

**INFECCION POR *LISTERIA MONOCYTOGENES* EN ADULTOS  
DE ANDALUCIA (ESTUDIO LISAND).**

**Sociedad Andaluza de Microbiología y Parasitología Clínica –  
Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas.**

Rafael Luque Márquez (SAEI)  
José Antonio Lepe (SAMPAC)  
Noviembre 2007

### **Introducción:**

La Listeriosis es una infección adquirida por la ingesta de alimentos contaminados, habitualmente crudos o insuficientemente cocinados para inactivar a la bacteria. Puede presentarse como brotes epidémicos, generalmente en forma de gastroenteritis, o como casos aislados en los que el largo periodo de latencia hace difícil identificar el alimento responsable.

Las formas aisladas suelen presentar dos patrones característicos:

1. Infección perinatal que causa abortos, prematuridad o sepsis y meningitis del recién nacido.
2. Infecciones de adultos en los que destacan dos grupos diferenciados: a) embarazadas y b) pacientes ancianos, con inmunodepresión o enfermedades predisponentes, entre ellas diabetes, cirrosis, insuficiencia renal crónica, inmunodeficiencia, neoplasias o tratamiento inmunosupresor.

Las formas clínicas más habituales son bacteriemia, sepsis e infección del SNC en forma de meningitis o meningoencefalitis. No obstante se ha publicado series reducidas o casos aislados de infecciones focales entre las que destacan: peritonitis bacteriana espontánea, infecciones hepatobiliares, infecciones pleuropulmonares, infecciones osteoarticulares, pericarditis, miocarditis, arteritis y endoftalmitis<sup>1</sup>.

La incidencia de infecciones por *Listeria monocytogenes* (LM) varía dependiendo del área geográfica. Desde el año 2000 la incidencia de Listeriosis en Europa ha oscilado entre 3.5 casos por millón en Francia<sup>2</sup> y 6.2 casos por millón en Alemania<sup>3</sup>. Este aumento de incidencia podría tener varias explicaciones. Algunos estudios alertan sobre el aumento del número de casos en población sin factores de riesgo, especialmente en población mayor de 60 años<sup>2, 4</sup>.

En nuestro país no existen datos generales de incidencia, pues la Listeriosis no es una enfermedad de declaración obligatoria. Sin embargo, desde 1999 se incluyó dentro de las enfermedades de declaración obligatoria en Andalucía. Desde entonces se han declarado una media de 31 casos por año lo que representa una incidencia aproximada de 4.14 casos por millón.

Series reducidas de casos, procedentes de otras comunidades, aportan alguna información sobre las formas clínicas, la situación del huésped y la evolución<sup>5, 6</sup>. Sin embargo no conocemos estudios similares realizados en Andalucía.

A pesar de ser una enfermedad infrecuente conlleva una mortalidad atribuible que se sitúa en torno al 20-25%<sup>7, 8</sup>. En la serie danesa, la edad mayor de 70 años y la presencia de neoplasias no hematológicas se correlacionaron fuertemente con la mortalidad en el análisis multivariante.

Es esperable que las infecciones por *Listeria* puede constituir un problema de salud emergente y que su número se incremente al aumentar la edad media de la población y las situaciones de inmunosupresión derivadas de neoplasias<sup>9, 10</sup>, nuevos tratamientos inmunomoduladores<sup>11</sup> y los trasplantes<sup>10, 12-16</sup>.

En Andalucía existen 37 hospitales públicos, de los cuales 25 están en el entorno de la SAEI. Asumiendo que el 10% de los casos de *Listeria* corresponden a recién nacidos y unas pérdidas del 20% (infradeclaración y no participación de algunos hospitales) podríamos recoger una media de 22 casos por año.

**Objetivos:****a) Objetivos clínicos.**

1. Conocer las formas clínicas, pronóstico y evolución de la infección por *Listeria Monocytogenes* (LM) en adultos de Andalucía.
2. Identificar factores de riesgo relacionados con la mortalidad.
3. Evaluar si la incidencia de infección por LM está aumentado en la población adulta.
4. Definir qué proporción de casos ocurren en pacientes sin inmunodepresión previa y evaluar si esta población aumentando en los últimos años.

**b) Objetivos microbiológicos.**

1. Conocer los subtipos mas prevalentes de LM en Andalucía mediante técnicas fenotípicas (serotipado) y genotípicas (electroforesis de campo pulsado).
2. Establecer la relación entre los subtipos, las diferentes formas clínicas y la mortalidad.
3. Conocer si existen cambios en el perfil de sensibilidad de LM a lo largo del estudio.

**Material y Método:**

El estudio incluye a todos los pacientes adultos (edad igual o superior a 18 años) con aislamiento de LM hospitalizados en hospitales andaluces.

Tiene dos fases:

1. Fase retrospectiva (cohorte retrospectiva): 1 ENE 2001 a 30 DIC 2007. Podríamos recoger 150 casos.
2. Fase prospectiva (cohorte prospectiva): 1 ENE 2008 a 31 DIC 2009. Podríamos recoger 45 casos.

Para la identificación de los casos se utilizarán los registros de Microbiología y los registros de Documentación clínica utilizando los términos “Listeria” o “Listeriosis” en el diagnóstico de alta.

Para el diagnóstico es necesario el aislamiento de LM en el cultivo de líquido biológico representativo (habitualmente estéril) (Hemocultivo, LCR, L. Ascítico, L Sinovial, L Pleural..) o en muestras de biopsia (Osea, Vegetación..) realizado mediante técnicas convencionales.

Para el estudio retrospectivo, la recogida de información se realizará mediante revisión de la historia clínica siguiendo un protocolo previamente establecido.

Para el estudio prospectivo el investigador valorará la historia clínica y el pacientes en colaboración con el médico responsable de su asistencia.

En este protocolo se recoge:

- La incidencia anual se realizará según el número de casos por cada mil ingresos. (Podríamos calcular una incidencia aproximada de casos por millón de habitantes si conocemos la población de referencia de los hospitales participantes).
- Se especifica si el caso es esporádico o forma parte de un brote. Si es de adquisición comunitaria o nosocomial.
- La existencia o no de factores predisponentes de base (entre ellos enfermedades crónicas debilitantes, enfermedades malignas,

enfermedad autoinmune, VIH o tratamiento inmunosupresor, y edad  $\geq 65$  años). En caso de inmunosupresión habrá que definir si recibían profilaxis antibiótica activa frente a LM (ej TMP-SMX en VIH).

- Signos y síntomas de presentación.
  - Se consignará la máxima temperatura objetivada las primeras 48h de ingreso.
  - El nivel de conciencia se cuantificará según la escala de Glasgow.
  - Consideraremos diarrea como síntoma prodrómico si aparece antes o conjuntamente con la fiebre y la definimos como el aumento del número de deposiciones diarias y/o una disminución en la consistencia de las heces.
- En el diagnóstico, además de definir el cultivo positivo necesario, se describen las características bioquímicas de los líquidos biológicos y las pruebas de imagen necesarias para definir las infecciones focales.
- Se realizará una encuesta para conocer el índice de comorbilidad de Charlson que se utilizará posteriormente para evaluar la mortalidad atribuible.
- Para los diagnósticos finales se utilizaran los criterios habitualmente empleados en la práctica clínica. A destacar:
  - Bacteriemia (aislamiento de LM en sangre mediante hemocultivos sin otros hallazgos).
  - Sepsis (aislamiento de LM junto a una respuesta sistémica, considerada cuando se dan 2 de los siguientes: temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ó  $\leq 36^{\circ}\text{C}$ , frecuencia respiratoria  $>20$  r.p.m., frecuencia cardíaca  $>90$  l.p.m. y leucocitos  $>12000/\mu\text{L}$  ó  $>4000/\mu\text{L}$  ó 10% de cayados).
  - Infección del Sistema Nervioso Central (entre ellas meningitis, meningoencefalitis, romboencefalitis o absceso cerebral, definidas mediante aislamiento de LM en LCR y/o prueba de imagen compatible)
  - Infección localizada.
  - Gastroenteritis.
- A criterio de microbiología se elegirá uno de los aislamientos (preferiblemente hemocultivos o LCR) para el que se especificará el antibiograma a ser posible con CMI. Sólo se recogerá la sensibilidad a Ampicilina, Cotrimoxazol y Macrólidos con independencia de que se puedan realizar estudios de sensibilidad para otros antibióticos de las muestras remitidas al centro de referencia.
- En el tratamiento utilizado recogemos:
  - Tratamiento antibiótico: único o combinación.
  - Tratamiento adyuvante: corticoides o anticonvulsivantes.

En todos ellos especificamos dosis y duración del mismo.
- Evolución:
  - Curación: desaparecían los síntomas y el cultivo de control era negativo
  - Exitus:
    - éxitus relacionado con la infección, aquel atribuible a la listeriosis, producido durante el tratamiento de la misma y aquel en que la causa de la muerte no puede ser atribuible a otro diagnóstico.

- éxitos no relacionado.
- En los casos con necropsia se recogerá el diagnóstico post-mortem.

El estudio microbiológico tendrá en cuenta tres apartados:

1 Identificación: las cepas se identificarán según la metodología de rutina cada centro. En el cuestionario que se envíe se especificará el tipo de muestra y método empleado.

2. Subtipado: se realizará en el Servicio de Microbiología de los HH. UU. Virgen del Rocío, para ello las muestras se congelarán a -20°C hasta su envío

Las técnicas de subtipado incluirán:

(a) Subtipado fenotípico: por técnicas de serotipado.

(b) Subtipado genotípico: PFGE y/o técnicas de subtipado basadas en PCR (RAPD, secuenciación u otras que se consideren).

3. Sensibilidad antibiótica: aunque el patrón de sensibilidad a los antibióticos de *L. monocytogenes* ha permanecido relativamente estable con el paso de los años, se han descrito en la literatura resistencias en algunos aislamientos. Por ello se recogerá el patrón de sensibilidad / resistencia de cada cepa.

---

(\*) Las cepas se congelarán a -20°C si el envío no va a realizarse en los días posteriores a su aislamiento. En todos los casos las cepas se subcultivarán en agar sangre y se procederá a su envío por mensajería.

La recogida de los casos se realizará mediante un formulario que se remite en archivo adjunto. Además se ha elaborado una base de datos en Access2000 y Access2003 de manera que cada centro pueda incluir sus pacientes y enviarnos un archivo por e-mail. Esto facilitaría una rápida "fusión" de todos los archivos y elaborar una base común para el análisis estadístico.

De manera provisional, hasta su aceptación por los participantes en el estudio, existiran dos coordinadores:

- Coordinador clínico: Rafael Luque Márquez. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.
- Coordinador microbiólogo: José Antonio Lepe. Servicio de Microbiología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

En cada hospital participante existirá un investigador clínico y microbiológico, siguiendo el modelo del estudio de candidemias SAEI-SAMPAC. Puesto que el estudio se prolongará 2 años se podría aceptar que el investigador de la fase retrospectiva sea diferente al de la fase prospectiva.

El Servicio de Microbiología se constituye en el Centro de Referencia para el envío de muestras. Si se disponen de "cepas congeladas" correspondientes a los casos retrospectivos deberían remitirse para incluirlas en el estudio molecular. El procedimiento para el envío de las muestras y la financiación para el mismo se especificará cuando se constituya el grupo de trabajo.

El reglamento de publicaciones se regirá por el reglamento de SAEI de común acuerdo entre ambas sociedades.

## Bibliografía

1. Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis* 1997; 24(1):1-9.
2. Goulet V, Jacquet C, Martin P, Vaillant V, Laurent E, De VH. Surveillance of human listeriosis in France, 2001-2003. *Euro Surveill* 2006; 11(6):79-81.
3. Koch J, Stark K. Significant increase of listeriosis in Germany--epidemiological patterns 2001-2005. *Euro Surveill* 2006; 11(6):85-88.
4. Voetsch AC, Angulo FJ, Jones TF et al. Reduction in the incidence of invasive listeriosis in foodborne diseases active surveillance network sites, 1996-2003. *Clin Infect Dis* 2007; 44(4):513-520.
5. Julian A, Jimenez AA, de GM, Fernandez R, Fernandez ML. [Listeria monocytogenes infections in the adult. Clinical and microbiological issues of a changing disease]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19(7):297-303.
6. Guerra J, Muñelo I, Perez-Simon MR, Blanco B, Carro JA, Alcoba M. [Listeriosis in patients with human immunodeficiency virus infection in Spain. Three new cases and literature review]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(1):18-21.
7. Gerner-Smidt P, Ethelberg S, Schiellerup P et al. Invasive listeriosis in Denmark 1994-2003: a review of 299 cases with special emphasis on risk factors for mortality. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(8):618-624.
8. Doorduyn Y, de Jager CM, van der Zwaluw WK et al. Invasive Listeria monocytogenes infections in the Netherlands, 1995-2003. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25(7):433-442.
9. Rivero GA, Torres HA, Rolston KV, Kontoyiannis DP. Listeria monocytogenes infection in patients with cancer. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 47(2):393-398.
10. Algan M, Jonon B, George JL, Lion C, Kessler M, Burdin JC. Listeria monocytogenes endophthalmitis in a renal-transplant patient receiving ciclosporin. *Ophthalmologica* 1990; 201(1):23-27.
11. Ramanampamonjy RM, Laharie D, Bonnefoy B, Vergniol J, Amouretti M. [Infliximab therapy in Crohn's disease complicated by Listeria monocytogenes meningoenzephalitis]. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30(1):157-158.
12. Girmenia C, Iori AP, Bernasconi S et al. Listeriosis in recipients of allogeneic bone marrow transplants from unrelated donors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(9):711-714.

13. Schroter GP, Weil R, III. *Listeria monocytogenes* infection after renal transplantation. *Arch Intern Med* 1977; 137(10):1395-1399.
14. Isiadinso OA. *Listeria* sepsis and meningitis: A complication of renal transplantation. *JAMA* 1975; 234(8):842-843.
15. Christensen E. Clinical listeriosis in renal allotransplantation. *Acta Med Scand* 1975; 197(3):235-239.
16. Avery RK, Barnes DS, Teran JC et al. *Listeria monocytogenes* tricuspid valve endocarditis with septic pulmonary emboli in a liver transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 1999; 1(4):284-287.

## CRONOLOGIA DEL ESTUDIO

1. Presentación del estudio en la Reunión de SAEI. Antequera Junio 2007.
2. Presentación del estudio en la Reunión de la Junta Directiva de la SAMPAC. Noviembre 2007.
3. Difusión del proyecto a través de las páginas Webs de ambas sociedades Nov-Dic 2007. Durante este periodo se aceptaran sugerencias al estudio y se definirán las personas y hospitales participantes.
4. El 31 Enero 2008 deberán estar definidos los hospitales participantes y las personas responsables en cada hospital. Si el proyecto tiene viabilidad se intentará realizar una reunión de investigadores para aclarar los aspectos pendientes y las dudas que puedan surgir.
5. Pretendemos tener recogidos los casos retrospectivos antes de Junio de 2008. El objetivo sería elaborar un manuscrito antes de Octubre de 2008 independientemente de que pudieran presentarse resultados preliminares previamente.