Infecciones por *Listeria monocytogenes*, una experiencia de dos décadas

Rocío Sedano, Alberto Fica, Dannette Guíñez, Stephanie Braun, Lorena Porte, Jeannette Dabanch, Thomas Weitzel y Andrés Soto

Infections by *Listeria monocytogenes*. A two decade experience

Background: *Listeria monocytogenes* infections have been poorly characterized in Chile. **Aim:** To evaluate clinical manifestations and risk factors associated to a fatal outcome in a series of patients. **Methods:** retrospective analysis of cases from 1991 to 2012. **Results:** Twenty three cases were identified, including 2 diagnosed after prolonged hospitalization (8.7%) with an average age of 68.4 years (range 44-90). Known predisposing factors were age ≥ 65 years (60.9%), diabetes mellitus (40.9%), and immunosuppression (27.3%). Most cases presented after 2003 (70%). No cases associated with neonates, pregnancy or HIV infections were recorded. Patients presented with central nervous system (CNS) infection (39%), including 8 cases of meningitis and one of rhomboencephalitis; bacteremia (43.5%), including one case with endocarditis; abscesses (8.7%); and other infections (spontaneous bacterial peritonitis and pneumonia; 8.7%). Risky food consumption was found in 80% of those asked about it. Predominant clinical manifestations were fever (90.9%), and confusion (63.6%). CNS infections were associated to headache (OR 21, $p < 0.05$), nausea and vomiting (OR 50, $p < 0.01$). Only 45.5% received initial appropriate empirical therapy and 36.4% a synergistic combination. Eight patients died (34.8%), this outcome was associated to bacteremia (OR 8.25; IC₉₅ 1.2-59 $p < 0.05$). **Conclusions:** *L. monocytogenes* infections appear to be increasing in Chile, causing infections in different sites, attacking vulnerable patients, and have a high case-fatality ratio, especially among those with bacteremia.

Key words: *Listeria monocytogenes*, bacteremia, central nervous system infections, immunosuppression.

Palabras clave: *Listeria monocytogenes*, bacteriemia, infecciones sistema nervioso central, inmunosupresión.

Hospital Militar de Santiago, Santiago, Chile.

Departamento de Medicina (RS). Servicio de Infectología (AF, JD, TW, AS).

Departamento de Laboratorio Clínico (SB, LP).

Universidad de Chile

Programa Magíster Fisiopatología (DG).

TW: actual filiación Universidad del Desarrollo-Clinica Alemana, Santiago, Chile, Servicio de Laboratorio.

Conflicto de interés: ninguno. Financiamiento: ninguno.

Recibido: 27 de abril de 2013

Aceptado: 11 de junio de 2013

Correspondencia a:

Alberto Fica Cubillos
albertofica@gmail.com

Introducción

Listeria monocytogenes es un bacilo grampositivo que genera abortos y meningoencefalitis en animales y constituye una zoonosis en el ser humano por consumo de alimentos contaminados con esta bacteria¹⁻³. Se ha asociado al desarrollo de cuadros de gastroenteritis febril de curso auto-limitado en población sana⁴ y a infecciones invasoras en mujeres embarazadas y neonatos, adultos mayores, pacientes inmunosuprimidos o con co-morbididades médicas^{1,5-8}.

Las infecciones por *L. monocytogenes* alcanzaron gran notoriedad pública en Chile el año 2008 por un extenso brote que afectó principalmente a la Región Metropolitana⁹⁻¹¹. Luego del retiro de algunos alimentos involucrados tales como quesos y cecinas, las infecciones declinaron al año siguiente. Sin embargo, han vuelto a surgir progresivamente desde el 2012 con un reemplazo clonal¹¹, subrayando su importancia epidemiológica.

A pesar de ser considerado un clásico agente oportunista, existe escasa información clínica disponible en Chile, la que se reactivó en relación al brote del año 2008 y que además está constituida por un bajo número de pacientes

en cada reporte¹²⁻¹⁵. La información antes de este brote era aún más limitada¹⁶⁻¹⁹.

La caracterización clínica de un grupo más amplio de pacientes y la identificación de potenciales factores de riesgo involucrados en un desenlace fatal es necesaria para alertar a los equipos de salud en la sospecha y manejo adecuado de estos casos. La re-emergencia de este problema en Chile a pesar de las medidas correctoras instauradas por el brote previo aumenta la importancia de contar con información actualizada.

El objetivo de este trabajo fue sistematizar la información clínica en una serie mayor de pacientes, identificar potenciales factores de riesgo asociados a un desenlace fatal y ver tendencias estacionales o temporales.

Pacientes y Métodos

Diseño de estudio

Estudio retrospectivo, descriptivo, tipo serie clínica. Para el desarrollo de este trabajo se utilizó el registro del Laboratorio de Microbiología del Hospital Militar de Santiago disponible desde el año 1991 a diciembre del 2012.

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los casos en el registro con información clínica disponible, fuese completa o fragmentaria. No hubo criterios de exclusión. Dos de los casos contenidos en esta serie han sido previamente publicados: un paciente con absceso hepático y uno con infección del sistema nervioso central-SNC^{18,20}.

Variables y condiciones predisponentes

La información clínica fue extraída mediante una pauta estructurada desde los registros clínicos en formato de papel y en el nuevo formato digital disponible desde abril del 2012. Se exploraron variables concernientes a la información demográfica, antecedentes mórbidos generales y de relevancia para este tipo de infecciones (embarazo, adultez mayor, alcoholismo, inmunosupresión, otro), parámetros del examen físico, variables de laboratorio, forma clínica (infección del SNC, bacteriemia, absceso, otro), tratamiento antimicrobiano apropiado o no apropiado y su oportunidad, uso de antibioterapia sinérgica, evolución y condición al alta.

Definiciones

El tratamiento con corticosteroides se consideró inmunosupresor si correspondía a una dosis diaria equivalente ≥ 15 mg/día de prednisona²¹. Se consideró como tratamiento antimicrobiano apropiado el uso de ampicilina, penicilina, piperacilina o gentamicina. El uso combinado de los β -lactámicos enunciados previamente, junto a gentamicina, se consideró como terapia sinérgica. La respuesta al tratamiento fue clasificada como *curación*

si desapareció la totalidad de las manifestaciones clínicas presentes al ingreso, *favorable* si se observó una mejoría parcial, *fracaso* si la situación se mantuvo estacionaria, *no evaluable* en caso de traslado a otro centro sin posibilidad de obtener datos sobre el seguimiento y *deceso atribuible* en caso de muerte durante el manejo del cuadro de listeriosis.

Análisis estadístico

La información de variables numéricas fue resumida en forma descriptiva y también categorizada en grupos dicotómicos (mayor o menor de), para facilitar el análisis estadístico. Para la identificación de potenciales factores de riesgo involucrados en un desenlace fatal se efectuó un análisis univariado con las variables categóricas o numéricas categorizadas utilizando el χ^2 (paramétrico) o test exacto de Fisher (no paramétrico) según el número de casos por celda. La evaluación de tendencias en el tiempo se efectuó mediante el coeficiente de correlación de Pearson. La comparación entre los datos del hospital y los datos nacionales se efectuó utilizando información disponible^{10,11}. Se consideró un nivel de significancia $p < 0,05$.

Resultados

Un total de 25 casos fueron identificados en el período y en 23 de ellos (92%) se pudo acceder a la ficha clínica para un análisis más detallado. De los dos casos restantes, en uno se contó con una identificación demográfica y año

Figura 1. Distribución anual de 24 casos de infecciones invasoras por *L. monocytogenes* en el Hospital Militar de Santiago, 1991-2012.

de aislamiento y fue considerado en la distribución de aislamientos por año para propósitos epidemiológicos. No se obtuvo dato válido alguno en el caso restante.

Aspectos epidemiológicos

En la Figura 1 se presenta la distribución de casos por año. El 70% de los casos se concentró entre los años 2003 y 2012. Se observó una tendencia significativa al incremento de casos durante el período según el coeficiente de correlación de Pearson ($r: 0,44$; $p < 0,05$) (Figura 2). Los casos se distribuyeron homogéneamente durante todo el año, excepto en los meses estivales, donde sólo ocurrió 10% del total (Figura 3). Se observó un alto grado de correlación entre el número de casos observados en el hospital y el número total de casos declarados en Chile para los años 2008-2012 (Figura 4).

Características generales de la población y alimentos de riesgo

Los pacientes tuvieron un leve predominio del género femenino (14 de 23; 60,9%). La edad promedio fue de 68,4 años (rango 44 a 90). La mayor parte poseía una condición predisponente conocida siendo predominantes una edad ≥ 65 años, diabetes mellitus e inmunosupresión por corticosteroides (Tabla 1). Algunos pacientes presentaron también antecedentes de co-morbilidad renal, hepática, tumores sólidos, leucemia o consumo de alcohol. La prevalencia de estos factores fue de uno a cuatro por paciente (Tabla 1). No se observaron casos asociados a trasplante de órganos sólidos, infección por VIH, embarazo o neonatos. Un caso no presentó factor de riesgo conocido y dos casos se presentaron luego del ingreso al hospital, en diferentes años (8,7%).

Sólo se contó con información fragmentaria del tipo de alimentos consumidos en cinco casos en los que fue registrado, en cuatro (80%) se identificó el consumo de algún alimento de riesgo conocido: quesos, carnes fermentadas, cecinas o alimentos preparados en venta en supermercados.

Sitio de infección y manifestaciones clínicas y de laboratorio

Las bacteriemias y las infecciones del SNC fueron las dos formas más frecuentes y se distribuyeron casi equitativamente en esta serie. Uno de los casos de bacteriemia se presentó como endocarditis infecciosa de válvula aórtica nativa y uno de los casos de infección del SNC como rombo-encefalitis. Se observaron también dos casos con colecciones purulentas, una de ellas como absceso hepático y otro como colección sub-mandibular. La serie incluye asimismo una paciente con fibrosis pulmonar y neumonía comunitaria por este agente obtenido en una muestra de lavado bronco-alveolar y un caso con peritonitis bacteriana espontánea (Tabla 2).

Figura 2. Análisis de correlación por coeficiente de Pearson entre frecuencia de casos por año y año de presentación. Hospital Militar de Santiago, 1991-2012. Las dos líneas discontinuas laterales indican el intervalo de confianza $IC_{95\%}$.

Figura 3. Distribución estacional de 24 casos de listeriosis, Hospital Militar de Santiago, 1991-2012.

Figura 4. Análisis de correlación entre número de casos observados en el Hospital Militar de Santiago con el número total de casos reportados en el país para el período 2008-2012. Las dos líneas discontinuas oblicuas laterales indican el intervalo de confianza $IC_{95\%}$.

Casi la totalidad de los pacientes presentó fiebre (Tabla 3). El compromiso de conciencia y las mialgias le siguieron en frecuencia y la diarrea y el dolor abdominal fueron de baja frecuencia en esta serie. Aproximadamente un tercio presentó signos meníngeos y una cifra similar hipotensión arterial al ingreso.

El análisis univariado de síntomas por sitio de infección indicó que no sólo los signos meníngeos se asociaron significativamente a las infecciones del SNC sino que también la presencia de cefalea y náuseas o vómitos (Tabla 4). Se optó por no efectuar un análisis multivariado por el escaso número de casos disponible. Por su parte, el compromiso de conciencia, un síntoma frecuente en el grupo y la hipotensión arterial fueron inespecíficos ya que no asociaron en particular a esta ubicación (Tabla 4). La presencia o ausencia de ciertos síntomas o hipotensión arterial no varió si el paciente tenía antecedentes de uso de corticosteroides o no, así como tampoco el sitio de infección (datos no mostrados). Los exámenes generales de laboratorio indicaron leucocitosis (valor promedio 12.554/mm³; rango 2.300-23.100/mm³), aumento de la PCR (promedio 78,5 mg/L, rango 1 a 218 mg/L) y del nitrógeno ureico (promedio de 24,8 mg/dL, rango 10-42 mg/dL). Un tercio de los pacientes presentó valores anormales de albuminemia, tiempo de protrombina y recuento de plaquetas (Tabla 5). De esta manera, los cuadros de listeriosis parecen asociarse en una fracción de los casos a trastornos de coagulación, falla renal moderada e hipoalbuminemia.

Tabla 2. Sitio de infección en 23 casos de listeriosis, Hospital Militar de Santiago, 1991-2012

Sitio de infección	n	%
Bacteriemia	10	43,5
Infección del SNC	9	39,1
Colección purulenta	2	8,7
Otro	2	8,7
Total	23	100,0

Tabla 1. Factores predisponentes para cuadros invasores por *L. monocytogenes* en una serie de pacientes, Hospital Militar de Santiago, 1991-2012

Factor	n*	%
Edad ≥ 65 años	14/23	60,9
Diabetes mellitus	9/22	40,9
Insuficiencia renal crónica	3/22	13,6
Daño hepático crónico	3/22	13,6
Alcoholismo	2/19	10,5
Neoplasia sólida	2/2	9,1
Leucemia	1/22	4,5
Inmunosupresión por corticosteroides	6/22	27,3
n condiciones predisponentes		
1	8/19	43,1
2	2/19	26,3
3	4/19	21,1
4	1/19	5,3
Otras enfermedades**	5/22	22,7
Sin una condición conocida	1/19	5,3

*Sobre casos con información disponible; **Cardiopatía o enfermedad pulmonar.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas en pacientes con infecciones por *L. monocytogenes*, Hospital Militar de Santiago, 1991-2012

Manifestación	n/N	%*
Fiebre	20/22	90,9
Compromiso de conciencia	14/22	63,6
Cefalea	10/20	50,0
Mialgias	7/16	43,8
Náuseas y/o vómitos	6/17	35,3
Mareos/inestabilidad	6/18	33,3
Signos meníngeos	7/22	31,8
Cambios conductuales	2/9	22,2
Diarrea	2/15	13,3
Dolor abdominal	1/15	6,7
Hipotensión arterial	5/16	31,3

*Sobre casos con información disponible.

Tabla 4. Distribución de síntomas asociados a infecciones del SNC causadas por *L. monocytogenes*. Análisis univariado

Síntoma	Infección SNC*	Otras infecciones*	OR	IC95	p
Signos meníngeos	7/9	0/13	81,0	3,4 - 1.918	p < 0,05
Cefalea	7/8	3/12	21,0	1,7 - 248	p < 0,05
Náuseas-vómitos	5/6	1/11	50,0	2,6 - 976	p < 0,01
Compromiso de conciencia	6/8	8/14	2,2	0,33 - 15,3	p > 0,05
Hipotensión arterial	2/6	3/10	1,2	0,13 - 10	p > 0,05

*Sobre pacientes con datos disponibles.

Estudio del LCR

En la Tabla 6 se presentan los resultados del análisis del LCR. Se puede apreciar que los valores promedio de pleocitosis y proteinorraquia fueron moderadamente elevados y no se observó una hipoglucorraquia como valor central. La pleocitosis fue de predominio polimorfonuclear.

Tratamiento y evolución

Se contó con información sobre el tratamiento antimicrobiano en 22 de los 23 casos de esta serie. Sólo 10 de ellos recibieron un esquema empírico apropiado desde el ingreso (45,5%), basado en el uso de ampicilina, penicilina o piperacilina. Los ajustes de la terapia ante el resultado microbiológico determinaron que, en total, 22 de 23 pacientes recibieran terapia de espectro adecuado (90,9%). En ocho casos se aplicó una terapia sinérgica con gentamicina (36,4%). En términos globales, ocho pacientes de la serie fallecieron (34,8%), 13 mejoraron (56,5%), uno no tuvo respuesta favorable sino que estacionaria (4,3%) y el caso restante no fue evaluado por traslado a otro centro (4,3%).

Factores asociados a desenlace fatal

La presencia de bacteriemia demostró una asociación significativa con un desenlace fatal (OR 8,25; IC₉₅ 1,2-59 p < 0,05). Otras variables no demostraron tal asociación.

Discusión

La existencia de un registro interno de larga data permitió contar con la mayor serie de casos clínicos publicada hasta ahora en el país y ver la tendencia en el tiempo de estas infecciones. Varios hallazgos clínicos, terapéuticos, epidemiológicos y preventivos de importancia fueron identificados en este trabajo, los que son comentados a continuación.

Epidemiología y prevención

La distribución de casos de listeriosis fue casi permanente en el año (Figura 3), exceptuando su menor incidencia en los meses de verano con 10% del total para la estación de mayor calor. Este hecho contrasta con la distribución estacional conocida para los países del hemisferio norte donde la mayor concentración de casos se da en estos meses²²⁻²⁴, aunque en Finlandia se da un patrón mixto con casos en invierno y verano²⁵. En el Reino Unido, el aumento estacional de casos ha sido asociado mediante modelos matemáticos a la temperatura del mes en curso o del mes precedente²⁴, una explicación no aplicable a nuestro país por la baja incidencia de casos en verano. Aunque se requieren mayores estudios para aclarar este fenómeno, este patrón podría indicar

Tabla 5. Hallazgos de laboratorio en listeriosis. Hospital Militar de Santiago 1991-2012

Parámetro	n/N*	%
Leucocitosis > 12.000/mm ³	12/20	60,0
Trombocitopenia < 150.000/mm ³	6/17	35,3
Proteína C reactiva > 100 mg/L	6/16	37,5
Tiempo protrombina < 60%	4/10	40,0
Hipoalbuminemia < 3,5 g/dL	5/13	38,5
Nitrógeno ureico > 20 mg/dL	9/14	64,3

*Sobre pacientes con datos disponibles.

Tabla 6. Hallazgos del estudio del líquido céfalo-raquídeo en pacientes con listeriosis del SNC. Hospital Militar de Santiago 1991-2012

Parámetro	n	Mediana	Promedio	Rango
Recuento de leucocitos/mm ³	8	445	586	4 - 2.000
% polimorfonucleares	7	64	73,4	60 - 98
Recuento de polimorfonucleares/mm ³	7	313	464	78 - 1.200
Proteinorraquia (mg/dL)	8	129	130	35 - 256
Glucorraquia (mg/dL)	8	65	82,7	35 - 194

una importante contribución del consumo de verduras congeladas contaminadas en los meses no estivales como vehículo de transmisión, además del rol demostrado que algunas marcas de cecinas y quesos *gourmet* tuvieron en el brote del 2008¹⁰. La presencia de este agente no sólo ha sido demostrada en muestras de vegetales congelados en supermercados en la Región Metropolitana²⁶, sino que también en una diversidad de alimentos como quesos, helados, mariscos y cecinas²⁷. Nuestros datos también sugieren que los cuadros invasores de listeriosis parecen estar aumentando en Chile en las últimas dos décadas y que la acumulación de varios casos en el mismo hospital parece ser un buen indicador del aumento global en el país. Las razones de este posible aumento son complejas y parecen estar relacionadas con la expansión global de las enfermedades infecciosas transmitidas por alimentos procesados en Chile como ya ha sido documentado en el caso de *Escherichia coli* enterohemorrágica y *Salmonella enterica* serotipo Enteritidis desde la década del 90 y posiblemente en *Campylobacter* sp. en años más recientes²⁸⁻³². La existencia de alimentos procesados, contaminados, en Chile se ha acoplado a un aumento del poder adquisitivo de la población con el consiguiente incremento en el consumo de comidas preparadas o comidas fuera de casa y la consecuente exposición al riesgo³³. Las infecciones invasoras por *L. monocytogenes* también han aumentado en años recientes en algunos países industrializados tales

como el Reino Unido, Alemania, España^{24,34-36}, pero han disminuido o se han mantenido estables en otros países en relación a la adopción de estrategias de control de la contaminación en los productos alimentarios junto a programas de difusión de medidas preventivas en la población^{25,37}.

El brote del año 2008 determinó la aplicación de una serie de medidas sobre la elaboración de productos lácteos y fábricas de cecinas junto a la remoción de ciertas marcas específicas, lo que permitió en el corto plazo una disminución de infecciones invasoras por esta bacteria. Sin embargo, como se comentó, su incidencia está aumentando nuevamente, lo que revela la debilidad de las medidas adoptadas y la falta de una campaña de educación dirigida a la población susceptible para evitar el riesgo. La capacidad fiscalizadora del Estado de Chile es débil, especialmente en la Región Metropolitana, lo que facilita la persistencia no sólo de este problema sino que también de otros riesgos asociados a los alimentos³⁸. Un nuevo brote de listeriosis se estaba configurando hacia el cierre de este comentario, nuevamente en la Región Metropolitana el primer trimestre del 2013, subrayando la persistencia del riesgo³⁹.

Aspectos clínicos

En esta serie, todos, salvo un paciente, tenían condiciones predisponentes conocidas para cuadros de listeriosis invasora, caracterizadas, ya fuesen co-morbididades, ser adultos mayores o padecer de un estado de inmunosupresión, hechos concordantes con la literatura científica^{2,34,35}. El riesgo de listeriosis aumenta progresivamente con la edad, por cada década, desde los 45 años⁴⁰. Sin embargo, no encontramos en nuestro trabajo casos asociados a embarazo o neonatos, hecho probablemente explicado por el bajo número de camas y atenciones obstétricas en el Hospital Militar. Los casos con inmunosupresión estuvieron asociados al uso de corticosteroides en dosis ≥ 15 mg/día, una posología considerada como umbral para infecciones oportunistas²¹ pero no a pacientes con infección por VIH. Se debe mencionar que el número de pacientes con esta condición atendidos en el hospital donde se realizó este estudio es bajo (< 20), lo que podría explicar este comportamiento.

Dos de los casos de esta serie se presentaron como eventos de bacteriemia de aparición nosocomial, no relacionados a la causa de ingreso, y en años distantes. Aunque es posible que hayan correspondido a infecciones asociadas a la atención de salud, tal como ha sido descrito en Chile en unidades neonatales¹⁶ o ligados a una transmisión por alimentos^{36,41}, también es plausible que correspondan a eventos comunitarios que se manifestaron en el hospital luego de un período de incubación en su hogar, el que puede ser prolongado y contemplar varias semanas⁴². Uno de los casos apareció a los 7 días de ingresar por

insuficiencia respiratoria tras el uso de corticosteroides y el otro, a los 10 días, luego del ingreso por hemorragia subaracnoidea, sin haber recibido alimentación oral. La portación intestinal asintomática de *L. monocytogenes* es infrecuente pero ocurre tanto en la comunidad, como en pacientes hospitalizados o en los contactos de pacientes con cuadros invasores y podría explicar eventualmente estos casos¹.

Dos tipos de infecciones invasoras predominantes fueron observadas en este grupo de pacientes: bacteriemia e infecciones del SNC, las que suman 85% de los casos. Estos datos dan cuenta, por primera vez en Chile, de la importancia relativa de estos dos tipos, no siendo reconocida previamente por la naturaleza selectiva de los reportes de casos. Además, concuerdan con las formas predominantes de infección invasora descritas en el mundo^{23,34,36}. Algunos reportes indican que las infecciones del SNC tienden a declinar en los últimos años respecto a un incremento relativo de los casos de bacteriemia³⁶; este fenómeno no fue observado en nuestra serie (datos no mostrados). La meningitis bacteriana aguda fue la forma predominante de compromiso del SNC, sobrepasando la frecuencia relativa de rombo-encefalitis al igual que lo reportado en otras series^{34,35,43}. La sospecha de meningitis debe plantearse ante un cuadro febril en un paciente con factores predisponentes, asociados a cefalea y signos meníngeos, convulsiones o focalización neurológica⁴³. Por su parte, los cuadros de rombo-encefalitis por *L. monocytogenes* deben ser sospechados en pacientes con una condición de riesgo que se presentan con fiebre, en asociación a ataxia o al compromiso de pares craneales. El estudio con resonancia magnética permite el diagnóstico, junto a las alteraciones del LCR y cultivos positivos en LCR y/o sangre^{15,18}. A diferencia de otras causas de meningitis bacteriana aguda, la pleocitosis en los casos asociados a *L. monocytogenes* no es tan intensa ($< 1.000/\text{mm}^3$ vs $> 2.000/\text{mm}^3$), el aumento de proteínas es moderado (promedio 168 mg/dL vs > 220 mg/dL) y el porcentaje de pacientes con hipogluorraquia es bajo ($< 40\%$), tal como lo atestigua nuestro trabajo⁴³⁻⁴⁵. Aunque menos frecuentes, en esta serie clínica se observaron también otras localizaciones conocidas en la literatura médica, tales como abscesos, endocarditis y neumonía^{25,34,46}.

A pesar de que pocos pacientes contaron con una encuesta alimentaria luego del diagnóstico, en los casos que se hizo, se pudo identificar algún alimento sospechoso: quesos o productos lácteos no pasteurizados, cecinas y/o alimentos preparados. En todos ellos se ha encontrado evidencia de contaminación por *L. monocytogenes* en Chile^{26,27} y han sido ampliamente vinculados a casos esporádicos o brotes comunitarios^{2,3,42,47,48} lo que sugiere un posible rol causal y deja en evidencia la gran deuda educativa que existe sobre estos pacientes susceptibles. Las recomendaciones para estos pacientes incluyen evitar

el consumo de embutidos, a menos que se recalienten hasta temperatura de cocción, evitar que el líquido de alimentos crudos contamine en forma cruzada otros alimentos, lavarse las manos después de preparar embutidos y carnes, no consumir quesos gourmet o blancos, paté o pastas de carne refrigeradas y mariscos o pescados ahumados refrigerados.⁹

Con respecto al tratamiento específico, la evidencia *in vitro* señala un efecto sinérgico entre ampicilina y gentamicina sobre aislados de *L. monocytogenes*⁴⁹, pero su posible ventaja terapéutica no ha sido demostrada en estudios comparativos. El interés inicial por usar terapia combinada sinérgica viene además por una tendencia a una menor mortalidad (14 vs 22%) respecto a penicilina o ampicilina aislada en grandes series de pacientes⁴³. El uso de una terapia combinada se mantiene en la polémica debido a la publicación de series más recientes que no han observado ventajas en sobrevida^{36,50}.

En nuestra serie de pacientes se observó una elevada letalidad (34,8%), similar a lo registrado en otras series con rangos de 9 a 50%^{2,23,25,34,47,48}. Se han identificado varios factores asociados a un desenlace fatal en cuadros de listeriosis en la literatura médica, que incluyen falla renal, uso de corticosteroides, edad mayor, cáncer y alcoholismo^{50,51}. En nuestro trabajo pudimos identificar la infección en el torrente sanguíneo como un factor asociado a un desenlace fatal. Este hallazgo es concordante con lo reportado por otros investigadores que han descrito una mayor letalidad en cuadros de sepsis, respecto a casos de meningitis.⁵¹ Es de interés mencionar que la sobrevida de los pacientes con meningitis más allá del primer año de evolución parece ser inferior a la de un grupo control debido a la mayor probabilidad de diagnosticar cáncer en estos pacientes⁵².

Limitaciones

Este trabajo tiene la limitación del bajo tamaño de la muestra lo que impide encontrar asociaciones significativas y la fragmentación propia de la información clínica en algunos casos remotos. A pesar de ello, constituye la serie más numerosa analizada en el país y permitió identificar algunos rasgos centrales en los cuadros de listeriosis. La información alimentaria obtenida no fue sistemática pero sus resultados fueron altamente sugerentes. De la misma manera, la posible tendencia a un incremento de casos a lo largo de dos décadas requiere mayor análisis pero la fuerte correlación entre casos nacionales y número anual de pacientes hospitalizados sugiere que, en ausencia de un sistema nacional de notificación obligatoria (actualmente sólo es de notificación de laboratorio), los hospitales pueden ser las primeras alarmas de una realidad epidemiológica oculta, tal como ocurrió en el brote del año 2008^{9,13}.

Conclusiones

En nuestro centro, los ingresos por listeriosis han aumentado en forma progresiva en años recientes, se concentran en meses no calurosos, se asocian en su mayor parte a pacientes adultos vulnerables y en ocasiones debutan como cuadros nosocomiales. Tienen dos formas clínicas predominantes que incluyen casos de bacteriemia e infecciones del SNC. En algunos casos es posible confirmar una exposición reciente a alimentos de riesgo. El compromiso del SNC no sólo se asocia a la presencia de signos meníngeos, sino que también a cefalea, náuseas y vómitos. Existe baja sospecha del diagnóstico de listeriosis y menos de la mitad recibe una terapia empírica antimicrobiana inicial apropiada. Finalmente, los cuadros de listeriosis tienen una alta letalidad, la que está significativamente asociada a la presencia de bacteriemia.

Resumen

Introducción: Las infecciones por *Listeria monocytogenes* representan una zoonosis con escasa caracterización clínica en Chile. **Objetivo:** Analizar manifestaciones clínicas y factores de riesgo asociados a desenlace fatal. **Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo de casos desde 1991 a 2012. **Resultados:** Se identificaron 23 casos, dos de ellos de aparición nosocomial (8,7%). La edad promedio fue 68,4 años (rango 44-90). El 70% de los casos ha ocurrido desde el año 2003. Los factores predisponentes más frecuentes fueron edad ≥ 65 años (60,9%), diabetes mellitus (40,9%) e inmunosupresión (27,3%). No se encontraron casos asociados a embarazo, infección por VIH o neonatos. La presentación clínica correspondió a infección del SNC (39%) con ocho casos de meningitis y uno de romboencefalitis (5%); bacteriemias (43,5%) con un caso de endocarditis infecciosa; abscesos (8,7%) y un caso de neumonía y de peritonitis bacteriana espontánea (8,7%). El consumo de alimentos de riesgo fue buscado en cinco pacientes y confirmado en cuatro (80%). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre (90,9%) y compromiso de conciencia (63,6%). La presencia de cefalea (OR 21 $p < 0,05$), o náuseas y/o vómitos (OR 50 $p < 0,01$) se asociaron en forma significativa a infección del SNC. Sólo 45,5% recibió una terapia antimicrobiana empírica inicial adecuada y 36,4% un esquema sinérgico. Ocho pacientes fallecieron (34,8%), desenlace que estuvo asociado a bacteriemia (OR 8,25; IC₉₅ 1,2-59 $p < 0,05$). **Conclusiones:** Las infecciones por *L. monocytogenes* parecen estar aumentando lentamente en Chile, producen infecciones en diferentes parénquimas, afectan a pacientes vulnerables, y tienen una alta letalidad, especialmente en el subgrupo con bacteriemia.

Referencias bibliográficas

- 1.- Schuchat A, Swaminathan B, Broome C V. Epidemiology of human listeriosis. Clin Microb Rev 1991; 4: 169-83.
- 2.- Schuchat A, Deaver K A, Wenger J D, Plikaytis B D, Mascola L, Pinner R W, et al. Role of foods in sporadic listeriosis. I. Case-control study of dietary risk factors. The Listeria Study Group. JAMA 1992; 267: 2041-5.
- 3.- Pinner R W, Schuchat A, Swaminathan B, Hayes P S, Deaver K A, Weaver R E, et al. Role of foods in sporadic listeriosis. II. Microbiologic and epidemiologic investigation. The Listeria Study Group. JAMA 1992; 267: 2046-50.
- 4.- Ooi S T, Lorber B. Gastroenteritis due to *Listeria monocytogenes*. Clin Infect Dis 2005; 40: 1327-32.
- 5.- Aouaj Y, Spanjaard L, van Leeuwen L, Dankert J. *Listeria monocytogenes* meningitis: serotype distribution and patient characteristics in the Netherlands, 1976-95. Epidemiol Infect 2002; 128: 405-9.
- 6.- Hofer C B, Melles C E A, Hofer E. *Listeria monocytogenes* in renal transplant recipients. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1999; 41: 375-7.
- 7.- Toyoshima M T, Apanavicius A, de Matos Soeiro A, de Almeida G M, Arai M H. *Listeria monocytogenes* in cirrhotic patients: first description in Brazil. Rev Int Med Trop Sao Paulo 2006; 48: 291-3.
- 8.- Jurado R L, Farley M M, Pereira E, Harvey R C, Schuchat A, Wenger J D, et al. Increased risk of meningitis and bacteremia due to *Listeria monocytogenes* in patients with human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 1993; 17: 224-7.
- 9.- Alcayaga S, Hott B. Listeria y listeriosis: un desafío de los nuevos tiempos. Rev Chil Salud Pública 2008; 12: 188-95.
- 10.- MINSAL. Informe de Listeria, Chile 2010. Disponible en <http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/Listeriosis/InformeListeria2010.pdf> (acceso de 27 abril de 2013).
- 11.- MINSAL. Informe de situación de Listeria. Semana epidemiológica 1 a 51 (al 22-12-2012). Disponible en http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/Listeriosis/ListeriaSE_512012.pdf (acceso de 27 abril de 2013).
- 12.- Larraín D, Abarzúa F, de Jourdan F, Merino P, Belmar C, García P. Infecciones por *Listeria monocytogenes* en mujeres embarazadas: experiencia del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Rev Chilena Infectol 2008; 25: 336-41.
- 13.- Noriega L M, Ibáñez S, González P, Yamamoto M, Astudillo J, González M, et al. *Listeria monocytogenes*: informe de un aumento de casos en mujeres embarazadas y revisión de la literatura. Rev Chilena Infectol 2008; 25: 342-9.
- 14.- Chanqueo L, Gutiérrez C, Armas R, Urriola G, Bustos M, Tapia C, et al. Bacteriemia primaria por *Listeria monocytogenes* en paciente con cirrosis hepática. Caso clínico. Rev Med Chile 2008; 136: 225-29.
- 15.- Miranda G, Orellana P, Dellien H, Switt M. Romboencefalitis por *Listeria monocytogenes*. Patología emergente en relación al brote epidémico. Presentación de 3 casos clínicos. Rev Med Chile 2009; 137: 1602-6.
- 16.- García H, Pinto M E, Ross L, Saavedra G. Brote de Listeriosis neonatal. Rev Chil Pediatr 1983; 54: 330-5.
- 17.- Bravo M, Ferrer S, Trujillo S. Romboencefalitis por *Listeria monocytogenes*. Caso clínico. Rev Med Chile 1998; 126: 828-32.
- 18.- Illanes S, Araya P, Ferrer S, Cartier L, Bravo M, Castillo C. Romboencefalitis: una forma de infección por *Listeria monocytogenes* en el sistema nervioso central. Rev Med Chile 2003; 131: 921-28.
- 19.- Beltrán C J, Gil R, Castillo A, Valdés S. Meningoencefalitis bacterémica por *Listeria monocytogenes* en un adulto inmunocompetente. Rev Med Chile 1991; 119: 436-9.
- 20.- Onetto C, Ríos H, Domenech A, Schiappacasse G, Estay C. Absceso hepático por *Listeria monocytogenes*. Cir Esp 2013; 91 (4): 267-9. doi:10.1016/j.ciresp.2011.08.006
- 21.- Stuck A E, Minder C E, Frey F J. Risk of complications in patients taking glucocorticosteroids. Rev Infect Dis 1989; 11: 954-63.
- 22.- Vasilev V, Japheth R, Adorn N, Yshai R, Agmon V, Gazit E, et al. A survey of laboratory-confirmed isolates of invasive listeriosis in Israel, 1997-2007. Epidemiol Infect 2009; 137: 577-80.
- 23.- Goulet V, Jacquet C, Martin P, Vaillant V, Laurent E, de Valk H. Surveillance of human listeriosis in France, 2001-2003. Euro Surveill 2006; 11: 79-81.
- 24.- Cairns B J, Payne R J H. Sudden increases in listeriosis rates in England and Wales, 2001 and 2003. Emerg Infect Dis 2009; 15: 465-8.
- 25.- Lyytikäinen O, Nakari U M, Lukinmaa S, Kela E, Nguyen Tran Minh N, Siitonen A. Surveillance of listeriosis in Finland during 1995-2004. Euro Surveill. 2006; 11: 82-5.
- 26.- Cordano A M, Jacquet C. *Listeria monocytogenes* isolated from vegetable salads sold at supermarkets in Santiago, Chile: Prevalence and strain characterization. Int J Food Microbiol 2009; 132: 176-9.
- 27.- Cordano A M, Rocourt J. Occurrence of *Listeria monocytogenes* in food in Chile. Int J Food Microbiol 2001; 70: 175-8.
- 28.- Ríos M, Prado V, Trucksis M, Arellano C, Borie C, Alexandre M, et al. Clonal diversity of Chilean isolates of enterohemorrhagic *Escherichia coli* from patients with hemolytic-uremic syndrome, asymptomatic subjects, animal reservoirs, and food products. J Clin Microbiol 1999; 37: 778-81.
- 29.- Fernández J, Fica A, Ebensperger G, Calfullan H, Prat S, Fernández A, et al. Molecular epidemiology of Chilean *Salmonella enterica* serotype Enteritidis isolates by pulsed-field gel electrophoresis and bacteriophage typing. J Clin Microbiol 2003; 41: 1617-22.
- 30.- Prat S, Fernández A, Fica A, Fernández J, Alexandre M, Heitmann I. Tipificación fágica de aislados de *Salmonella enteritidis* de muestras clínicas, alimentarias y avícolas en Chile. Pan Am J Public Health 2001; 9: 7-12.
- 31.- Fica A, Alexandre M, Prat S, Fernández A, Fernández J, Heitmann I. Cambios epidemiológicos en salmonelosis. Desde *Salmonella typhi* a *Salmonella enteritidis*. Rev Chilena Infectol 2001; 18: 85-93.
- 32.- Fica A, Porte L, Braun S, Veas N, Pávez C, Dabanch J, Morales R. Bacteriemias e infección endovascular por *Campylobacter* spp. en un hospital de la Región Metropolitana: nuestra experiencia en un cuarto de siglo de historia. Rev Chilena Infectol 2011; 28: 211-6.
- 33.- Crovetto M, Uauy R. Evolución del gasto en alimentos procesados en el Gran Santiago en los últimos 20 años. Rev Med Chile 2012; 140: 305-12.
- 34.- Koch J, Stark K. Significant increases of listeriosis in Germany. Epidemiological pattern 2001-2005. Euro Surveill 2006; 11: 85-8.
- 35.- Garrido V, Torroba L, García-Jalón I, Vitas A I. Surveillance of listeriosis in Navarra, Spain, 1995-2005. Epidemiological patterns and characterization of clinical and food isolates. Euro Surveill 2008; 13: 1-6.
- 36.- Muñoz P, Rojas L, Bunsow E, Sáez E, Sánchez-Cambronero L, Alcalá L, et al. Listeriosis: An emerging public health problem especially among the elderly. J Infect 2012; 64: 19-33.
- 37.- Tappero J W, Schuchat A, Deaver K A, Mascola L, Wenger J D. Reduction in the incidence of human listeriosis in the United States. Effectiveness of prevention efforts? The Listeriosis Study Group. JAMA 1995; 273: 1118-22.
- 38.- Fica A, Acosta G, Dabanch J, Perret C, Torres M, López J, et al. Brote de salmonelosis y el tamaño y rol de estado en Chile. Rev Chilena Infectol 2012; 29: 207-14.
- 39.- MINSAL. Informe de situación de *Listeria monocytogenes*, Chile 2013 (SE 1 a SE 16 del 2013). Disponible en: http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/Listeriosis/listeria_SE162013.pdf (acceso de 27 abril de 2013).
- 40.- Pouillot R, Hoelzer K, Jackson K A, Henao O L, Silk B J. Relative risk of listeriosis in Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet) sites according to age, pregnancy,

- and ethnicity. Clin Infect Dis 2012; 54 (Suppl 5): S405-10.
- 41.- Martins I S, Faria F C, Miguel M A, Dias M P, Cardoso F L, Magalhães A C, et al. A cluster of *Listeria monocytogenes* infections in hospitalized adults. Am J Infect Control 2010; 38: e31-6.
 - 42.- Riedo F X, Pinner R W, Tosca M L, Cartter M L, Graves L M, Reeves M W, et al. A point-source foodborne listeriosis outbreak: documented incubation period and possible mild illness. J Infect Dis 1994; 170: 693-6.
 - 43.- Mylonakis E, Hohmann E L, Calderwood S E. 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.
 - 44.- Spanos A, Harrell F E Jr, Durack D T. Differential diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. JAMA 1989; 262: 2700-7.
 - 45.- Samra Y, Hertz M, Altmann G. Adult listeriosis-a review of 18 cases. Postgrad Med J 1984; 60: 267-9.
 - 46.- García-Montero M, Rodríguez-García J L, Calvo P, González J M, Fernández-Garrido M, Loza E, et al. Pneumonia caused by *Listeria monocytogenes*. Respiration 1995; 62: 107-9.
 - 47.- Schwartz B, Ciesielski C A, Broome C V, Gaventa S, Brown G R, Gellin B G, et al. Association of sporadic listeriosis with consumption of uncooked hot dogs and undercooked chicken. Lancet 1988; 2 (8614): 779-82.
 - 48.- Linnan M J, Mascola L, Lou X D, Goulet V, May S, Salminen C, et al. Epidemic listeriosis associated with Mexican-style cheese. N Engl J Med 1988; 319: 823-8.
 - 49.- Azimi P H, Koranyi K, Lindsey K D. *Listeria monocytogenes*: synergistic effects of ampicillin and gentamicin. Am J Clin Pathol 1979; 72: 974-7.
 - 50.- Mitjà O, Pigrau C, Ruiz I, Vidal X, Almirante B, Planes A M, et al. Predictors of mortality and impact of aminoglycosides on outcome in listeriosis in a retrospective cohort study. J Antimicrob Chemother 2009; 64: 416-23.
 - 51.- Guevara R E, Mascola L, Sorvillo F. Risk factors for mortality among patients with nonperinatal listeriosis in Los Angeles County, 1992-2004. Clin Infect Dis 2009; 48: 1507-15.
 - 52.- Roed C, Engsig F N, Omland L H, Skinhoj P, Obel N. Long-term mortality in patients diagnosed with *Listeria monocytogenes* meningitis: A Danish nationwide cohort study. J Infect 2012; 64: 34-40.