3-4 dosis) Ampicilina + <b>Ceftriaxona</b> o Daptomicina (Sinergia <i>in vitro</i> ) <b>Linezolid, Meropenem, Levofloxacina, Doxiciclina escasa evidencia clínica.</b>
<b>Alergia a Penicilina</b>	<b>TMP - SMX</b> solo o + <b>Rifampicina</b> en infecciones del SNC.

# TRATAMIENTO

- **$\beta$ -lactámicos (Ampicilina)** son el tratamiento de elección a pesar de ser bacteriostáticos contra *L. monocytogenes*. Se utilizan a altas dosis en enfermedad invasiva.
- **Cotrimoxazol** podría considerarse de segunda línea para el tratamiento, presenta actividad bactericida.

*L. monocytogenes* tiene resistencia natural a los antibióticos que se unen deficientemente a la PBP-3, como las cefalosporinas.

Resistencia in vitro frente a Fosfomicina, sin embargo es activa in vivo.

Las guías internacionales recomiendan la cobertura empírica de *L. monocytogenes* con una aminopenicilina en el tratamiento de la meningitis bacteriana aguda en poblaciones de riesgo, incluidos recién nacidos, adultos mayores de 50 años y pacientes inmunocomprometidos.

# TRATAMIENTO

El **tratamiento combinado** con otro fármaco se ha probado en numerosos estudios para la enfermedad invasiva:

- Adicionado de Aminoglucósido (Gentamicina), falta evidencia de peso al respecto.
- Asociación con Ceftriaxona, In vitro: sinergia para al menos el 80% de las cepas probadas.
- La asociación AMX/CTR es bactericida y sinérgica contra la mayoría de las cepas de *L monocytogenes* probadas en el estudio y podría ser una alternativa menos nefrotóxica para esta enfermedad en el futuro. Falta evidencia al respecto.

**NO ES RECOMENDADO EL USO DE CORTICOIDES SISTÉMICOS.**

# PREVENCIÓN

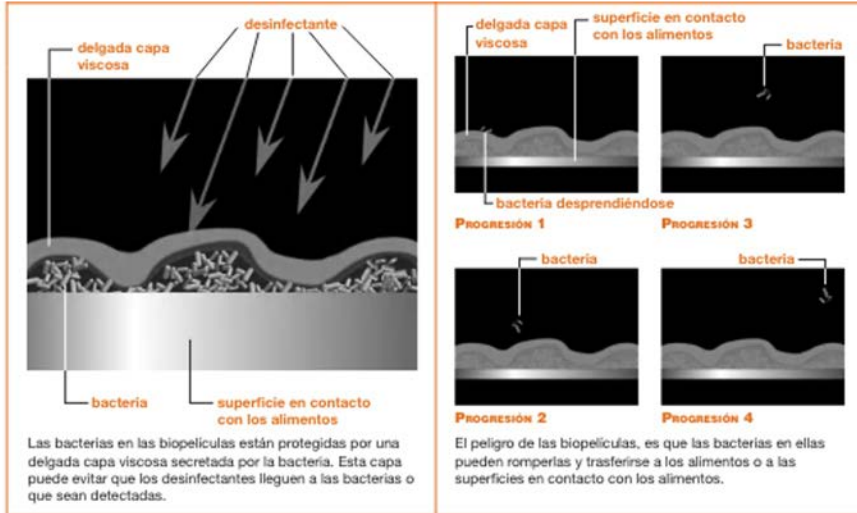
Los grupos de riesgo deberán hacer énfasis en las medidas de prevención: inmunodeprimidos, embarazadas y adultos mayores

- Lavado de alimentos crudos (frutas y verduras), por arrastre e incluso si necesitan ser pelados.
- No consumir leche sin pasteurizar, ni lácteos elaborados con ésta (quesos blandos)
- Evitar paté, fiambres, embutidos y otras carnes de charcutería. De consumir, optar por los mismos cocidos que hayan alcanzado más de 75°C.
- Evitar el consumo de pescados ahumados refrigerados.
- Correcto lavado de superficies posterior a manipulación de productos crudos.
- correcta conservación de alimentos a menos de 4°C.



# PREVENCIÓN

En lugares donde se manipula y procesa alimentos, es necesario tener un plan de desinfección adecuado para eliminar *L. monocytogenes* de las superficies en contacto con los alimentos, equipos, y el ambiente; y para prevenir la formación de biopelículas en estas superficies.



**Tabla de Biopelículas**

comida y otros residuos

bacterias

núcleo de la biopelícula

superficie de acero inoxidable

Las biopelículas pueden adherirse muy fuertemente a las superficies como el acero inoxidable, el plástico, y la madera, especialmente si están en contacto con los alimentos por un largo período de tiempo. También pueden encontrarse dentro del equipo, en las uniones, en las superficies en contacto con los alimentos, y en las superficies difíciles de limpiar, básicamente en cualquier "hueco o grieta".

Las biopelículas aparecen cuando se generan unas capas delgadas de partículas de alimentos y bacterias en las superficies, especialmente en áreas difíciles de limpiar. Las biopelículas son tan delgadas que no pueden verse a simple vista y pueden estar en lugares que parecen estar completamente limpios.

# APRENDIZAJES

- Enfermedad transmitida por alimentos
- Frente a cuadros clínicos compatibles tener en cuenta el pilar epidemiológico y la exposición a alimentos contaminados. Especial precaución frente a brotes.
- Elevada mortalidad pese a tratamiento dirigido.
- Son necesarios nuevos ECA para valorar el mejor tratamiento.
- Es importante la educación de la población en cuanto a la prevención, sobre todo en los grupos de mayor riesgo.



**Unidad Académica de Enfermedades Infecciosas, 2024.**