



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**LISTERIOSIS: PATOLOGIA Y
CARACTERISTICAS DEL AGENTE CAUSAL**

TRABAJO MONOGRAFICO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO**

P R E S E N T A

JORGE GOMEZ CORONA

MEXICO, D. F.

1962



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Contenido :

A.- Introducción.

B.- El agente causal de listeriosis.

1.- Antecedentes :

a).- Nomenclatura y posición sistémica.

2.- Propiedades generales :

a).- Propiedades anatómico-fisiológicas.

b).- Propiedades fisicoquímicas.

c).- Propiedades biológicas.

3.- Comportamiento bioquímico.

4.- Estructura antigénica.

5.- Especies de Listeria.

C.- Listeriosis en humanos :

1.- Incidencia y distribución.

2.- Características clínicas.

3.- Patología.

4.- Epidemiología.

5.- Tratamiento.

6.- Medidas de control.

D.- Listeriosis en animales :

1.- Distribución geográfica.

2.- Infección en animales domésticos, salvajes y de laboratorio.

3.- Epidemiología.

4.- Tratamiento.

5.- Medidas de control.

E.- Diagnóstico de laboratorio :

1.- Selección y toma de muestras.

2.- Examen bacterioscópico.

3.- Métodos de cultivo :

a).- Enriquecimiento.

b).- Medios selectivos.

4.- Aislamiento e identificación.

F.- Resumen y comentarios.

G.- Bibliografía.

A.- Introducción.-

Desde el aislamiento por vez primera de Listeria monocytogenes en 1926, en Cambridge, como el agente causal de una enfermedad en animales de laboratorio, son innumerables los reportes en que se cita a este microorganismo como el agente etiológico de enfermedad en humanos y en muchas especies animales, entre ellas 43 de mamíferos, y aves, peces, crustáceos, insectos, vegetales, silos, polvo, lodo y aguas residuales.

Se le considera un microorganismo de distribución universal, pues se ha encontrado en todos los continentes excepto, la Antártida y zonas del círculo Ártico.

Listeria monocytogenes es el agente causal de una enfermedad de una variada sintomatología que se conoce con el nombre de listeriosis. Dicho padecimiento se cataloga como una zoonosis; se desconoce su epidemiología.

En humanos es responsable de una gran variedad de manifestaciones clínicas como son: meningocelalitis, mononucleosis, septicemia en adultos y en período perinatal, aborto, etc. También se le considera un organismo "oportunisto" pues se instala con mayor frecuencia después de un desorden primario, como en enfermedades debilitantes (cirrosis, cáncer, alcoholismo, etc.); en individuos con terapia a base de corticosteroides o radioterapia; o bien, en asociación con otras enfermedades bacterianas como tuberculosis y tifoidea, y con algunas micosis.

No presenta predilección de edad y sexo, pero se señala la alta susceptibilidad a la enfermedad durante el embarazo.

En la actualidad se reporta en EUA a la listeriosis en humanos con más frecuencia que la leptospirosis, poliomielitis y botulismo, y representa una de las causas más importantes de muerte neonatal y daño fetal, a la par con enfer

medades como eritroblastosis, sífilis y toxoplasmosis.

En casos no tratados, la mortalidad puede ser hasta de un 70 % y cuando afecta Sistema Nervioso Central, deja secuelas neurológicas permanentes como irritabilidad, dificultad en el lenguaje, etc.

Su presencia en poblaciones animales representa un grave riesgo, tanto económico por las grandes pérdidas que puede causar, como social, ya que también ha sido aislado en productos animales para consumo humano.

Su clínica en el hombre y en animales es confusa y poco orientadora. Además, su hallazgo bacteriológico puede presentar dificultad, pues se puede confundir con un difterioide o con estreptococos, incluyendo enterococos. Serológicamente da reacciones cruzadas con muchos microorganismos Gram positivos.

B.- El Agente Causal de Listeriosis.

1.- Antecedentes.-

Listeriosis es el término que involucra un factor etiológico, para una enfermedad infecciosa en hombre y animales, que muestra una gran variedad de síntomas clínicos, y es causado por una bacteria llamada Listeria monocytogenes.

Su historia comienza en 1926, cuando Murray, Webb y Swann (5,25,41,44,61), aislaron por vez primera al agente causal de una epidemia en animales de laboratorio (conejos), de la Universidad de Cambridge. Dicha enfermedad se caracteriza por la presencia de una monocitosis típica (leucocitosis mononuclear). Debido a esta característica, el microorganismo aislado fué llamado:

Bacterium monocytogenes.

Por el antecedente anterior se creyó que este microorganismo era el responsable de la mononucleosis infecciosa. Un año después, Pirie (61,122) sugirió para aquél el nombre genérico de Listerella, en honor de Sir Spencer Lister, director del Instituto de Investigación Médica de Johannesburgo, Sud Africa, por sus trabajos sobre dicha enfermedad.

En 1939 se estableció que el nombre de Listerella había sido usado por John en 1906, para un hongo, y en 1933 por Cushman para una foraminífera; por esto, en 1940 Pirie (25,61,122), sugirió cambiar esta denominación a Listeria monocytogenes.

Nomenclatura y posición sistémica.-

Como se mencionó anteriormente, Listeria monocytogenes deriva su nombre de la característica reacción monocítica que produce en el huésped.

Es conveniente mencionar que fueron presentadas algunas objeciones a esta denominación, ya que existen especies de orquídeas llamadas Listeria ; y en Zoología, Listeria figura como un díptero. (24,61,122)

La denominación de Listeria se ha establecido con firmeza y es usado fundamentalmente por bacteriólogos ; La Comisión Internacional de Nomenclatura Bacteriológica decidió retener el nombre como un genus conservandum de Schizomycetes. Al mismo tiempo, se le solicitó a la Comisión de Nomenclatura Botánica el lugar de Listeria en la lista de Nomina Rejicienda. (122)

Durante su clasificación surgió una gran variedad de propuestas, por el hecho de que muchos autores no reconocen como un género separado a Listeria, sino como un subgrupo del agente causal de erisipelas y algunas infecciones de la piel del hombre, llamado Erysipelothrix. (24,61,62)

Trabajos posteriores (126,132) demostraron ampliamente las diferencias existentes entre ambos géneros, algunas de las cuales se mencionan en los siguientes capítulos. La posición sistémica de Listeria monocytogenes es, según la 7a. edición del Manual de Bergy (24,144) :

- Clase : Schizomycetes
- 1er. Orden : Eubacteriales
- Suborden : Eubacteriinae
- 8a. Familia : Corynebacteriaceae
- 2a. Género : Listeria
- Especie : Listeria monocytogenes

Mientras que en esta clasificación, *Erysipelothrix* y *Listeria* aparecen como géneros de la familia Corynebacteriaceae, Prévot (5,24) clasifica estos géneros en 2 diferentes familias :

Clase : Schizomycetes

Eubacteriales

Clase I : Asporuales

Orden II : Bacteriales

Familia V : Bacteriaceae

Género : Listeria

Mycobacteriales

Clase I : Actinomycetales

Orden I : Actinobacteriales

Familia II : Actinomycetaceae

Género : Erysipelothrix

La 8a. edición del Manual de Bergey (24) clasifica a *Listeria*, en el capítulo XVI como un género de afinidad incierta en los microorganismos Gram positivos, no esporulados y de forma bacilar.

Cinco años después de su aislamiento por Murray, Webb y Swann, este microorganismo fué encontrado en enfermos que padecían cuadros infecciosos generalizados y síndromes meningoencefalíticos ; y a partir de entonces se han multiplicado los hallazgos de esta bacteria. En la actualidad se ha concretado que afecta a 43 especies de mamíferos incluyendo el hombre, y 22 especies de aves, peces, crustáceos, insectos, así como vegetales, suelo, lodo y aguas residuales. (5,24,39,41,61,71,122,132)

2.- Propiedades generales.-

Listeria monocytogenes presenta las siguientes propiedades anatomo fisiológicas, fisicoquímicas y biológicas :

a).- Propiedades anatomo-fisiológicas :

Morfología.- Listeria monocytogenes es un microorganismo bacilar corto, Gram positivo, que no produce esporas. La presencia de cápsula no ha podido demostrarse. (5,6,7,24,41,71,61,137,145,147)

Los cultivos jóvenes consisten fundamentalmente de formas cocoides que miden de 0,5 a 1.2 micras. En la observación microscópica de un frotis de Listeria monocytogenes, se observan organismos individuales, apareados, 6 en pequeñas cadenas, o bien cadenas cortas de 3 a 8 células. No han sido encontrados microorganismos de forma circular o formas involutivas pleomórficas. (5,24,41,61,145)

En cultivos incubados por 3 horas a 37°C, predominan las formas bacilares. En cultivos viejos de 3 a 5 días de incubación, aparecen frecuentemente formas filamentosas que miden de 6 a 20 micras, y en ocasiones se observan filamentos de tamaño mucho mayor (122). Existen fundamentalmente 2 tipos de colonias: lisas y rugosas, además de una forma intermedia. (24,61,122)

Los cultivos de forma lisa presentan, organismos bacilares de longitud corta, de 1 a 3 micras de largo y 0.5 micras de ancho; ligeramente puntiagudos en sus extremos, dispuestos en pares, pequeños paquetes o bien en cadenas cortas; y en ocasiones en forma de "V", predominando formas cocoides en cultivos jóvenes. La morfología de las colonias lisas en la fase activa de crecimiento, depende de la temperatura de incubación y composición del medio y no por la presencia o ausencia de oxígeno durante el cultivo.

Los cultivos de forma rugosa muestran formas bacilares más largas o filamentos entrelazados que se favorecen a una temperatura de 22°C, y que llegan a medir de 6 a 20 micras. Algunos filamentos presentan pequeñas segmentaciones en su interior, y no se rompen como usualmente sucede, a 37°C. El comportamiento de *Listeria* frente a la tinción de Gram no es uniforme; los cultivos jóvenes son, sin excepción Gram positivos, no importando el substrato ni las condiciones de cultivo que se usen. Después de 2 a 5 días de incubación, algunas cepas se de coloran por la acción de alcohol acetona; este comportamiento lo presentan muchas corinebacterias, por ejemplo *C. diphtheriae*. (24,61,69,132)

Listeria no muestra bandas transversales y no es ácido resistente. En Bacteriología se utiliza el método de Gram para tinciones de este microorganismo; para secciones de tejido es recomendado el método de Giemsa o de Leishman. La modificación de Jensen a la técnica de Claudius, es útil para la demostración de *Listeria* en preparaciones de tejido, usándose también para esto la tinción de la hematoxilina sin eosina, llamada de red elástica. (24,41,61,122,145)

Pared celular. - La pared celular de *Listeria monocytogenes* tiene sólo una pequeña resistencia a la desintegración mecánica. Es fuertemente dañada por agitación durante 4 horas con cuentas de vidrio; además, su pared celular es muy sensible a tripsina y nucleasas, particularmente ribonucleasas, más que otras bacterias Gram positivas. Con el uso de estos métodos, se obtienen preparaciones homogéneas de pared celular para estudios serológicos. (24,61,132)

La pared celular de *Listeria* contiene alrededor de 20% de hexosaz (glucosa y galactosa), 5% de hexosamino y 5% de proteínas, con alanina, ácido glutámico, ácido diaminopimélico, ácido aspártico y leucina. No contiene glicina ni serina, lo que la distingue de *Erysipelothrix*. (24,111,132)

Movilidad.- Listeria monocytogenes presenta movilidad gracias a flagelos peritricos. Algunos autores reportan flagelos polares monotricos; sin embargo, se observan generalmente 4 flagelos peritricos. Estas discrepancias fueron explicadas en base a pruebas de que los flagelos peritricos pueden encontrarse a bajas temperaturas, mostrando una movilidad óptima de 18 a 22°C; temperaturas de 37°C provocan la destrucción de los flagelos dando como resultado organismos inmóviles o bien, en ocasiones, organismos con un solo flagelo. (3, 5, 24, 61, 122, 132, 137, 145)

Estudios de electroscopía realizados por Seidel y Jung, Csontos y col, y por Hartwig y G. Bader (122), dan como resultado que la presencia de flagelos depende de las condiciones de cultivo. El número de flagelos observados por organismo, nunca excede de 4; se observa con mayor frecuencia un flagelo en forma de serpentín, que la típica forma espiral. Gracias a esta propiedad de movilidad, *Listeria* difiere de muchas otras bacterias, como *Corinobacterias* y de *Erysipelothrix*. (5, 24, 61, 122, 133, 144)

El tipo de movimiento es característico; frecuentemente comienza con rotación y movimientos rápidos que se incrementan con rotaciones exocéntricas rápidas antes que el organismo súbitamente se desplace en una dirección; estos movimientos de rotación pueden ser seguidos por periodos subsecuentes de reposo. (61, 122)

Un excelente procedimiento para demostrar la movilidad de *Listeria* consiste en el uso del método de Vahlne (122), el cual utiliza 0.2 a 0.4% de agar semi-sólido en tubos en forma de "U", incubados a 20°C; los organismos se inoculan en uno de los extremos del tubo y, en 1 a 2 días, aparecen en la superficie del otro extremo, de tal modo que el medio inicialmente claro, se va enturbiando progresivamente, lo que fácilmente se observa. La movilidad también puede ser vista microscópicamente en preparaciones de cultivos líquidos en gota pendiente. (24, 61, 122)

Requerimientos para su crecimiento.- Listeria monocytogenes no es

un microorganismo exigente, ya que puede ser cultivado en medios simples. Es aerobio y anaerobio. Su crecimiento se mejora notablemente por la adición de carbohidratos fermentables (glucosa) al medio, y en menor proporción suero y sangre. (5,7,28)

Se ha dicho además que son esenciales la presencia de biotina, riboflavina y tiamina (61); también son adecuados para su crecimiento cistina, triptofano, isoleucina, leucina, valina y otros aminoácidos, así como arginina, histidina y metionina que tienen un efecto estimulante en su crecimiento. (24,132)

Requiere de una temperatura de 20 a 37°C y la mayoría de cepas de *Listeria* se desarrollan mejor en presencia de CO₂ y una presión parcial de O₂. Crece bien a pH neutro o ligeramente alcalino. Listeria monocytogenes es uno de los pocos microorganismos patógenos para el hombre que puede crecer y formar colonias a temperaturas de 4°C. (24,61,132)

Estructura colonial. - En la superficie de los cultivos, la mayor parte de las cepas de *Listeria* muestran diferentes tipos de colonias; el aislamiento de cepas jóvenes, casi exclusivamente consiste de colonias lisas circulares que después de 3 días de incubación aparecen opacas y blanquizcas, con una superficie centelleante. Presentan consistencia butirosa y son fácilmente emulsificables en solución salina. Las colonias simples "S" en agar sangre, ocasionalmente alcanzan un diámetro de 6 milímetros cuando se incuban adecuadamente y se protegen de la desecación. Después de algunos días, la superficie inicialmente lisa, cambia; primero los bordes de la colonia se empiezan a elevar, el centro sufre una depresión y el nodo central se hace visible. Esta colonia lisa típica produce hemólisis parcial externa y total interna en agar sangre. (3,5,24,61,67,137)

Además de las colonias lisas "S", uno encuentra con cierta frecuencia colonias que presentan una débil hemólisis después de 2 a 3 días, y en contraste a

las "S" blanco opacas, aparecen gris y translúcidas. Las muestras de laboratorio a menudo sólo presentan este tipo de crecimiento, colonias que difieren de las "S" por un largo diámetro y una textura más pronunciada. Los bordes no son planos sino ligeramente ondulados, la depresión central y el nodo son más visibles. Este tipo de colonias se considera como una variante cultural de la forma "S" ; tienen tendencia a la aglutinación espontánea, son de consistencia butírea y su comportamiento en experimentos de aglutinación y absorción es similar a la forma "S". A estas colonias se les llama colonias de Barber o colonias intermedias "I". (122)

Listeria monocytogenes presenta también colonias de forma rugosa "R", que presentan hemólisis total, fácilmente emulsificables y que casi siempre producen aglutinación espontánea. Los cultivos en caldo crecen formando una película en la superficie y originan rápidamente un frágil sedimento. Es muy difícil obtener cultivos rugosos puros. Junto a las formas predominantes de crecimiento "S", "I" y "R", existe un número de variantes culturales que pueden resumirse como formas intermedias. (17,24,61,132,144)

Crecimiento en medios de cultivo.- Como se ha mencionado anteriormente, Listeria monocytogenes no es un microorganismo exigente y se puede cultivar en una gran variedad de medios de cultivo ; tomando en cuenta sus requerimientos de crecimiento como son el pH, temperatura adecuada, tensión de O₂, etc., puede crecer en :

Agar nutritivo.- A las 24 horas y 37°C, las colonias lisas presentan crecimiento moderado o pobre. Son circulares, convexas o amorfas, de 0.2 a 0.8 milímetros de diámetro ; superficie lisa que refleja la luz, bordes completos y algunas veces transparentes, amarillo grisáceas por reflejo de la luz, fácilmente emulsificables ; son colonias parecidas a gotas de rocío.

A las 48 horas y 37°C de temperatura, presenta colonias ligeramente alargadas, de 0.8 a 1.0 milímetros de diámetro, con tendencia a exhibir arrugas en los bordes. Las colonias viejas, son de un diámetro superior a 1.5 milímetros y tienen un centro granular ligeramente obscuro, con una periferia translúcida, y son colonias ligeramente ovaladas.

Las colonias rugosas a las 48 horas y a 37°C, son ligeramente más alargadas que las formas lisas, de 1.5 a 2.0 milímetros de diámetro, con superficie mate, centro ligeramente abombado, con finos cortes en los bordes. Después de 5 días, estas colonias pueden alcanzar un diámetro de 5 milímetros, centro obscuro y una extensión periférica finamente granular. (24,41,61,127)

Ager inclinado.- A las 24 horas y a 37°C, las colonias lisas son delgadas, levantadas y translúcidas, con crecimiento abundante en incubación adicional (48 horas). La forma rugosa es similar, pero muestra ligeras cortes en su extensión. (24, 61)

Gelatina.- Tanto las colonias lisas como las rugosas tienen un crecimiento filiforme y lento. No se ve licuefacción del medio y la superficie de crecimiento es angosta. (24,61)

Caldo nutritivo.- La forma lisa a las 24 horas y a 37°C presenta turbiedad sin crecimiento superficial. El crecimiento es pobre y se ve mejorado notablemente por la adición de 0.5 a 1% de glucosa. En este medio las formas lisas muestran una elevación dentro de las primeras 24 horas; después de algunos días, los microorganismos se fijan en el fondo, en flóculos.

La forma rugosa presenta poca o nula turbiedad, formando depósitos semejantes a hilos que difícilmente se desintegran; al adicionarse glucosa al medio dan turbiedad y forman una película delgada en la superficie, además de un depósito granu

lar. (24,44)

Agar sangre.- Las colonias lisas a las 24 horas y 37°C son convexas, circulares, ligeramente elevadas, de bordes regulares, de 0.7 a 1.2 milímetros de diámetro, blanco lechosas, rodeadas de una estrecha zona de hemólisis total. Las colonias rugosas son similares y presentan una mayor zona de hemólisis. (5,24,41,44,61,69)

Suero de Loeffler.- En 48 horas y a 37°C, Listeria monocytogenes presenta colonias delgadas y elevadas, semejantes a las colonias en agar nutritivo; no hay licuefacción del medio al menos por 3 semanas. (61)

Agar Mac Conkey.- A las 24 horas y 37°C, las colonias son circulares, convexas y coloreadas, de superficie lisa y bordes enteros. Raramente miden más de 0.5 milímetros de diámetro después de 3 días de incubación. A los 5 días no varían de tamaño y color, pero la superficie tiende a ser granular con cortes ligeramente irregulares en sus bordes. (24,61)

Agar papa.- En 48 horas y a 37°C, Listeria presenta colonias ligeramente elevadas de color blanco grisáceo y superficie finamente granular. (61)

Agar glucosa.- A las 48 horas y 37°C, aparecen colonias delgadas por todo el medio; puede haber una banda de crecimiento en el primer aislamiento, justamente bajo la superficie; las colonias pueden alcanzar un diámetro de 1 a 3 milímetros. (24,61)

Agar extracto de hígado de oveja.- En este medio crecen colonias circulares, lisas, transparentes y lechosas, ligeramente aplastadas. Cuando el medio es inclinado, el crecimiento es plano y translúcido. (24,61)

También crece Listeria en agar peptona, aunque su desarrollo es más delgado que en agar extracto de hígado (61). Puede confundirse con un difteroides, ya que es capaz de crecer en medio de Telurito de potasio; también se puede confundir

con un enterococo por su capacidad de crecer en agar bilis esculina (medio selectivo para enterococos). Crece bien en Infusión de cerebro corazón. (24,83,95,122)

No presenta crecimiento en agar citrato de Simmons, Endo, medio de Leifson y en medio de Wilson Blair. Crece bien y se multiplica en leche azul de bromo timol, después de 2 a 3 días de incubación a 37°C causa acidificación del medio sin coagularlo, y por esta reacción puede confundirse con un lactobacilo, aunque fácilmente se diferencia de una gran cantidad de microorganismos por su reacción de catalasa positiva. Tiene la capacidad de crecer en altas concentraciones de NaCl (hasta 16%) (61) y conservarse en este medio a una temperatura de 4°C hasta por 1 año; en este aspecto sólo es aventajado por los estafilococos. (24,61,122,132)

Ordinariamente no reduce la leche azul de metileno al 0.1%, sin embargo, la reducción de éste, tiene lugar después de que el colorante se adiciona a cultivos líquidos (caldo nutritivo) incubados por 24 horas. (24,61,122)

Presenta buen crecimiento en clara, y yema de huevo y en embriones de pollo (83). Los cultivos de tejido permiten buen desarrollo cuando se usa plasma, extractos de embrión de pollo o tejidos esplénicos. (24,61,83,95)

Hemólisis.- Como se ha mencionado, Listeria monocytogenes tiene la capacidad de lizar glóbulos rojos. Esto se ha demostrado ampliamente con cultivos aislados de material patológico y no se ha encontrado diferencia cuando se emplean eritrocitos de hombre, equinos, ovinos, bovinos o conejo. (3,5,24,41,44,61,66,83,95)

El grado de hemólisis es variable y existe una correlación definitiva entre hemólisis y tipo de crecimiento. La lisis se presenta en medios sólidos y líquidos; se ha encontrado que la capacidad de dar una hemólisis total, está ampliamente relacionada con la propiedad de dar crecimiento en yema de huevo, medio usado para la demostración de fosfolipasas (61). La lisis de los eritrocitos la efectúa una hemolisina filtro-

ble, que también se produce en substratos de sangre libre. No se conoce detalladamente su estructura química, antigénica y toxicidad. (3, 5, 24, 61, 122, 144)

Hemoaglutinación.- Se ha encontrado que suspensiones vivas de Listeria no aglutinan eritrocitos lavados de hombre (grupos A, AB, y O), ovejas, conejo y cuyes. (122)

Toxicidad.- No obstante su complejidad serológica y diferencias bioquímicas, todos los serotipos y biotipos de Listeria monocytogenes tienen la capacidad de provocar una monocitosis en el huésped. Esta característica se usa como prueba específica para determinar la infección por este microorganismo. (3, 5, 7, 24, 41, 44, 61, 69, 73, 82) El incremento en monocitos ocurre predominantemente en hombre y roedores, y raramente en animales grandes como ovejas y ganado vacuno.

Los cambios en las células sanguíneas muestran ciertas variaciones que están determinados por las propiedades de virulencia y de cultivo del agente causal; se ha demostrado que las formas lisas son más virulentas que las rugosas (24, 61, 83) Este incremento de los monocitos en humanos fué primeramente observado en Cambridge, en un rango de 420 a 6820 cél/mm³ en un infante, y de 230 a 15100 cél/mm³ en otro, siendo los valores normales de 200 a 900 cél/mm³. (122, 128, 144)

Generalmente la sangre de animales infectados es estéril, y sólo durante la fase final de padecimientos fatales puede Listeria ser encontrada fagocitada en sangre y en tejidos. (2, 3, 11, 13, 18, 24, 26, 32, 35, 41, 44)

Todas las interpretaciones del cuadro clínico presente, deben hacerse de manera adecuada, pues Erysipelothrix rhusiopathiae puede provocar monocitosis en animales de experimentación y debe tomarse en cuenta que no todos los animales de laboratorio son capaces de reaccionar con monocitosis a la infección por Listeria monocytogenes. (61, 69)

Stanley en 1949 (24,61), por extracción con cloroformo de células secas de *Listeria*, obtuvo un lípido que demostró ser el causante de la monocitosis, al que denominó MPA (agente productor de la monocitosis), hecho confirmado posteriormente por el Instituto Murray. (122)

No ha sido posible obtener puro el MPA, de ahí la dificultad para un análisis adecuado de esta substancia ; además que sólo se han podido extraer de 30 a 40 miligramos de MPA por cada gramo de células secas. (61, 122)

En reacciones de aglutinación, precipitación y fijación de complemento con suero anti *Listeria*, el MPA permanece inactivo ; sin embargo, si se conjuga con un adyuvante adecuado, se vuelve antigénico (61,111). Patocka y col. (111, 122), por desintegración química y mecánica de cepas virulentas de *Listeria monocytogenes*, aislaron un agente proteico, el cual purificaron usando metanol y sulfato de amonio y encontraron que esta substancia disminuye la LD 50 en ratones blancos y suponen que este agente es una de las causas del hasta ahora desconocido factor de virulencia o patogenicidad de *Listeria*. La LD 50 para ratones blancos es de 10^7 células por vía intraperitoneal, y de 10^8 células por vía subcutánea. (111, 122, 144)

El MPA es liberado de manera natural por la bacteria en el hígado de animales fatalmente infectados y el daño en este órgano, es paralelo a la cantidad de agente liberado ; además, *Listeria* produce una hemólisis, por lo que la posibilidad de la presencia de una toxina hasta ahora desconocida, no puede ser descartada.

(61) La dosis y ruta de inoculación son de gran importancia para producir la enfermedad experimental, siendo las mejores vías : la intravenosa, intraarterial, intracerebral e intraperitoneal.

La implantación de los microorganismos en sacos de colodión, colocados subcutáneamente, probó ser un excelente método para el estudio de la diseminación.

ción de Listeria monocytogenes en el organismo animal. (46,111,122,144)

b.- Propiedades fisicoquímicas.-

Influencia de la tensión de O_2 .- Listeria desarrolla mejor en una tensión reducida de O_2 . En condiciones estrictamente aerobias, sin adición de CO_2 , el crecimiento es escaso o nulo.

Parece ser que los cultivos primarios deben ser acompañados por una tensión reducida de O_2 , o por una disminución en el potencial de ácido re--
ducción, por ejemplo, es mejor sembrar Listeria en Tioglicolato de sodio que en condiciones de aerobiosis (14,61,69,145). De esto se excepta que Listeria monocyto--
genes es un organismo facultativo. (5,6,41,61,66,71,122,132,144)

Influencia de la temperatura.- La temperatura óptima de creci--
miento para Listeria es de 18 a 37°C, con un rápido aumento en el crecimiento entre los 30 a 37°C. (41,69,132,145)

Importante para trabajos de diagnóstico, es la propiedad de cre--
cer a bajas temperaturas, aunque lentamente como lo observó Gray y col. (5,41,
61,69,132,145) Hay cepas de Listeria capaces de crecer a temperaturas de 4°C,
además de que puede preservarse liofilizada. La temperatura máxima de crecimen--
to de este microorganismo es de 42 a 44°C. (5,61,122,132,137,144,145,147)

Influencia del pH.- Se encuentra abundante crecimiento de Liste--
ria a pH neutro, ligeramente alcalino o débilmente ácido, pero incrementando la
acidez se inhibe su desarrollo. En un medio con pH de 5.6, por ejemplo el de
caldo dextrosa, Listeria frecuentemente muere y los subcultivos de azúcar acidifi--
cado no se logran (24,122). La fermentación en caldo glucosado baja rápidamente
el pH, aproximadamente a 4.5, lo que provoca la muerte de la bacteria. (24,61)

Resistencia.- Listeria monocytogenes presenta una sorprendente

resistencia al calor y a la desecación, y se ha encontrado que puede sobrevivir a la pasteurización. (3, 5, 20, 24, 49, 59, 61, 71)

Bober (122) destruyó este microorganismo usando una temperatura de 55°C durante 60 minutos. Crece bien en telurito de potasio, pero no como regla ; puede desarrollar en medios que contengan concentraciones de hasta 16% de NaCl, a pH de 9.6, y a temperaturas de hasta 40°C. Resiste también concentraciones de bilis de hasta 40% ; crece bien en medios con 0.1% de nitrito de potasio, 0.05% de azida de sodio, 4.5% de tiocianato de potasio ; también a temperaturas hasta de 44°C ; presenta desarrollo en medios con 0.01% de cristal violeta, 0.01% de tionina, y 0.05% de iodoacetato de sodio. (24, 58, 61, 122, 144)

c.- Propiedades biológicas.-

Sensibilidad a antibióticos.- Listeria monocytogenes presenta resistencia, sensibilidad y sensibilidad intermedia o un rápido desarrollo de resistencia a una amplia variedad de antibióticos, como se indica en la tabla I. Además, la sensibilidad o resistencia de Listeria ante algún antibiótico se usa para una rápida diferenciación con respecto a otras bacterias ; por ejemplo, Listeria presenta gran sensibilidad a la Neomicina, mientras que Erysipelothrix es altamente resistente a este fármaco. La sensibilidad a la Penicilina es menor en Listeria que en los estafilococos y estreptococos, por lo que la penicilina en casos de listeriosis siempre se da en combinación con estreptomina, tetraciclina o gentamicina, obteniéndose excelentes resultados. (1, 3, 5, 7, 12, 13, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 24)

Prueba de Antón.- Esta prueba biológica es muy usada por su eficacia y sencillez para determinar la presencia de Listeria monocytogenes, consiste en :

1.- Suspender un cultivo de 18 a 24 horas de agar triptóna indi

nado, en aproximadamente 5 mililitros de agua destilada estéril.

2.- Instilar en el ojo de un conejo (saco conjuntival) de 1 a 3 gotas de dicha suspensión.

3.- En 48 a 72 horas aparece en el ojo del animal una intensa queratoconjuntivitis fácilmente evidenciable con el otro ojo que sirve de control; se presente marcado engrosamiento del párpado, hiperemia conjuntival y exudado purulento con células mononucleares, leucocitos y bacilos Gram positivos intra y extra celulares a la tinción de Gram.

4.- Se recupera el microorganismo Gram positivo causal, de la conjuntiva. La enfermedad cura espontáneamente en aproximadamente 20 días.

TABLA I

Comportamiento de <u>Listeria monocytogenes</u> frente a algunos antibióticos.		
Sensibilidad	Sensibilidad intermedia o rápido desarrollo de resistencia.	Resistencia
Ampicilina Aureomicina Cefalocina Cefaloridina Cloxacilina Colistina Eritromicina Gentamicina Lincamicina Neomicina Oleandomicina Oxitetraciclina Penicilina Tetraciclina	Estreptomicina Aureomicina Terramicina Penicilina	Sulfonamidas : Sulfadiazina Sulfatiazol Sulfamerazina Estreptomicina Gastricina Bacitracina Kanamicina Novobiocina Oxacidina Polimixina B
	(1,2,3,6,15,24,41,44,56,57,58,61,66,96,110,122,137,143,146,147)	

3.- Comportamiento bioquímico.-

Listeria monocytogenes presenta poca actividad bioquímica. Algunos carbohidratos son atacados y degradados con producción de ácido, pero no de gas, como se indica en la tabla II. Las propiedades bioquímicas de Listeria se reportan en la tabla III.

TABLA II

Carbohidratos fermentables por <u>Listeria monocytogenes</u> .		
Acidificación	Acidificación irregular	No acidifica
Glucosa Celobiosa Maltosa Lactosa Sacarosa Trihalosa Ramnosa* Selicina Esculina D-levulosa	Dextrina Xilosa Dulcitol Inulina Glicerol Sobitol Melicitosa*	Manitol Almidón Inositol Arabinosa Rafinosa Ramnosa * Melicitosa*
	* = algunas cepas	

(5, 24, 41, 44, 61, 122, 132, 137, 144, 145, 147)

TABLA III

Comportamiento bioquímico de Listeria monocytogenes.

Es aerobio y anaerobio facultativo.	Produce hemólisis.
Hidroliza la arginina y produce amonio.	Es catalasa positiva.
Propiedades proteolíticas no han sido bien demostradas.	
Beta-D-galactosidasa : positivo.	Movilidad : positivo (18 a 20°C)
Reacción de Voges Proskauer : positiva.	Fosfatasa alcalina : positiva.
Prueba de Antón : positiva	
Producción de indol : negativa.	Ureasa : negativa.
Producción de H ₂ S : negativa.	Gelatinasa : negativa
Reducción de Nitrosos : negativa.	Descarboxilasa : negativa.
Oxidasa : positiva o negativa.	Licuefacción del suero: negativa.
Producción de amonio a partir de triptona : negativo.	
Producción de arginina a partir de triptona : negativo.	
Crecimiento en Melonato : negativo.	
Reducción del telurito de potasio : positivo	

(5, 24, 41, 61, 122, 132, 137, 144, 145, 147)

4.- Estructura antigénica.-

Los primeros estudios realizados sobre la estructura antigénica de Listeria datan de mediados de los 30's ; en ellos se encontró que este microorganismo posee una estructura antigénica compleja. (61,122)

Julianelle y Pons (122) propusieron que los microorganismos fueran divididos en 2 grupos serológicos : uno que comprendía a las cepas aisladas de roedores y otro que agrupaba los cultivos obtenidos de ruminantes, concluyendo que el tipo serológico se relacionaba directamente con el origen de la cepa.

De gran importancia fué el establecimiento que, cepas de Listeria aisladas de material humano no pertenecan a un grupo serológico en especial, ya que todos estos cultivos pueden ser clasificados en cualquiera de los 2 grupos serológicos anteriormente citados. (6,61,122)

Como se ha mencionado, Listeria monocytogenes posee una estructura antigénica compleja ; el género Listeria ha sido dividido básicamente en 4 tipos serológicos : los tipos 1, 3 y 4 son diferenciados por sus antígenos somáticos (Ag. O) y el tipo 2 por la presencia de un antígeno flagelar (Ag. H) diferente. Los antígenos flagelares son termolábiles, mientras que los somáticos son termoestables. (4, 5, 6, 41, 51, 61, 100, 105, 137)

La estructura antigénica de Listeria monocytogenes puede ser expresada como sigue :

Tipo	Ag. H	Ag. O
1	AB	I, II (II)
2	BD	I, II (II)
3	AB	II, IV (II)
4	ABC	V (III)

Además, Seeliger (122, 123) divide el tipo 4 en 2 subgrupos, a los que designa 4a y 4b, mientras que Donker y Voet (6, 122, 123) subdividen el tipo 4 en los subtipos 4a, 4b, 4c y 4d.

Los tipos 2 y 3 son raros, en tanto que el tipo 4 comprende aproximadamente 2/3 de los cultivos aislados en EUA y Europa desde 1960 (51, 61, 137). Los serotipos no han sido relacionados con las especies huésped o con la enfermedad; en la actualidad se reconocen 4 tipos antigénicos y 11 serotipos, muchos de ellos subdivididos, como: 1a, b, c; 3a, b, c; 4a, b, c, d, e, ab. (4, 6, 15, 51, 61)

Iwanow en 1957 (85, 86, 100) reportó el aislamiento de una cepa de *Listeria* asociada con aborto en ovinos que difiere en las reacciones bioquímicas descritas para otras cepas y también presenta diferencias serológicas con los 4 tipos principales, y la designó como "serotipo 5", posteriormente fue aislada e identificada en Escocia en 1969 por Mathieson y Wray (86, 100), en Australia en 1972 por Broadbent (100) y en Nueva Zelanda por Hunter en 1973 (85, 86, 100). En el serotipo 5, se observa una pronunciada hemólisis total en agar sangre de oveja al 5%, y no produce ácido de trihalosa, salicina, xilosa, dextrina y maltosa. (5, 85, 86, 100)

Listeria monocytogenes presenta una marcada tendencia a autoaglutinarse cuando se realizan reacciones de aglutinación y de reacciones cruzadas con muchas bacterias Gram positivas, por lo cual el diagnóstico serológico debe ser cuidadosamente interpretado. Estas reacciones cruzadas, especialmente con varios grupos de estreptococos incluyendo enterococos y estafilococos, son debidas en parte a que *Listeria* contiene el llamado antígeno de Rantz, el cual tiene una composición química indeterminada y es común en muchas bacterias Gram positivas.

Por ello, se está de acuerdo que Listeria monocytogenes puede ser determinado por una prueba serológica, siempre que el suero sea primeramente absorbido en S.aureus y posteriormente en ~~enterococos~~ y en B.subtilis ; además de que el resultado debe ser confirmado por técnicas bacteriológicas. (5, 15, 61, 122, 123, 144, 147)

5.- Especies de *Listeria*.-

Aunque por mucho tiempo sólo se conoció una especie de *Listeria* : *Listeria monocytogenes*, en la 8a. edición del Manual de Bergey algunos autores (5,24,144) reportan otras especies como son : *Listeria denitrificans*, *Listeria grayi* y *Listeria murrayi*.

Listeria denitrificans es de forma bacilar, pequeña y corta, de extremos redondeados, y que frecuentemente aparece formando pequeñas cadenas. En las colonias lisas predominan las formas cocoides, mientras que en las rugosas son las formas bacilares las que se prodigan. Cultivos en agar nutritivo muestran que las colonias lisas son de color gris y convexas, mientras que las colonias rugosas presentan bordes irregulares con una depresión central ; al igual que *Listeria monocytogenes*, no forme esporas.

Es de crecimiento aerobio y en un cultivo de agar semisólido, su zona de máximo crecimiento se presenta bajo la superficie. Da positiva la prueba del Rojo de Metilo, reduce los Nitratos, presenta movilidad a 22 y 37°C ; da negativa a la prueba de Antón y la reacción de Voges Proskauer, no produce H₂S. Es diferente serológicamente a las otras formas de *Listeria* y a *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Su contenido de G+C del DNA es de 56 moles % ; su hábitat natural se desconoce y es patógena para ratones blancos cuando se inocula intraperitonealmente. Ha sido aislado de carne de res. (24,144)

Listeria grayi.- Sus formas cocoides son pequeñas y cortas, y no forman esporas ni ácido. La forma bacilar presenta extremos redondeados y ocasionalmente aparecen en empalizada, en formas diploides o en cadenas cortas ; presenta movilidad por 4 flagelos peritricos a 20 y 25°C, y por un flagelo polar a 37°C.

En agar nutritivo sus colonias son pequeñas (0.75 milímetros de

diámetro), translúcidas y grisáceas ; es de crecimiento aerobio ; no produce pigmentación en incubaciones prolongadas. Cultivos en agar semisólido presentan su zona de máximo crecimiento bajo la superficie. Puede producir pequeñas cantidades de H_2S en medios adecuados, demostrable con papel de acetato de plomo (24) ; no reduce los Nitratos ; da negativa la prueba de la oxidasa ; tolera un 6% de NaCl y crece en pH de 5 a 9, pero no de 9.6.

Se relaciona serológicamente con Listeria monocytogenes en sus antígenos somáticos, pero difiere en los flagelares. Generalmente no es patógena a ratones blancos cuando se inocula intraperitonealmente, ni cuando se hace por vía intravenosa en conejos preñados ; da negativa la prueba de Antón. Se desconoce su hábitat natural y fue aislada por vez primera de heces de chinchilla. (5,24, 43,144)

Listeria murrayi.- Sus formas bacilares son de 0.6 a 0.8 micras de ancho, y de 0.7 a 2.5 micras de largo, con extremos redondeados, y aparecen individuales y ocasionalmente apareados ; no presentan gránulos cromáticos. Son microorganismos móviles a 20 y 25°C por 3 o 4 flagelos peritricos, e inmóviles a 37°C. Acusan un crecimiento óptimo en agar triptosa sangre con 1 % de glucosa, dando colonias redondas y lisas de 1 a 1.5 milímetros de diámetro en 24 horas y 37°C de temperatura ; por reflejo de la luz presentan colonias de color gris con matices azules. Tienen pigmentación amarilla después de una incubación a 20-25°C por 48 a 72 horas en agar triptosa sin glucosa. En BHI presentan marcado crecimiento, con acumulación de un sedimento mucoso ; crecen pobremente en caldo nutritivo y manifiestan poco sedimento mucoso.

Gelatina, suero y huevo no son atacados por este microorganismo ; todos sus cultivos dan positiva la prueba de la catalasa ; producción de indol, ne-

gativa ; positiva la reacción de Voges Proskauer y la reducción de Nitratos. Sus cultivos son facultativos y presentan escaso crecimiento en presencia de CO_2 ; su temperatura óptima de crecimiento es 37°C , aunque también crece a 4 y 44°C . Da negativa la prueba de Antón ; no es patógena cuando se inoculara intraperitonealmente en conejos ; es serológicamente distinta a Listeria monocytogenes y a Listeria denitrificans, y semejante en algunos antígenos somáticos y flagelares a Listeria murrayi. Su hábitat natural se desconoce, aunque se ha sugerido pueda ser el suelo y algunos vegetales. Fue aislada por vez primera de hojas de maíz. (5,24)

Analizando esta clasificación, Listeria grayi y Listeria murrayi son muy semejantes y parecen representar una variedad de Listeria monocytogenes, mientras que la inclusión de Listeria denitrificans en este género es muy dudoso.

En la tabla IV se reporta la acción de las diferentes especies de Listeria sobre algunos azúcares, incluyendo Listeria monocytogenes.

TABLA IV

Producción de ácido a partir de carbohidratos por especies del género <i>Listeria</i> .				
Carbohidrato	<i>L. monocytogenes</i>	<i>L. denitrificans</i>	<i>L. grayi</i>	<i>L. murrayi</i>
L-arabinosa	-b	+	-	-
D-galactosa	d	+	+	(+)
Glucogeno	-	+	-	-
Lactosa	(d)	+	+	+
Manitol	-	-	+	+
Melicitosa	d	-	-	-
Ramnosa	d	-	-	d
Melbiosa	-	(+)	-	-
Sacarosa	(d)	+	-	-
Xilosa	-	+	-	-

Todas las especies en 24 e 48 horas producen ácido pero no gas de amigdalina, esculina, celobiosa, dextrina, fructosa, glucosa, maltosa, ramnosa, salicina, almidón y triholosa.

No produce ácido en 21 días a partir de alonitol, dulcitol y rafinosa.

b = producción de ácido en 24 e 48 horas. (90% o más cepas)

- = no produce ácido en 21 días. (90% o más cepas)

d = algunas cepas positivas y otras negativas.

(+) = producen ácido lentamente. (3 e 7 días)

(d) = algunas cepas producen ácido lentamente (3 e 7 días), otras cepas no producen ácido.

(5,24,43,144)

C.- Listeriosis en Humanos.-

1.- Incidencia y distribución.-

La listeriosis es una enfermedad que se encuentra ampliamente distribuida en el mundo, pues ha sido reportada en todos los continentes, excepto en la Antártida y zonas del círculo Ártico. Dicha enfermedad puede ser distinguida de otras zoonosis por el hecho de que la sintomatología en hombre y animales no muestra diferencias fundamentales. (14, 17, 24, 44, 47, 61, 122, 123, 125, 147)

La listeriosis humana fue primeramente reportada y el agente aislado en 1929, y considerada como una rara enfermedad en los siguientes 25 años (14, 103). Sin embargo, de 1929 a 1973 en EUA su presencia fue mayor que la de la leptospirosis, psittacosis, poliomielitis y botulismo (14); además, ha sido reportada en los últimos años en Europa por muchos investigadores. (27, 30, 47, 51, 88)

Un factor para que esta enfermedad fuese considerada con mayor importancia, fue la sugerencia hecha por Seeliger en 1952 y confirmada posteriormente por muchos investigadores, de que muchos casos de la hasta entonces llamada "granulomatosis infantileptica" podían deberse a Listeria monocytogenes. Actualmente, autoridades de sanidad pública internacional reconocen a la listeriosis como una amenaza potencial que se presenta con relativa frecuencia como un factor de complicación posterior a un desorden primario. (11, 12, 14, 18, 61, 71)

La transmisión de animales a hombre definitivamente ocurre; personas en contacto directo o indirecto con animales o sus productos, son más viables de ser infectadas (14, 17, 18, 20, 24, 41, 49, 61, 94). Sin embargo, se ha visto que muchos casos ocurren en residentes urbanos que tienen poco o ningún contacto con animales y sus productos y ha sido demostrada una extensa distribución de Listeria en animales, vegetales, agua, suelo, etc, como se mencionó anteriormente, lo que probablemente exp:

ca la transmisión de la enfermedad.

Aparentemente no existe predilección de edad y sexo para este padecimiento, pues ha sido reportado en ancianos y recién nacidos, aunque existe una alta susceptibilidad durante el embarazo (5,6,10,14,15,16,22,24,25). Se considera, además, a Listeria monocytogenes un microorganismo de naturaleza "oportunista", pues se reporta con mayor frecuencia en individuos con enfermedades debilitantes, como desnutrición, cirrosis, diabetes, cáncer, estados de deficiencia inmune, leucemia, enfermedad de Hodgkin, alcoholismo, etc., en individuos con tratamiento a base de corticosteroides o radioterapia; en trasplantes; en asociación con infecciones bacterianas como tuberculosis y tifoidea; asociada a algunas micosis y en individuos que aún no alcanzan un óptimo desarrollo del sistema inmune, como el recién nacido. La tasa de mortalidad en pacientes no tratados puede ser hasta un 70%, sobre todo en recién nacidos y personas de edad avanzada (14,41,61,102,125,147).

2.- Características clínicas.-

La listeriosis es una enfermedad que raramente se diagnostica por tener una clínica poco orientadora y por ser difícil su hallazgo bacteriológico. (5, 17,61,122)

Algunos casos son benignos y en ocasiones inaparentes, mientras que otros pueden presentar síntomas sugestivos de una pielonefritis. La puerta de entrada en el organismo humano se desconoce y se ha sugerido pueda ser por vía gastrointestinal o nasofaríngea, por contacto con animales infectados, o bien por contacto con portadores sanos. (41,61,147)

En el hombre, la listeriosis se manifiesta de muy diferentes formas (Tabla V), siendo las más comunes la meningoencefalitis o meningitis con estrecha semejanza a otras formas de meningitis purulenta, la listeriosis en el recién nacido y la listeriosis durante el embarazo (3,4,5,6,7,10,13,14,15,17,21). En los infantes causa una gran variedad de síntomas, como son : anoxia, vómito, diarrea, letargo, cianosis, convulsiones, insuficiencia respiratoria, ictericia, petequias, opnea, etc. (1,2,3,4,5,6,7,10,17,21)

Así, se acuerdo al curso clínico presente, se han reconocido las siguientes formas de la enfermedad :

- a).- Aguda o hiperaguda
- b).- Sub aguda
- c).- Crónica
- d).- Abortiva

Seeliger (122) distingue 9 formas clínicas de infección listérica en el hombre, y aproximadamente el 75% de los casos se presentan en el período neonatal como son la septicemia o la meningitis. Las formas clínicas de la listerio

sis, según Seeliger son :

- a).- Forma septicémica con anginas y mononucleosis.
- b).- Forma óculo glandular.
- c).- Forma cérico glandular.
- d).- Listeriosis del Sistema Nervioso Central.
- e).- Granulomatosis séptica y forma tifoide-neumónica.
- f).- Listeriosis durante el embarazo.
- h).- Listeriosis cutáneas.
- i).- Otras formas clínicas.

Listeriosis del Sistema Nervioso Central. - Listeria monocytogenes afecta meninges, cerebro y médula espinal ; esto generalmente ocurre como consecuencia de un proceso generalizado, aunque frecuentemente la infección primaria permanece obscura.

Estudios histopatológicos demuestran claramente la ruta hematógica de diseminación en muchos casos, pero también puede ser un proceso linfático originado en abscesos localizados en nariz, ojos, oído medio o garganta. Las manifestaciones clínicas de la listeriosis del Sistema Nervioso Central son : meningitis, meningoencefalitis, y ocasionalmente abscesos en cerebro, pudiendo presentarse formas mezcladas y localizadas (2,5,13,14,17,18,24,26,27,36,41,44,49,53,61)

Meningitis y meningoencefalitis. - Clínicamente la meningitis listérica no puede ser diferenciada de otras formas, y generalmente es posterior a un desorden primario que disminuye las defensas del huésped ; no se conoce la ruta de infección. El diagnóstico etiológico solo puede hacerse en base a determinaciones bacteriológicas. La sintomatología clínica, sobre todo en recién nacidos y lactantes al inicio de la enfermedad, es completamente desorientadora ; en los adultos,

la enfermedad se inicia con un proceso semejante a una "gripe", seguido por dolor de cabeza y piernas, pirexia, rigidez de la garganta, náusea, vómito y fotofobia. Además, los pacientes presentan somnolencia con estados intermitentes de delirio y convulsiones, y finalmente cuando no son debidamente atendidos, mueren en coma. El rango de mortalidad en casos no tratados es muy alto (hasta un 70%); otros casos no son tan agudos o pueden ser relativamente leves.

Si el cerebro es afectado, predominan los siguientes síntomas: vértigo, náuseas, disturbios visuales, cefalea, desorientación, disminución de la conciencia, temblor, convulsiones, somnolencia, etc, también se ha observado ptosis, miosis y rigidez pupilar. Todo lo anterior indica la amplia sintomatología que puede presentarse, pero también puede aparecer sólo un síntoma.

Exámenes hematológicos revelan una acelerada sedimentación sanguínea y una leucocitosis por granulocitosis predominante. Ocasionalmente en el estado temprano de la enfermedad puede encontrarse una monocitosis que desaparece al avanzar el padecimiento, manifestándose una linfocitosis.

El fluido espinal presenta cambios patológicos como presión elevada, las reacciones proteícas son fuertemente positivas semejantes a una meningitis tuberculosa, los valores de azúcar disminuyen a menos de 45% de lo normal aunque ocasionalmente pueden ser normales. El fluido espinal aparece turbio o purulento debido al incremento de linfocitos polimorfonucleares, pero también puede estar claro. El conteo de células blancas se encuentra entre 150 y 3000 células/mm³, a excepción de fluidos purulentos. En el frotis diferencial pueden prevalecer neutrófilos - hasta en un 90%, de acuerdo a Seeliger (122), estas células en fluido espinal es uno de los criterios más importantes en meningitis listérica. Los síntomas clínicos y los cambios en el fluido espinal son extremadamente semejantes en meningitis listé-

TABLA V

Manifestaciones clínicas de Listeriosis humanas.	
Meningoencefalitis :	común en neonatos y mayores de 40 años.
Septicemia durante el embarazo :	semejante a una "gripe", con terminación no viable o prematura del embarazo.
Septicemia en período perinatal.	
Infección semejante a una mononucleosis.	
Septicemia en adultos.	
Pneumonia.	
Endocarditis.	
Aneurisma aórtico (bacteriano).	
Abscesos localizados externa o internamente.	
Lesiones cutáneas, papulares o pustulares.	
Conjuntivitis.	
Uretritis.	
Aborto habitual.	(Gray M.L., Killinger A.H. Bacterial Rev. 30 : 309, 1969)

rica y tuberculosa.

Encefalitis.- Es una rara forma de infección listérica, siendo los primeros síntomas dolor de cabeza y espalda, y vómito. Pueden presentarse también manifestaciones astenales como conjuntivitis o rinitis que insinúan la posible puerta de entrada. La forma maligna de encefalitis listérica es de pronóstico grave.

Los pacientes afectados por una neurolisteriosis es posible que presenten alteraciones psicóticas con estados febriles intermitentes, convulsiones ocasionales, insomnio, inquietud, agresividad, anhelo de destrucción e inclusive pue

de presentarse un cambio de personalidad. En casos de encefalitis crónica con altos títulos de Listeria, se ha observado un incremento en el tono muscular y a veces síntomas semejantes a la enfermedad de Little.

Secuela post infecciosa.- Cuando la enfermedad es detectada tempranamente, su pronóstico es excelente, no dejando secuelas neurológicas (61); cuando su diagnóstico es tardío, aunque cure de la listeriosis, ésta puede ser seguida por daños permanentes como hidrocefalia, ptosis o estrabismo, visión deteriorada, etc, en infantes; en adultos puede causar disturbios en el lenguaje, dificultad en el caminar, fallas en la memoria, parálisis y movimientos parkinsonianos (2,5,14,17,18,24,30,34,36,37,39).

Listeriosis del recién nacido.- Una forma poco común pero muy grave de la listeriosis es la llamada septicemia perinatal listérica, antes conocida como "granulomatosis infantil séptica", resultado de un grave grado de infección uterina de la madre, estrechamente asociado con septicemia, pero con pocos síntomas o ausencia de ellos; la listeriosis perinatal es la forma más común de infección listérica en Europa (61). Se caracteriza por la presencia de numerosos focos de necrosis por todo el cuerpo, especialmente en hígado y meninges, y el meconio generalmente se encuentra con un gran número de microorganismos.

Desde la descripción de la listeriosis neonatal hecha por Reis y col. (39), se han aceptado dos formas de manifestación clínica: una forma séptica de aparición precoz y otra meningítica de aparición tardía. Estudios realizados muestran que está involucrada la placenta en algunos casos de listeriosis perinatal (137), sugiriendo una ruta transplacentaria con contaminación intrasterina a partir de lesiones genitales maternas.

También se sugiere que los microorganismos invaden el fluido ce-

niótico a partir de un sitio de contagio en cérvix, ya que el microorganismo se ha aislado tanto de éste lugar como de vagina en casos reconocidos (15). Es posible que el fluido amniótico pueda ser contaminado a través de una infección fetal urinaria que va seguida de una septicemia fetal.

La infección neonatal puede manifestarse al nacimiento con signos de prematuridad, sepsis, bronconeumonía debida a la aspiración de fluido amniótico contaminado, esplenomegalia, trombocitopenia y meningitis con alto índice de mortalidad; también puede presentarse, aunque raramente, rinitis, conjuntivitis y lesiones de la piel que pueden ser papulares, vesiculares, pustulares y rara vez purpúricas (3,4,14,15,17); Listeria monocytogenes representa aproximadamente el 16% de las causas confirmadas de meningitis neonatal bacteriana (138).

Así pues, la granulomatosis generalizada en humanos se caracteriza por la aparición de granulomas miliares focales llamados "listeriomas"; el curso clínico depende del sitio, número y localización de los listeriomas.

La acumulación de evidencia indica que, además de eritroblastosis, sífilis y toxoplasmosis, la listeriosis es una de las causas más importantes de daño fetal y muerte neonatal (61,137,147). La infección del feto puede no ser reconocida por investigación clínica, excepto en daños severos e irreparables, los cuales se manifiestan por cese de los movimientos intrauterinos, de los latidos cardíacos, y regularmente estos signos indican el aborto o parto prematuro. La causa de la infección se desconoce.

En infantes con pocas semanas de edad, la enfermedad frecuentemente comienza con síntomas de "gripe", como tos y bronconeumonía. No debe omitirse la inspección de la faringe en recién nacidos cuando se sospeche de listeriosis, ya que los listeriomas generalmente están presentes en la pared posterior (122).

Excepto por la taquicardia, el corazón no presenta anomalía. El hematograma revela una leucocitosis más o menos pronunciada, aparición de células rojas y blancas inmaduras, y ocasionalmente puede observarse una monocitosis.

Los datos traumáticos y hemorragias profusas deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial, ya que estas pueden enmascarar a la meningitis listérica, aunque la sífilis neonatal puede tomar un curso similar. Los datos anatómicos patológicos son muy característicos por la presencia de listeromas en muchos órganos; en estados tempranos de la infección, los cambios notables pueden ser inaparentes.

Listeriosis durante el embarazo.- Se cuenta con suficiente información del curso clínico de la listeriosis durante el embarazo; pocos días o semanas antes del parto o aborto, la madre presenta un agudo cuadro febril con escalos fríos y dolor de cabeza, que puede acompañarse de diarrea, además de pielitis y orina incolora. Las determinaciones hematológicas son generalmente normales, con excepción de una ocasional leucocitosis con un incremento en granulocitos y monocitos. La detención de la infección listérica materna durante el embarazo toma un curso semejante a una "gripe" generalizada con agudo cuadro febril, sin síntomas indicativos de una afección del útero o de su contenido (23,61,71,73,78,93,97,102,103,112,130,133).

Puede ocurrir infección generalizada durante la gestación. Algunos casos son benignos y pasan inadvertidos; en otros hay fiebre sugestiva de una pielonefritis (56,61,70,122). Generalmente el parto es normal, pero cuando la metritis es severa, puede haber aborto o nacer un niño sano que a los pocos días o semanas del parto presenta meningitis. Listeria monocytogenes ha sido comúnmente aislada de cervix y vagina de casos reconocidos. La madre siempre se recupera (6,

24, 57, 61, 93, 103, 124, 137, 147). El intervalo entre la infección materna y la manifestación en el feto se desconoce ; como regla, este intervalo es relativamente largo en infecciones transplacentarias.

Numerosos estudios han demostrado la gran afinidad de Listeria monocytogenes por el útero grávido, o por su contenido (6, 10, 22, 25, 26, 61). La suposición de una transmisión intrauterina, transplacental o intravaginal de Listeria hacia el feto o al neonato, requiere de una infección previa al embarazo. El diagnóstico temprano de la enfermedad durante este período, es un factor decisivo para la prevención, ya que la infección materna puede tomar un curso subclínico insuspectado y sólo manifestarse en el feto o en el neonato. Cuando diagnóstico y tratamiento se hacen tempranamente, se puede esperar un buen resultado en la madre (que prosiga el embarazo), y en el niño (niño sano). (56, 93)

Otras formas de infección listérica.- Se tiene información de otros desórdenes causados por Listeria monocytogenes, como son :

Forma septicémica con angina y mononucleosis (amigdalitis).-

Listeria monocytogenes puede producir un cuadro clínico idéntico a la mononucleosis infecciosa y sólo distinguible por el aislamiento del agente etiológico y ausencia de anticuerpos heterófilos. Son muchos los reportes en que se culpa a este microorganismo como el causante de la monocitosis o mononucleosis (5, 12, 14, 17, 18, 20, 21, 24, 27).

Los pacientes en todos los casos presentan un severo cuadro de amigdalitis, partiendo de un cuadro de abscesos peritonsilares con la presencia de membranas blanco grisáceas, inflamación glandular, fiebre (38 a 39°C) y principalmente de una leucocitosis acompañada de una monocitosis. Durante esta enfermedad, proteínas, fracciones de lipopolisacáridos o fracciones lipídicas de Listeria son co-

paces de aglutinar eritrocitos de oveja (Reacción de Paul Bunnell), o de estimular la producción de anticuerpos heterófilos (52).

La fiebre glandular es sinónimo de mononucleosis infecciosa (61) y fué primeramente descrita por Pfeiffer, y posteriormente en 1920, Sprunt y Evans sugirieron el nombre de mononucleosis infecciosa (61). Además de los síntomas anteriormente descritos, pueden observarse dolores abdominales agudos, conjuntivitis folicular, ictericia y un salpullido semejante a rubeola. Muchos investigadores hacen responsable de esta infección a Listeria monocytogenes, aunque otros han fallado al tratar de encontrar una relación entre el microorganismo y la fiebre glandular. Así, se acepta que ésta puede ser de dos tipos diferentes : la más común, causada por un virus que tiene predilección por tejido linfático, y otra menos frecuente originada por Listeria. El pronóstico de esta forma de infección listérica es bueno y con un tratamiento adecuado la cura se logra en 3 a 4 semanas, no así la convalecencia que puede requerir meses (41,61).

Forma óculo glandular.— Es común en el curso de una mononucleosis listérica o de otras formas de infección una conjuntivitis purulenta que debe ser diferenciada de una inflamación aguda o subaguda localizada en la conjuntiva. También se reporta en ocasiones como agente causal de una endoftalmitis con hipopión (1,8,9,125) ; algunos casos dan fiebre de hasta 40°C y una linfocitosis de más del 70% (normal 30%) ; el período de incubación es de 3 a 45 días y la enfermedad puede durar de 1 a 3 meses (121,122,128).

Forma cérico glandular.— Esta forma de infección listérica se caracteriza por una afección localizada en los nódulos linfáticos del cuello y submandibulares. Su posible relación con la forma angino séptica se desconoce. En algunos casos, las glándulas afectadas sufren licuefacción purulenta con subsecuente

fistulación y descarga de pus ; ésto sólo ha sido observado en pacientes de edad avanzada (122,141).

Forma granulomatosa séptica y tifoide neumónica (septicemia listérica).- La listeriosis generalizada en el hombre frecuentemente toma un curso séptico con manifestaciones orgánicas variables. Si predominan altas temperaturas y no hay presencia de mononucleosis, la enfermedad toma un curso tifoidal que raramente es reconocido. Durante el curso tifoidal de la enfermedad, predominan las efecciones neumónicas (61,73,122).

También se ha reportado a Listeria monocytogenes como el agente causal de endocarditis bacterianas agudas (11,12,34,44,119,120,122) ; de afecciones respiratorias (30,108) ; ventriculitis (75) ; aneurisma aórtico (61) ; uretritis (61) y como un factor de complicación de linfoma (61), enfermedades linfoproliferativas (103), coagulación intravascular (115), leucemia (125), trasplantes (29,41,121,135), artritis (109) ; y asociada a enfermedades bacterianas como tifoideas y tuberculosis, y a algunas micosis (125), etc.

3.- Patología.-

El cuadro patológico de las formas granulomatosas ha sido conocido por mucho tiempo con diferentes términos : "pseudo tuberculosis del recién nacido", "septicemia argirofílica", "neurosis miliar del hígado", etc. (122)

Anatomo patología.- La listeriosis humana se caracteriza por la formación de granulomas miliares y necrosis focal en los tejidos afectados, o por una franca supuración. El término "listerioma" se usa para nombrar el granuloma listérico, que como se ha mencionado, es la lesión morfológica típica de la enfermedad. Los cambios patológicos observados en infecciones naturales y experimentales en animales, son en muchos casos idénticos a los cambios anatómicos.

El sitio de las lesiones, así como el número y tamaño, varía de caso a caso y depende de la vía de infección, de la cantidad de microorganismos, de la virulencia de ellos y de la edad y sexo del paciente. En recién nacidos e infantes, la enfermedad se caracteriza por una participación diseminada en numerosos órganos, en las que pueden observarse nódulos del tamaño de la cabeza de un alfiler o mucho mayores. Regulamente es importante una involucración masiva del hígado, y como en la tuberculosis miliar, el órgano presenta nódulos amarillo grisáceos. Cambios análogos presentan bazo, adrenales, pulmones, esófago, pared posterior faríngea y amígdalas. En ocasiones se encuentra una extensa bronconeumonía con micronecrosis diseminada en la pared alveolar ; además se observa otitis media purulenta y necrosis en riñones ; se pueden encontrar listeriomias en nódulos linfáticos, timo, médula ósea, corazón y huesos ; el tracto intestinal participa en grado variable : colon y recto son poco afectados, estómago y duodeno se observan generalmente limpios. La diseminación miliar es más pronunciada en leptomeninges. Se pueden encontrar listeriomias cutáneos en espalda y región lumbar, y con menos

frecuencia en las extremidades, estos listeriomias cutáneos son pápulas grisáceas, elevadas y que varían a color rojo.

Sobre los pocos casos de listeriosis en adultos estudiados por los patólogos, se han observado cambios similares en algunos casos y distintos en otros; en ocasiones se han notado úlceras en amígdalas, tabique nasal y cavidad oral. En encefalitis listérica las lesiones notables pueden estar ausentes, el peso del cerebro listérico está generalmente aumentado debido a la cantidad anormal de sangre y líquido cefalorraquídeo, aunque en casos de encefalomielitis se encuentran frecuentemente nódulos miliares y submiliares en leptomeninges.

La inflamación supurativa es la segunda forma de reacción tisular en la listeriosis, y predominantemente se encuentra en meninges, conjuntiva, contenido epitelial del oído medio y fosas nasales. En meninges, los espacios sub-aracnoideos se encuentran hinchados con un espeso exudado purulento.

Histopatología.- Los cambios histológicos observados en listeriosis humana no muestran diferencias fundamentales con la reacción a la enfermedad observada en los animales. La estructura de los listeriomias es prácticamente idéntica en hombre y animales.

En la listeriosis del recién nacido, la placenta presenta inflamación de los espacios intervelllosos, pueden presentarse lesiones epiteliales reactivas y necrosis circunscritas en el corion; una pared de células fagocíticas del tipo histiocito indican una aparente buena defensa de este sitio. La porción libre de la membrana amniótica muestra inflamación leucocítica de densidad variable y en ocasiones solo pequeños listeriomias. La misma decidua aparece moderadamente rota y rica en fibrina, se encuentra a menudo necrosis vascular en la porción del cordón umbilical cerca de la placenta, e infiltrados de células inflamatorias en torno a

las venas umbilicales ; esas infiltraciones celulares pueden extenderse hasta el interior de las capas subamnióticas.

En listeriosis del Sistema Nervioso Central, los cambios tisulares se caracterizan por la formación de listeriomias; se ve un cuadro característico en encefalitis listérica que consiste en necrosis del tejido cerebral con desprendimiento del tefículo y una infiltración de leucocitos y linfocitos con formación de abscesos y necrosis licuefactiva en las partes centrales de los listeriomias. La cantidad de lesiones corresponde estrechamente a la vascularización de las respectivas regiones cerebrales. (10, 11, 12, 18, 26, 40, 45, 54, 61, 73, 78, 81, 84, 88, 91, 102, 107, 114, 115, 119, 121, 122, 125, 126, 130, 142)

Patogénesis.- La patogénesis de la listeriosis en recién nacidos e infantes ha sido ampliamente estudiada y puede ser reconstruida de los cambios histopatológicos. Reiss, Potel y Krebs (122) han elaborado el siguiente esquema de la ruta de infección y desarrollo de los microorganismos en el huésped :

Infección de la madre.

Infección transplacental del feto .

Septicemia fetal, vía vena umbilical con involucramiento de todos los órganos.

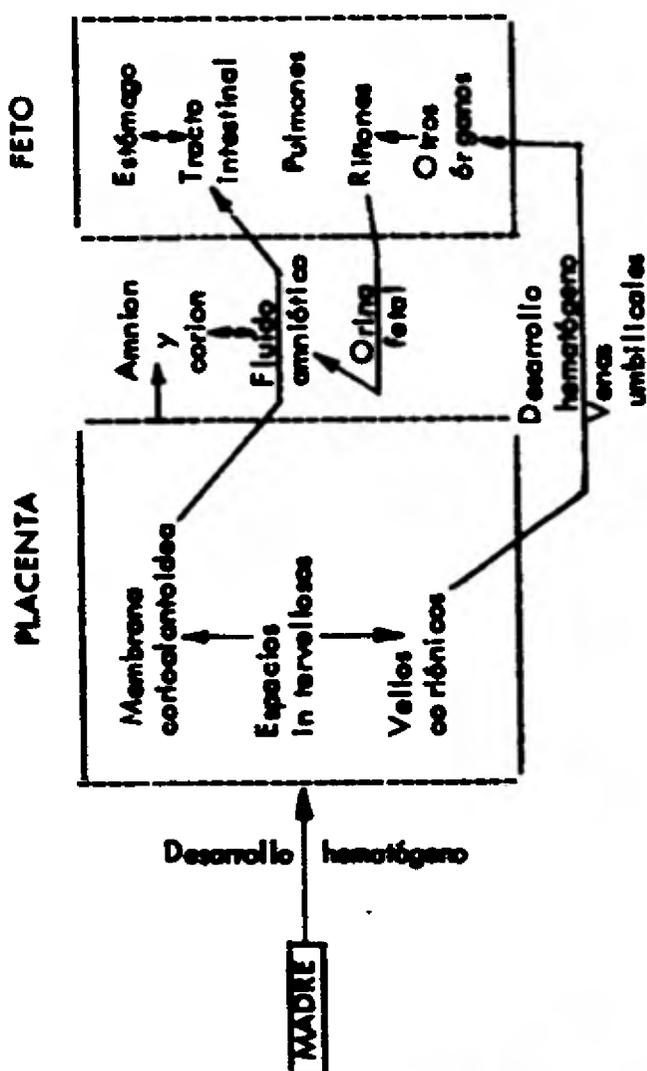
Excreción del agente causal con la orina, dentro del fluido amniótico.

Aspiración e ingestión de fluido amniótico infectado.

Posible bronconeumonía.

La multiplicidad de las posibilidades se ilustra en el esquema de la ruta de infección listérica transplacental (pag.43). Obviamente, la patogénesis de la listeriosis en recién nacidos e infantes no es uniforme y varía con la edad y puerta de entrada, donde la infección pueda quedar localizada y estacionaria. Hay una baja resistencia a la enfermedad cuando se presentan infecciones crónicas, tu-

moreas malignos o durante el embarazo ; en adultos frecuentemente aparece como complicación a un desorden primario o durante la administración de fármacos que disminuyen la resistencia del huésped.



Esquema de la ruta de infección transplacental listérica.

(G. Muller, Geburtsh Frauenk : 16, 305, 1956)

4.- Epidemiología.-

Una gran cantidad de estudios acerca de Listeria monocytogenes aislada de humanos y animales, no muestran diferencias en sus propiedades bioquímicas y biológicas, y se ha encontrado que los mismos biotipos y serotipos ocurren en hombre y animales. De estas observaciones se deduce que las infecciones humanas tienen su origen en enfermedades animales. El modo de infección no ha podido ser establecido de manera concluyente. Ocasionalmente la enfermedad puede ser transmitida por contacto con animales domésticos y de laboratorio infectados ; algunos productos animales han sido considerados como vehículos de transmisión del padecimiento, pues se ha aislado al microorganismo de leche de animales infectados, aun después de la pasteurización, lo que sugiere una posible vía de entrada al organismo humano, o sea la gastrointestinal (49,122,147). Así, la epidemiología de la enfermedad en lo que se refiere a sus reservorios y vías de transmisión, es mal conocida debido a la amplia distribución de la listeriosis en el mundo y a la gran cantidad de especies animales, además del hombre, en que se ha logrado aislar. (pag.1,5).

La primera presentación masiva de listeriosis fué reportada de 1949 a 1957 en Halle, Alemania (122), y subsecuentemente lo ha sido en otros lugares como EUA (29), Francia (31), Perú (67), Africa (77), Suecia (89), etc.

Se conocen también otros casos en que la infección es transmitida por vía oral, siendo un ejemplo clásico la infección en el feto, quien presenta lesiones intestinales después de haber ingerido fluido amniótico infectado. (ver Patología).

No se conoce debidamente a los portadores intermedios y a los huéspedes; si embargo, Patocka y col (122) sospechan que la especie de garrapota

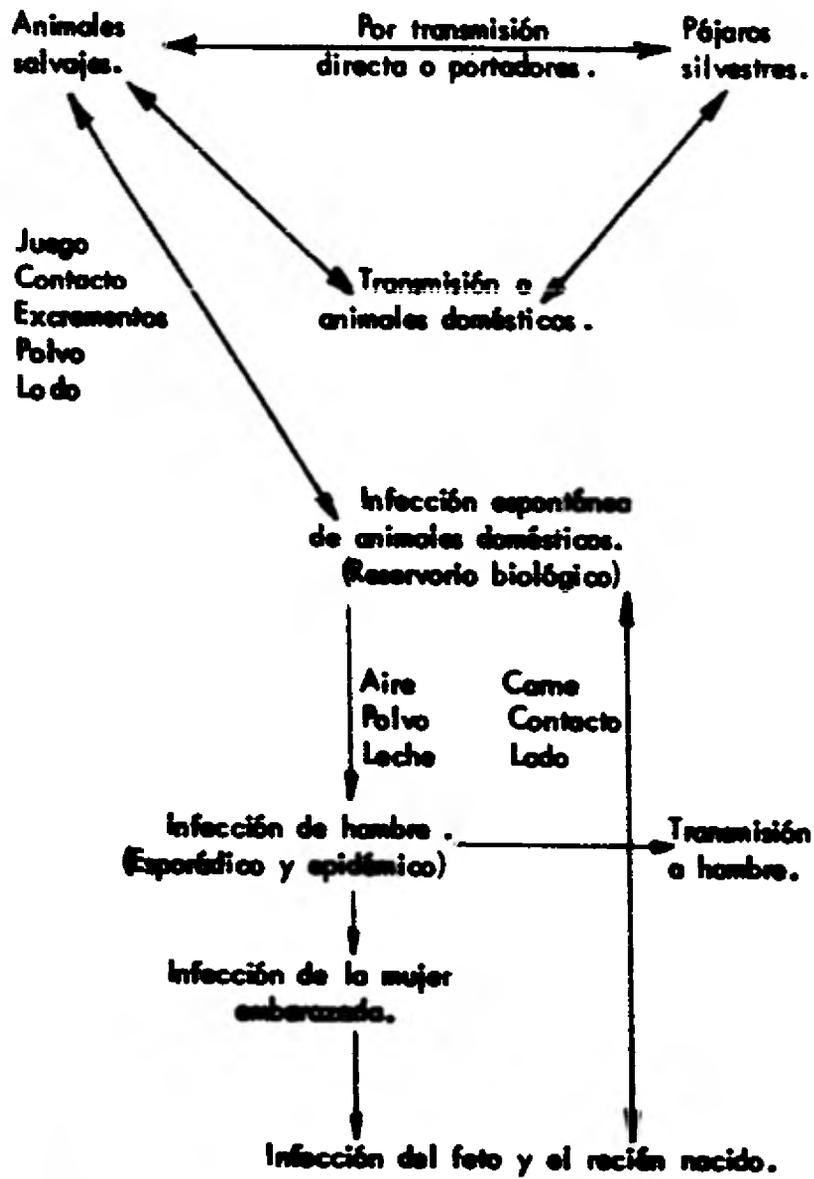
Ixodes ricinus ocasionalmente actúa como vector de Listeria monocytogenes, ya que ha sido aislada de estos organismos tomados de terneras sanas y de algunos roedores.

La posibilidad del desarrollo de infecciones listéricas a partir de portadores humanos, debe ser tomada en cuenta. Este modo de transmisión ha sido establecido definitivamente durante el embarazo, cuando la infección es adquirida por el neonato durante la vida intrauterina o el parto ; la infección a partir de la leche materna no ha sido demostrada. (ver Listeriosis durante el embarazo y en el recién nacido).

Placenta, fluido amniótico y loquios de mujeres enfermas pueden estar altamente contaminadas con Listeria ; ésta, definitivamente crea un riesgo para esposos, médicos, enfermeras y todas las personas que esten en contacto con estos elementos. También se debe considerar a la listeriosis como un importante factor de muerte perinatal (5, 18, 19, 47, 49, 54, 59, 71, 90, 117). Finalmente, se ha mencionado que Listeria monocytogenes puede provocar infecciones crónicas de membranas mucosas, por ejemplo del tracto genital y esto puede llevar a una infección y reinfección del cónyuge (78). No se ha podido determinar si la listeriosis es posible que sea transmitida de casos humanos a animales susceptibles. La presencia en el hombre de todos los tipos serológicos de Listeria, es una indicación de la multiplicidad de las fuentes de infección. (ver Estructura antigénica)

En conclusión, se ha visto que la epidemiología de la listeriosis humana es sumamente compleja y que muchos detalles deben ser investigados.

Doerr y Gotschlich (122) presentan de manera simplificada las posibles vías de transmisión de la listeriosis en humanos y animales, en el siguiente esquema :



Habitat natural de Listeria monocytogenes no se conoce.
(suelo o vegetales)

5.- Tratamiento.-

Como se ha mencionado anteriormente, Listeria monocytogenes es sensible a una gran variedad de antibióticos. Como resultado de muchos trabajos sobre los efectos bactericidas y bacteriostáticos de muchas drogas y antibióticos sobre cepas de Listeria, se ha encontrado que el tratamiento a seguir es generalmente a base de estreptomina, penicilina, eritromicina, ampicilina, etc, algunos individualmente, y en otros casos, combinados, aplicados en ocasiones por vía intramuscular, intravenosa, o bien, oral.

El tratamiento a base de ampicilina constituye hasta ahora, la terapia más efectiva. Se ha encontrado una sorprendente efectividad ante Listeria con la administración simultánea de ampicilina y gentamicina. (ver Resistencia a antibióticos)

6.- Medidas de control.-

El incremento de infecciones listéricas en hombre y animales, así como su frecuente curso maligno, ha hecho necesario el desarrollo de medidas de prevención. Entre estas medidas se recomienda : educación al personal que labore con animales o sus productos, adecuada pasteurización de la leche, control profiláctico adecuado, tanto de higiene como médico, en mujeres embarazadas, alertar al médico en casos de pielitis recurrente, cuadros de "gripe", etc, que pueden en ocasiones indicar listeriosis durante el embarazo. Alimentación inadecuada, alteraciones físicas o psicológicas resultantes del parto, enfermedad neoplásica u otras desórdenes, producen suficiente predisposición frente a otros organismos patógenos presentes, que pueden dar origen a una infección activa.

De todo lo anterior se entiende la necesidad de tomar las medidas adecuadas , para evitar la aparición de esta enfermedad.

D.- Listeriosis en Animales.-

Listeria monocytogenes causa enfermedad en una gran variedad de especies animales y se ha establecido firmemente como una entidad etiológica que puede ser diferenciada de agentes similares, a pesar de la semejanza en su sintomatología y cuadro anatómico patológico con otros agentes etiológicos. (ver Características clínicas de listeriosis humana).

Listeria produce monocitosis en conejos, focos necróticos en hígado de ratones y conjuntivitis en ambos. Experimentalmente se puede provocar conjuntivitis en conejos, pero no en ratones y cuyes (61). El factor responsable de la monocitosis es un lípido extraído de cultivos lisos de *Listeria*.

Se desconoce el reservorio natural de *Listeria monocytogenes* y se piensa que pueda ser el suelo, roedores, aves, insectos o vegetales (5,13,14,15,17,21,23,29). El tipo de enfermedad que se presenta de manera natural varía en las diferentes especies animales, así, en rumiantes tienden a predominar lesiones en el Sistema Nervioso Central como meningoencefalitis; los roedores sufren de septicemia acompañada por necrosis focal en vísceras; las aves presentan una destrucción masiva del miocardio; los animales jóvenes son más afectados que los viejos; además, todos los animales preñados muestran una mayor susceptibilidad a la enfermedad, ocasionando una severa metritis con muerte y expulsión prematura del feto. (19,23,24,28,31,35,39,43,47,51,58,61,62,63)

1.- Distribución geográfica.-

Desde el aislamiento de Listeria monocytogenes en 1926 como el agente causal de una epidemia en animales de laboratorio, se ha incrementado el número de reportes de casos de listeriosis, además del número de especies animales susceptibles a la enfermedad. La presencia de Listeria en climas fríos, cálidos y templados ha sido debidamente confirmada, ya que se tienen reportes de la infección en todos los continentes. (ver pag. 28)

En vista del constante incremento de casos de listeriosis y el conocimiento de huéspedes susceptibles, se han realizado experimentos para provocar resistencia frente a Listeria, lo cual no ha sido debidamente logrado, y esto ha hecho hasta ahora, improbable el confinamiento de la enfermedad a sólo ciertas áreas geográficas. (111, 122)

2.- Infección en animales domésticos, salvajes y de laboratorio.-

La enfermedad en animales, como se ha mencionado, se caracteriza por monocitosis, septicemia, formación de múltiples focos de abscesos en vísceras, meningoencefalitis, además de que puede presentarse involucramiento de útero y feto. Aparentemente son comunes portadores sanos en hombre y muchas especies animales.

Infección en animales domésticos.- La infección por Listeria monocytogenes en animales domésticos y de crianza, ocasiona un grave problema económico por las grandes pérdidas que puede haber, particularmente cuando se presenta en grandes manadas. Casi todos los animales domésticos y de crianza son susceptibles a la enfermedad, y se tienen reportes del padecimiento en ovejas, ganado vacuno, porcino, aves de corral, caballos, perros, gatos, conejos, etc. (13, 19, 22, 23, 24, 32, 41, 46, 58, 62, 106, 141)

A continuación se menciona el cuadro característico en algunas especies animales :

Ovejas.- Debido a su sintomatología clínica, en estos animales la epizootia fue conocida como "enfermedad del círculo". Los daños provocados por la listeriosis en ovejas a menudo dá como resultado graves pérdidas.

En estos animales la enfermedad presenta un curso de encefalitis, encefalomielitis o meningoencefalitis. Este cuadro raramente se observa en borregos, pues en animales jóvenes prevalece una condición séptica, y se caracteriza por un extenso daño al hígado y una neumonía focal.

La listeriosis ovina difícilmente puede ser diferenciada por su clínica, ya que es posible confundirse con una septicemia hemorrágica. Algunos autores sostienen que la catosis y la enterotoxemia difícilmente pueden ser diferenciadas de la infección listérica y que el diagnóstico etiológico sólo puede ser establecido por la necropsia, ya que estas enfermedades ocurren simultáneamente (122). La diferenciación clínica de encefalitis viral, gastroenteritis aguda, avitaminosis o enfermedad del círculo causada por Coenurus cerebralis, y de infecciones causadas por Listeria monocytogenes, debido a su sintomatología similar, presenta considerables dificultades y los exámenes bacteriológicos son esenciales para un correcto diagnóstico (61, 122).

La listeriosis ovina puede separarse en dos entidades clínicas : la neuroencefalitis típica y el tipo fetal o úterino.

Los síntomas clínicos de la neurolisteriosis generalmente son : fiebre, depresión y disturbios nutricionales que son seguidos por alteraciones neurológicas como rechinado de dientes, rigidez de los músculos de la masticación, movimientos circulares, caída de la cabeza a uno y otro lado del cuerpo, abundante

descarga nasal, paroxia y colapso, además de conjuntivitis y queratitis. Hematológicamente como regla se ha observado una leucocitosis con linfopenia. La muerte ocurre de 2 a 3 días después de los primeros síntomas y sólo ocasionalmente entre los 7 y 10 días. En la neurolisteriosis se sospecha que la nariz sea la puerta de entrada del agente causal, pues la instilación de suspensiones de *Listeria* sobre la mucosa nasal escarificada producen la infección, hecho que evidencia la posibilidad del origen nasal de la enfermedad. El examen post mortem revela focos de infiltración en vísceras con células mononucleares y polimorfonucleares además de áreas de necrosis. (13,32,61,62,63,111).

La listeriosis como causa de nacimiento prematuro o aborto en ovejeras, merece especial atención. La asociación de *Listeria monocytogenes* con aborto ovino fué primeramente descrito en 1940 por Paterson en Inglaterra (61), quien aisló este microorganismo de ovejeras que habían abortado. Posteriormente, Iwanow, en 1957 (100) reportó el aislamiento de una cepa de *Listeria* diferente a los grupos serológicos previamente establecidos, de casos de aborto ovino y sólo de este tipo de casos ha sido aislado esta cepa de *Listeria*. Por estudios, se sabe que la transmisión intrauterina es por vía placentaria dando origen a infecciones sépticas seguidas por aborto o nacimiento prematuro. *Listeria monocytogenes* en fluido amniótico llega a la placenta por invasión directa y por sangre fetal. Las lesiones que se observan en fetos abortados como resultado de infección listérica incluyen edema subcutáneo, fluido en cavidades y necrosis en hígado y otras vísceras.

La neurolisteriosis y el aborto, raramente ocurren de manera simultánea; resumiendo, la sintomatología de la listeriosis ovina es muy variable y compleja. (13,23,24,61,64,72,85,86,100,111,136)

Cabras.- La infección por *Listeria monocytogenes* en cabras fue

reconocida primeramente por Gill en 1937, en Nueva Zelanda (61), como responsable de la llamada "enfermedad del círculo". La listeriosis en cabras es esencialmente similar a la ovina y también han sido reportados abortos en esta especie animal (122). La forma predominante de la listeriosis en estos animales es una meningoencefalitis (13).

Cerdos.- La infección en estos animales fue primeramente reportada por Biester y Schwarte, en 1940, en EUA (61), y desde entonces ha sido detectada en muchos lugares (13,40,41,59,102,122,141).

La enfermedad se presenta con una súbita ausencia del apetito, la temperatura corporal puede permanecer normal. Generalmente se manifiesta como un padecimiento agudo caracterizado por meningoencefalitis, siendo los síntomas: fiebre, incoordinación, andar inseguro afectando particularmente las patas delanteras, temblores, convulsiones y shock. La muerte del animal puede ocurrir dentro de las siguientes 48 horas a la manifestación de la sintomatología anteriormente descrita; ocasionalmente la enfermedad puede seguir en curso de una septicemia hemorrágica. Infecciones durante la preñez pueden ser seguidas por abortos. La listeriosis ha sido observada en asociación con cólera, pasteurelisis, erisipelas y triquinosis en esta especie animal (13,51,61,122).

Ganado bovino.- En este grupo animal, algunas de las manifestaciones son características y pueden ser reconocidas como síntomas que guían a un diagnóstico de listeriosis.

La forma común es una encefalitis, primeramente reconocida por Jones y Little, en 1934, en EUA (61). La enfermedad es generalmente sub aguda o crónica. En su comienzo, los animales al caminar lo hacen con movimientos inseguros y casi siempre finalizan haciendo círculos. El estado general de salud,

está seriamente alterado ; en ocasiones sólo muestran incapacidad para deglutir debido a parálisis de músculos de la cara y garganta. Generalmente la temperatura corporal se encuentra elevada y pueden presentar conjuntivitis bilateral ; también existen lesiones en la piel, abundante secreción nasal e impresionantes descargas de saliva ; la cabeza generalmente doblada, lengua fuertemente inflamada y protuberancias en el hocico. En un estado avanzado de la enfermedad, la visión y locomoción presentan disturbios ; hay un marcado adelgazamiento y una pronunciada irritabilidad con abundante viscosidad en el hocico que puede semejar rabia ; finalmente los animales caen en un estado comatoso y se pueden mantener así hasta por 48 horas antes de morir.

Contrariamente al curso agudo de listeriosis ovina, en promedio la infección toma aproximadamente 2 semanas antes de aparecer los primeros síntomas. Estudios hematológicos realizados durante el estado agudo de la enfermedad revelan leucopenia, así como leucocitosis ; estas aparentes contradicciones son debidas posiblemente a que el frotis sanguíneo se toma en diferentes estadios del padecimiento. La infección experimental generalmente se inicia por una leucocitosis seguida a continuación por una leucopenia (13, 14, 41, 61, 106, 110, 122, 136, 141)

La asociación de listeriosis y aborto bovino, ha sido frecuentemente reportada (27, 28, 59, 106). El aborto ocurre frecuentemente en el 7o mes de preñez, pero también se ha observado en el 4o mes ; de manera general, cuando ocurre es en la segunda mitad de la gestación (122).

Las hembras recién nacidas pueden sufrir de metritis durante los meses posteriores al nacimiento. El feto es expelido frecuentemente en condición mecerada, mostrando lesiones necróticas en las vísceras. Los animales que abortan sólo sufren ligeramente y su fertilidad no se ve afectada. Ocasionalmente los micro

organismos se establecen en las ubres y causan metritis. Se ha encontrado que durante la convalecencia, los animales muestran un incremento en el título de aglutinación frente a *Listeria* de 1:50 a 1:6 400 y que puede llegar a 1:50 000 (61,122).

Aunque el microorganismo ha sido aislado de cultivos de fetos y placentas infectadas, sangre y calostro de animales que abortan se encuentran libres de *Listeria*. Como en otras especies, los bovinos jóvenes son más susceptibles que los viejos, y todos los animales preñados muestran mayor susceptibilidad, presentando fundamentalmente una metritis con muerte y expulsión prematura del feto. La infección por *Listeria monocytogenes* en reses jóvenes (novillas), puede confundirse con la llamada "fiebre de la leche", por lo que es importante un diagnóstico adecuado (19,23,29,59,106,136,141).

Ganado equino.- También estos animales pueden presentar infección listérica. En el inicio de la enfermedad hay pérdida del apetito y de peso ; los equinos muestran una gran irritabilidad, paroxia del esfago y dificultad al comer, por una estomatitis e inflamación de los músculos de la masticación ; también es posible que se presenten síntomas encefalíticos, así como una queratoconjuntivitis purulenta ; fiebre, respiración acelerada y pulso elevado completan en cuadro. La muerte puede ocurrir de 3 a 10 días después de la aparición de los primeros síntomas, en caso de ausencia o ineficacia del tratamiento. (13,41)

Aves.- Tembroek, en 1932, aisló *Listeria monocytogenes* de una enfermedad esporádica de gallinas en Nueva Jersey, EUA ; Seastone, en 1935, en EUA, y Petersen, en 1937, en Inglaterra, realizó hallazgos similares (61). La enfermedad ocurre esporádicamente o en forma de epizootia y toma el curso de una septicemia crónica o aguda ; no son raros los portadores sanos ; su sintomatología no es característica, pero un rasgo común en examen post mortem es la presencia de

de múltiples áreas de degeneración en músculo cardíaco (focos fibrosos blanco amarillentos), semejantes a las causadas por Salmonella pullorum, en ocasiones acompañadas por efusión pericardial, focos necróticos en hígado y riñones, y edema generalizado. Paterson, en 1939, demostró que Listeria monocytogenes provoca lesiones focales en membrana corioalantoidea de embriones de pollo (11,61).

En aves de corral, los primeros síntomas de infección listérica son : movimientos con dificultad, seguidos por adelgazamiento y pérdida de la vista ; ocasionalmente la inflamación local de los ovarios es la sola indicación de infección por Listeria. La asociación de listeriosis asintomática con la enfermedad de New castle, infección por Salmonella pullorum, y neovulinfomatosis, así como coccidiasis, ha sido observada en EUA, Inglaterra, Francia, Suiza, Alemania, y otros países (13,41,58,122). La listeriosis en aves de corral alcanza una mortalidad que varía de 0.5 a 60% (58,61,122).

También se tienen reportes de listeriosis en canarios, gansos, palomas, pavos, papagallo, lechuza, águila, etc. (14,18,19,41,43)

Perros.- El curso clínico en animales de esta especie, de 6 meses de edad es semejante al moquillo ; los síntomas predominantes son : Sistema Nervioso Central distorsionado y problemas en la visión ; el conteo diferencial sanguíneo muestra una monocitosis. Una peculiaridad es el desarrollo masivo de lesiones en pericardio y pleura, y derrames peritoneales (122).

La infección listérica también ha sido reportada en animales acuáticos, así como en gatos, mofetas, hurón, etc. (12,13,14,19,20,22,23,24,31,32,33)

Infección en animales salvajes y de laboratorio.- Se tienen reportes de infección listérica en muchas especies de animales salvajes, como se men

cionó anteriormente (gorrión, lechuga, hurón, ciervos, mofetas, etc.), pero además, todos los animales de laboratorio son susceptibles a la enfermedad, siendo un conejo recién nacido el primer animal diagnosticado de listeriosis (Murray, 1926), en Cambridge. A partir de entonces ha sido aislada la bacteria (Listeria monocytogenes) de todos los animales de laboratorio.

En roedores, la enfermedad se presenta como una septicemia acompañada por necrosis focal en vísceras. Los conejos de 1 a 3 meses de edad son los mayormente afectados; generalmente son de corta estatura, presentan gran distensión del estómago y pueden morir repentinamente. El examen post mortem revela el tejido subcutáneo edematoso y un fluido seroso claro abundante en pericardio, pleura y peritoneo; los pulmones se encuentran edematosos, el hígado congestionado y en ocasiones, conteniendo pequeñas áreas de focos necróticos de color amarillo pálido o gris, de aproximadamente 1.5 milímetros de diámetro; el bazo generalmente pequeño, contraído y de color rosa pálido; la sangre casi siempre es estéril. En animales preñados causa aborto, y son características una monocitosis en conejos y una conjuntivitis en ratones. Experimentalmente, la monocitosis puede ser producida en conejos y ratones, pero no en ayres. (46, 55, 61, 122)

3.- Epidemiología.-

En vista del gran número de casos y contribuciones obtenidas de los diferentes reportes de listeriosis, el conocimiento de su epidemiología ya no es tan oscuro.

Su reservorio natural no se conoce con certeza, aunque se ha sospechado que los roedores y algunos insectos juegan un papel importante en este aspecto (4,11,12,20,21,49,61). El establecimiento de cadenas de infección, generalmente fallan debido al desconocimiento de la puerta de entrada del microorganismo al huésped. La infección en animales aparentemente sanos y en condiciones higiénicas óptimas, hacen presumir la presencia de portadores sanos que, en un momento dado, pueden transmitir el padecimiento a otros animales (61,122). Se cree que cambios en el alimento, además de los debidos a la temporada y variaciones meteorológicas, tienen un papel importante en el origen de la enfermedad. El pico máximo de morbilidad de la listeriosis se presenta frecuentemente en los meses de invierno y al principio de la primavera (122,123).

Merece atención especial la posibilidad de una transmisión de la enfermedad a animales jóvenes por leche infectada, pues la infección experimental por inoculación intravenosa de *Listeria* en una oveja que amamantaba, presentó invasión de las ubres, y los microorganismos infectantes fueron descargados a la leche, condición que se mantuvo por 6 meses. Bajo condiciones naturales, se encontró que *Listeria monocytogenes* fué excretada en leche de res por algunos meses (41, 61,64,122).

De manera insistente se ha sugerido que el alimento conservado en silos tiene un papel importante en el origen de la enfermedad, ya que hallazgos realizados en alimentos guardados en éstos, a menudo coinciden con un merce-

do incremento en el rango de morbilidad de la listeriosis (64).

Una disminución de la resistencia del huésped, provocada por enfermedades debilitantes, desnutrición o enfermedades virales, también predisponen a la infección listérica. Además, no se puede descartar una infección adquirida por polvo, agua o lodo contaminado, pues se ha demostrado que Listeria en éstos, conserva sus propiedades infectivas por mucho tiempo (21).

También se ha demostrado que el ganado bovino puede contraer la infección en zonas de pasto que previamente han sido usadas por ovejas infectadas y que, en ocasiones, la listeriosis en cerdos se realiza por los excrementos y no por contacto (21,41,49,61). Los microorganismos son también descargados en la orina de estos animales (122).

La única ruta biológica de transmisión hasta ahora conocida, es la transplacentar intrauterina, pues luego de una metritis purulenta del animal preñado, se provoca una infección séptica del feto ; si esto sucede hacia el final de la gestación, los animales nacidos mueren tempranamente de listeriosis séptica. Como regla, la infección intrauterina provoca el aborto y muerte del feto. Algunos animales previamente son también infectados antes del parto por aspiración de fluido amniótico infectado con Listeria, o después del parto por la misma causa (13, 23,24,64,72).

La mayor susceptibilidad de animales jóvenes a la infección listérica, y la relativa resistencia de animales viejos, puede explicarse por la relativa inmadurez inmunológica de los primeros ; esto puede ayudar a interpretar la presencia de anticuerpos de aglutinación frente a Listeria en animales grandes y pequeños (51,122).

Por tipificación bacteriológica y serológica de Listeria monocyto-

genes, se ha demostrado que el ataque en animales es causado generalmente por un mismo tipo, aunque se han observado infecciones mezcladas con 2 serotipos diferentes en un mismo huésped (19,23,36,46,58,61,64,87,100). Las aves de corral, parece ser que tienen un importante papel en la transmisión de la enfermedad a rumiantes, pues los tipos 1 y 4b han sido frecuentemente aislados de estos animales y en rumiantes y roedores del mismo lugar (122).

Una de las muchas dificultades en el conocimiento de las vías de transmisión de la listeriosis, es la similitud bioquímica de todas las cepas y el relativo elevado número de serotipos, además de la patogenicidad de éstos, sin olvidar un gran número de factores, hasta ahora desconocidos, que posiblemente tienen un importante papel para el conocimiento adecuado de la epidemiología de la listeriosis (58,61,87,100,122,123,136,141,144).

4.- Tratamiento.-

El tratamiento de la infección listérica consta de 2 etapas :

a).- Terapia :

La terapia a seguir, es la misma que en infecciones humanas. (ver pag. 47). De manera general, es a base de tetraciclinas en listeriosis ovina y bovina ; en aves de corral el tratamiento a base de sulfonamidas ha dado buenos resultados (7, 19, 23, 24, 25, 27).

b).- Medidas profilácticas :

Se ha intentado la inmunización frente a *Listeria*, mediante el uso de vacunas de este microorganismo, sin éxito real hasta ahora. Los procedimientos de prevención de la listeriosis por métodos de inmunización activa, pasiva o por combinación de ambos, los cambios en los procedimientos de inmunización, y el uso de vacunas más efectivas, indican que es posible la inmunización activa de animales, particularmente de ovejas (4, 5, 15, 46, 61, 85, 86, 87, 111).

Pero las medidas profilácticas más usuales y de gran eficacia son las sanitarias. Consisten esencialmente en una buena limpieza de los lugares donde se encuentran los animales, sean pastizales, establos, jaulas, corrales, etc. Los animales enfermos deben ser separados del resto, y de ser necesario sacrificados, además de hacer un tratamiento profiláctico con los demás sanos. Sólo la detección del reservorio natural de *Listeria monocytogenes* y sus portadores podrá, en un momento dado, permitir la erradicación de esta enfermedad (13, 14, 15, 20, 24, 32, 43, 53, 58, 59, 60, 61).

5.- Medidas de control.-

La listeriosis debe ser reconocida como una enfermedad contagiosa en animales. Dado que el agente causal (Listeria monocytogenes) es patógeno para el hombre, todas las medidas legislativas para el control de enfermedades infecciosas como brucelosis, tuberculosis bovina, leptospirosis y varias formas de septicemia, deben ser aplicadas en esta enfermedad, ya que se han observado con frecuencia infecciones en veterinarios, granjeros, personal encargado del sacrificio de ganado ovino y bovino y gente que se dedica al comercio de aves o productos animales, etc. (19,49)

La transmisión de la enfermedad por leche infectada puede ser importante, por lo que es necesario seguir adecuadamente los procedimientos de pasteurización. Hay una clara posibilidad de contaminación de huevos con subsecuente multiplicación del microorganismo en la yema, provocando riesgo de contaminación humana, por lo que se hacen necesarias medidas de control en este aspecto.

Para tal objeto, se recomiendan inspecciones veterinarias, tanto clínicas como de laboratorio en todas las poblaciones animales que esencialmente sirven para uso humano; y además, deberán ser más estrictas cuando se sospeche o detecte la presencia del microorganismo. Se recomienda que la listeriosis no debe ser considerada como causa para una matanza de animales. Si la enfermedad es confirmada, los animales enfermos deben ser aislados del resto y ser tratados de manera adecuada, además de declararse no aptos para consumo humano y tomar las medidas profilácticas adecuadas con el resto de los animales. Sólo cuando el tratamiento adecuado se ha llevado a cabo y el resultado es negativo, se recomienda el sacrificio del animal enfermo y su incineración. (11,13,15,20,32,43,58,60,61)

E.- Diagnóstico de Laboratorio.-

Debido a la confusa sintomatología que puede presentar la listeriosis tanto en hombre como en animales, es posible que no sea reconocida sólo por el cuadro clínico que presente, ya que fácilmente puede ser confundida con enfermedades de manifestaciones similares pero diferente etiología, de tal modo que, el diagnóstico de la listeriosis sólo es válido con el aislamiento de *Listeria* por métodos bacteriológicos, aunque la sintomatología y exámenes serológicos son de gran ayuda. Un correcto diagnóstico post mortem de listeriosis sólo es aceptado cuando se realiza el aislamiento del agente causal a partir de las lesiones presentes, ya que cambios similares en órganos y tejidos pueden ser causados por otros agentes etiológicos e incluso agentes químicos (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,13,15,24)

1.- Selección y toma de muestras.-

Listeria monocytogenes puede ser investigada en una gran variedad de muestras clínicas, las que se determinan de acuerdo con el cuadro clínico y las manifestaciones orgánicas que se presentan. Puede ser investigada en :

Sangre.- En estados tempranos de la enfermedad, durante la misma y en las últimas etapas, los cultivos de sangre dan una razonable posibilidad de demostrar *Listeria*. En muestras sanguíneas tomadas asépticamente, la bacteria puede sobrevivir por meses y de ahí propagarse al organismo huésped ; también ha sido cultivada de sangre umbilical de recién nacidos. Se recomienda obtener de 15 a 20 mililitros de sangre venosa, previa desinfección de la piel y en condiciones asépticas. (3,5,44,49,58,61,93,137)

Médula ósea.- El aislamiento de *Listeria* a partir de médula ósea ha demostrado ser un método superior a los cultivos sanguíneos. Se recomienda tomar de 2 a 3 mililitros de muestra, previa desinfección de la piel y en condicio—

nes asépticas. (18,38,39,41,81,83)

Pus de nodos linfáticos y lesiones cutáneas.- Lesiones papulares de la piel o nodos linfáticos pueden contener *Listeria*. La muestra se toma en condiciones asépticas y se procesa como muestra de médula ósea. (5,81,83,122)

Fluido espinal.- *Listeria monocytogenes* ha sido aislada de fluido espinal. Los microorganismos pueden no solo estar presentes en manifestaciones clínicas de neuralistiosis, sino también en septicemia, y en ocasiones, en irritación meníngea. En infección meníngea por *Listeria*, los valores de azúcar en fluido espinal presentan generalmente una baja considerable. La muestra debe ser tomada siguiendo todas las reglas de asepsia, y descargarse en 2 tubos estériles. (38,40,42,61,137,147)

Muestras de nariz, garganta, faringe y membranas mucosas.- Las muestras tomadas para cultivo de *Corynebacterium diphtheriae* deben ser procesadas también para desarrollo de *Listeria*, pues en ocasiones ésta ha sido cultivada de muestras tomadas por sospecha de difteria. (122,123)

Muestras éterocervicales, cervix y vagina.- Las muestras tomadas del aparato reproductor de la madre en casos de aborto infeccioso, muerte del infante al nacer o infección post natal, deben ser cuidadosamente examinadas. Las madres de prematuros que presenten meningitis o cualquier otro cuadro febril, deben recibir atención particular, ya que *Listeria monocytogenes* puede ser también encontrada en orina y loquios. Se debe recordar que el feto puede estar infectado por *Listeria*, con ausencia de síntomas en la madre. La muestra cervical o vaginal se toma con la ayuda de un espéculo estéril. (6,10,15,23,24,25,38,41,61,77,79)

Muestras del recién nacido.- Aparte de sangre y fluido espinal, *Listeria* puede ser cultivada del meconio. (3,5,6,15,42,51)

Muestras de tejido.- Estas muestras tomadas de fetos, prematuros e infantes muertos como resultado de procesos infecciosos, deben ser examinadas por métodos bacteriológicos buscando *Listeria*. Hígado, tejido nervioso, bazo y nodos linfáticos, son tejidos en los que el microorganismo ha sido encontrado más frecuentemente.

Esta bacteria también ha sido aislado de tejido pulmonar, suprarrenales, músculo cardíaco, médula espinal y tracto intestinal, dependiendo del lugar predominantemente afectado ; además de que las placentas procedentes de casos sospechosos, deben ser examinadas cuidadosamente. De manera general, en las técnicas con que se cuenta para el aislamiento de *Listeria monocytogenes* a partir de tejidos, existe la necesidad de una maceración del mismo ; esto se debe especialmente a la frecuente localización intracelular de la bacteria. El método más efectivo consiste en la maceración del tejido sospechoso en un mortero estéril o molino especial, junto con algunos mililitros de agua destilada estéril o caldo nutritivo estéril ; debe evitarse el uso de solución salina, ya que puede tener un efecto dañino sobre la bacteria, especialmente si la población microbiana es escasa. Con la suspensión de tejido así obtenida, se procede a la investigación de *Listeria*. (10,13,15,29,32)

Otras muestras.- En casos de sospecha de listeriosis, también se puede realizar la búsqueda de la bacteria en leche materna ; ha sido aislada igualmente del 4º estómago de fetos bovinos y ovinos abortados ; en animales preñados, de étere, y ocasionalmente de las glándulas mamarias. Es indicado también un control bacteriológico de semen, carnes, leches sin pasteurizar, etc. (1,9,11,12,29,34)

Las muestras antes citadas, se refieren por igual a hombre y ani

males ; con excepción de algunos casos, la investigación de *Listeria* en animales ha sido casi exclusivamente demostrada por análisis post mortem, mostrando fundamentalmente 3 tipos de sitios lesionados : afección de vísceras (hígado, bazo, estómago, etc), afección del Sistema Nervioso Central, y afección combinada de ambas.

El aislamiento de *Listeria* presenta mayor posibilidad de realizarse en estados tempranos de la enfermedad, o sea cuando los microorganismos circulan en sangre periférica ; en estados avanzados, el crecimiento intracelular e involucramiento del Sistema Reticulo Endotelial, pueden dificultar la posibilidad de exámenes bacteriológicos positivos, como ocurre en otras enfermedades, por ejemplo : en la brucelosis. (7,10,39,69)

Para evitar una contaminación secundaria, o el crecimiento de microorganismos concomitantes, todas las muestras tomadas deben ser enviadas inmediatamente al laboratorio, donde deben realizarse tinciones y cultivos sin demora ; de no ser posible esto, las muestras deben ser refrigeradas a 4°C para su análisis posterior (3,7,39,137).

2.- Examen bacterioscópico.-

Sólo en muy pocos casos puede realizarse un diagnóstico presuntivo de listeriosis, basado en hallazgos bacterioscópicos. Para la demostración del microorganismo en las diferentes muestras a investigar, es indispensable la tinción de Gram, pero como se encuentran bacterias Gram positivas semejantes a *Listeria*, la infección sólo puede ser presuntiva en muestras que normalmente están libres de bacterias, como el fluido espinal, o en algunos que contengan pocos microorganismos, como el meconio ; además, es importante la consideración de la sintomatología presente. Como se ha mencionado anteriormente, *Listeria monocytogenes* puede presentar una variabilidad a la tinción de Gram, o bien una tinción de Gram negativa debido a una rápida decoloración, pudiendo confundirse con *Haemophilus influenzae*. (24,25,39,83,95,122)

El examen microscópico del meconio es esencial para un diagnóstico temprano de la listeriosis neonatal, y de ser posible, debe hacerse la tinción de Gram del meconio como rutina. Mientras que el examen bacterioscópico de muestras de nariz, esputo, garganta, uretra, conjuntiva, orina y heces, debido a la presencia normal de bacterias Gram positivas, no es útil para la determinación de *Listeria*, para estas muestras sólo se recomiendan métodos de cultivo para su análisis.

3.- Métodos de cultivo.-

Cuando los microorganismos son numerosos y no se encuentran mezclados con otras bacterias, su cultivo bacteriológico no presenta mayores problemas pues, como se ha mencionado, Listeria monocytogenes no es un organismo exigente y crece bien en la mayoría de los medios de cultivo, aunque se sabe que prefiere la triptosa a muchas peptonas ; por eso, el agar triptosa 2% es un excelente medio de cultivo, propagación y conservación para este microorganismo. (5,32, 39, 56, 57, 117, 127, 145)

Ocasionalmente el cultivo primario de *Listeria* a partir de muestras de tejido, biopsias, material de autopsias, etc, puede presentar dificultades debido a la posible contaminación por otros microorganismos, por lo que se recomienda poner las muestras primeramente en medios líquidos como BHI, caldo tioglicolato, caldo triptosa dextrasa, o caldo nutritivo con telurito de potasio 1/2 000 ; además, la adición de NaCl 10% puede inhibir microorganismos contaminantes y favorecer la detección de *Listeria* en cultivos posteriores, en medios sólidos. (5,25, 44, 56, 57, 61, 62, 69, 93, 117, 118, 122, 145)

La experiencia ha demostrado que los resultados positivos de pruebas bacteriológicas se incrementan con la cantidad de muestra usada, aunque se ha visto que intentos de cultivo de *Listeria* a partir de material infectado conocido pueden ser negativos, lo que posiblemente obedezca a la presencia de sustancias inhibidoras en los tejidos o, en muchos casos, debido aparentemente al poco número de microorganismos viables presentes en la muestra, por lo que muchos investigadores recomiendan el uso de pruebas biológicas, o sea, la inoculación de material sospechoso en animales susceptibles, con el subsecuente cultivo de muestras de los órganos afectados. (3,5,7,14,41)

a).- Medios de enriquecimiento para *Listeria*.-

Con la introducción de un proceso de enriquecimiento, el porcentaje de resultados positivos puede ser incrementado considerablemente. Para esto, Gray en 1948 (1,3,5,7,9,11), sugirió usar la capacidad que tiene *Listeria* de crecer a bajas temperaturas (4°C). Este método de enriquecimiento ha sido usado hasta la fecha, principalmente para la detección de la bacteria en tejidos animales y en membranas humanas, principalmente membranas mucosas, genital y oral.

Generalmente bastan sólo unos pocos días para la aparición de la bacteria, pero en ocasiones se han empleado hasta 50 días o más, antes de su aislamiento (25); esto indica que el diagnóstico de la listeriosis no puede ser eliminado solo por no aislarse al microorganismo en el cultivo inicial.

El mecanismo del efecto de enriquecimiento al cultivarse la muestra a 4°C se desconoce; se sugiere la presencia de factores de inhibición en los tejidos los cuales no tienen efecto a bajas temperaturas, a factores químicos, enzimáticos, o a formas filtrables de la bacteria. (25,61,122). Como método de enriquecimiento, también se recomienda la inoculación en embriones de pollo de 10 días de suspensiones de material sospechoso y 48 horas después de incubarse a 35°C hacer cultivos de los focos necróticos que aparecen en la membrana corioalantoidea. (32,36,126)

b).- Medios selectivos.-

Los intentos por aislar *Listeria monocytogenes* a partir de muestras clínicas que generalmente contienen gran número de bacterias (leche, heces, exudado vaginal, garganta, etc.), son frecuentemente infructuosos debido al lento crecimiento de la bacteria, el que es rápidamente cubierto por el crecimiento de contaminantes, además de que también puede presentarse un antagonismo bacteriano

y suprimir el crecimiento de *Listeria* ; sólo en algunos casos es posible que sea aislada de muestras clínicas, especialmente cuando previamente han sido almacenadas en refrigeración, pero se debe tomar en cuenta que otros microorganismos, como *Proteus*, enterococos, etc., pueden crecer a bajas temperaturas ; de todo lo anterior, se ve la necesidad del uso de medios selectivos.

Un medio altamente selectivo para *Listeria monocytogenes* no se conoce ; el empleo de medios con azida de sodio en concentraciones de 0.03 a 0.2% no muestra ventajas ; se han tenido buenos resultados usando medios con telurito de potasio al 0.05% el cual es inhibidor de muchas bacterias Gram positivas aunque con esta concentración no se evita el crecimiento de micrococcos y estreptococos. Se han reportado resultados favorables usando medio de carne cocida con telurito de potasio al 0.05% con incubación de 24 horas a 35°C y subcultivos sobre placas de agar triptosa, aunque también se presenta crecimiento de otros microorganismos, como estreptococos (13, 15, 25, 61, 80, 122).

Un medio de cultivo que tiene un buen grado de confiabilidad y que ha eliminado algunos de los problemas que se pueden presentar en el aislamiento de *Listeria*, es el Mc Bride modificado, que consiste en :

Fenil etanol agar	-----	35.5 g
Glicina anhidrida	-----	10.0 g
Cloruro de Litio	-----	0.5 g
Agua destilada	-----	1000 ml

Los ingredientes se disuelven perfectamente con ayuda de calor y agitación continua. Se hierve por un minuto. Se esteriliza en autoclave a 121°C por 20 minutos.

Además del medio de Mc Bride modificado, se usan para el ais-

laniento de *Listeria*, placas de agar sangre y placas de agar triptosa con excelentes resultados.

En conclusión podemos decir que el cultivo selectivo de *Listeria monocytogenes* es posible sólo bajo ciertos límites y por combinación de procedimientos selectivos, aunque algunos microorganismos, principalmente del grupo de los enterococos, crecen en la mayoría de los medios usados para *Listeria*. (10,25, 61, 122)

4.- Aislamiento e Identificación.-

El procedimiento a seguir para el aislamiento de *Listeria*, va a depender de la muestra clínica a analizar ; de manera general se procede como sigue :

Se recomienda tomar muestra por duplicado, o en cantidad suficiente para sembrar abundantemente en 2 tubos que contengan 5 mililitros de BHT, caldo tioglicolato o caldo nutritivo estériles, y dejar una cantidad de muestra en un tubo estéril para realizar frotis, cuenta celular, o en caso que la muestra sea sangre, dejar una fracción para separarle el suero y realizar en éste pruebas serológicas. Uno de los tubos con medio líquido se guarda en refrigeración a 4°C ; el otro tubo inoculado se incuba a 35°C por 24 horas ; después de este tiempo, se inoculan placas de agar sangre, agar triptosa y Mc Bride modificado.

Las placas se incuban a 35°C por 24 horas y examinadas al microscopio o con ayuda de una lente de aumento usando la técnica de iluminación de Henry (25,32,47,122,137,145,147), que consiste en iluminar oblicuamente a 45° el crecimiento presente; empleando esta iluminación, las colonias lisas de *Listeria monocytogenes* presentan un característico color azul verde en la base, con diámetro de 0.2 a 0.8 milímetros, redondas, de bordes enteros, superficie fina y de consistencia oscura, que se componen de pequeños bacilos Gram positivos, con arreglo en empalizada, de 1 a 2 micras de longitud, y 0.5 micras de ancho.

A pesar del color negro de las colonias que crecen en telurito de potasio, *Listeria* puede ser reconocida por la típica coloración azul verde en la base de las colonias. Aunque los microorganismos que desarrollan en agar sangre u otros medios coloreados poseen esencialmente las mismas características morfológicas, carecen de este color en su base. Las colonias de *Listeria* sobre placas de

agar sangre puedan además del color azul verde en su base, presentar una marcada zona de hemólisis total, lo que algunos autores consideran es una característica distintiva de la bacteria (5,7,25,61,122,137). Sobre placas de Mc Bride modificada, *Listeria* presenta colonias perfectamente definidas, redondas, de bordes enteros y con la típica coloración en la base.

Si el cultivo inicial no revela a *Listeria* después de 72 horas de incubación a 35°C, con los tubos de medio líquido almacenados a 4°C se hacen subcultivos semenarios sobre placas de agar sangre, agar triptosa y Mc Bride modificado ; estas nuevas placas son incubadas a 35°C hasta por 72 horas y se observa el crecimiento colonial presente usando al técnica de Henry. Se realizan los cultivos necesarios hasta por lo menos 2 meses antes de descartar las muestras, en caso de que todas resulten negativos. (1,5,7,13,14,15,16,17,18,32,33,41)

La presencia de colonias típicas permite hacer un diagnóstico preventivo de listeriosis, el cual debe ser confirmado por pruebas bioquímicas, biológicas y serológicas, o sea, se procede a la identificación del microorganismo presente. Las pruebas bioquímicas a realizar son : prueba de movilidad, prueba de la catalasa, de la oxidasa, fermentación de azúcares, etc. (ver Comportamiento Bioquímico)

El serodiagnóstico de la listeriosis se basa en la facultad que tienen hombre y animales de responder a la infección listérica con la formación de anticuerpos que estarán presentes en suero, los cuales pueden ser determinados culi y anttitativamente por técnicas serológicas adecuadas. Se debe tomar en cuenta que Listeria monocytogenes muestra una marcada tendencia a autoaglutinarse y a dar reacciones cruzadas con otras bacterias como estreptococos, enterococos, estafilococos, etc., por lo cual los hallazgos serológicos deben ser interpretados con

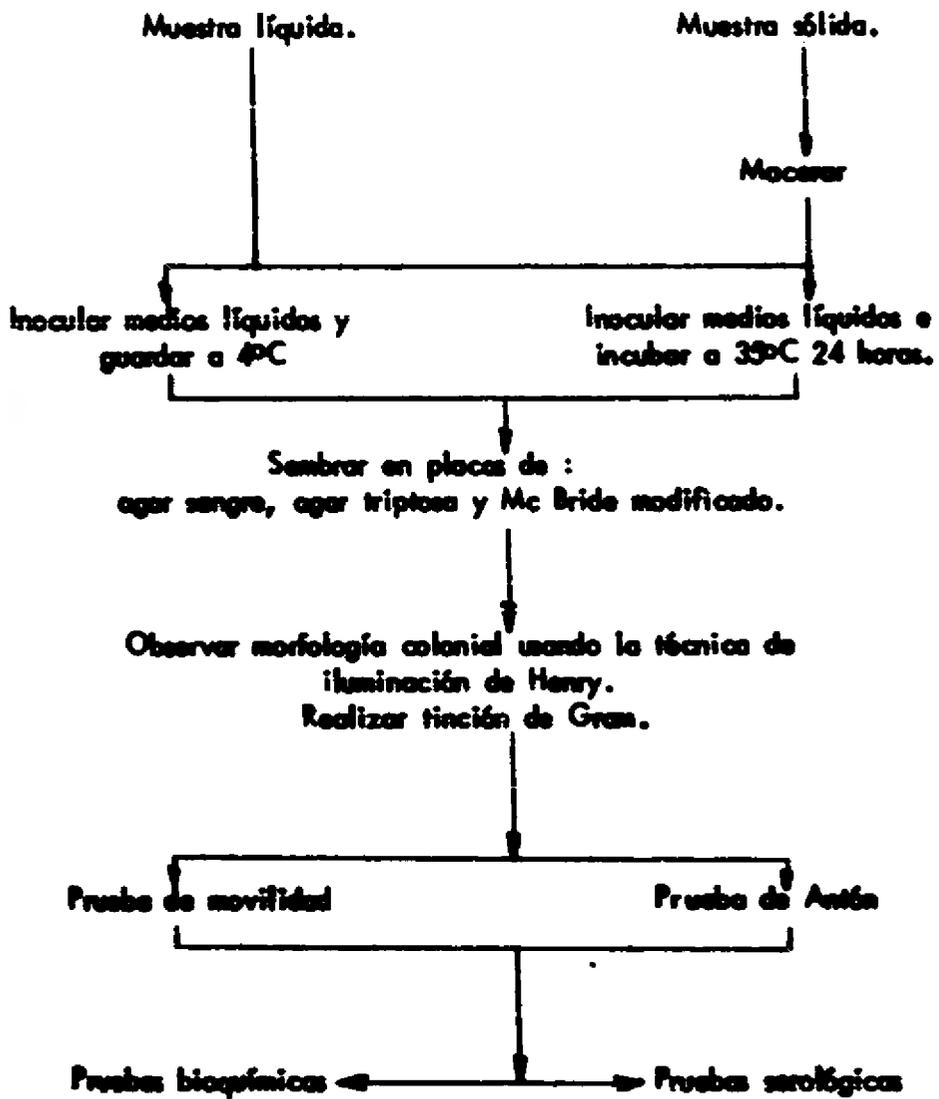
precaución, considerando además del cuadro clínico y la epidemiología, los resultados bacteriológicos, bioquímicos y pruebas biológicas.

Durante una infección listérica y después de ella, se encuentran anticuerpos anti *Listeria* en suero de pacientes humanos y animales, y su presencia puede ser demostrada por reacciones de aglutinación, fijación de complemento o mediante el uso de la técnica de anticuerpos fluorescentes (25,32,61,141,145). Sin embargo, se han encontrado frecuentemente aglutininas anti *Listeria* en suero de hombre y animales sanos, sin una historia previa de listeriosis, mientras que recién nacidos e infantes menores de 6 meses de edad, muestran carencia de anticuerpos anti *Listeria*, aun en infecciones probadas; la distribución del título de aglutininas varía con la edad, alcanzando su máxima entre el 5o y 15o año de vida, esto se puede deber a infecciones subclínicas. (122,141,145)

Las pruebas serológicas se deben realizar con antígenos confiables, debidamente preparados (ver Estructura antigénica) y controlados durante la prueba con sueros positivos y negativos.

Para la identificación de *Listeria monocytogenes*, también se recomienda realizar la prueba de Antón, positiva en conejos, ratones y cuyes, y la inoculación de una suspensión de colonias sospechosas a conejos y ratones para la demostración de la capacidad de producir monocitosis.

Los pasos a seguir para el diagnóstico de la listeriosis, se resumen en el siguiente esquema :



Pasos a seguir para el diagnóstico de la listeriosis.

F.- Resumen y Comentarios.-

Listeria monocytogenes representa una especie bacteriana que ha podido ser diferenciada de otros microorganismos similares por métodos culturales, bioquímicos y biológicos.

La enfermedad causada por este microorganismo se conoce como listeriosis, transmisible de animales a hombre, por lo que se considera una zoonosis. Se desconocen las vías de transmisión de la enfermedad, excepción hecha de la listeriosis neonatal en que la infección pasa de la madre al feto por ruta transplacentaria; los casos de origen humano y animal no muestran diferencias entre sí.

Listeria no presenta predilección de edad o sexo para causar la infección, excepto la alta afinidad que la bacteria presenta por el útero grávido o por su contenido; además que se considera a este microorganismo como una de las causas más frecuentes de daño fetal, aborto y muerte neonatal.

La listeriosis humana se caracteriza por una sintomatología amplia e inespecífica que puede llevar a la confusión con enfermedades de diferente etiología.

Experimentalmente, cultivos virulentos de colonias lisas son capaces de estimular en roedores una monocitosis, la cual es provocada por un extracto lipídico conocido como Agente Productor de Monocitosis (MPA); por instilación en la conjuntiva de conejos, provoca una queratoconjuntivitis (Prueba de Antón). La inoculación parenteral de este microorganismo en mamíferos, causa una enfermedad séptica con una variada manifestación clínica y orgánica; hígado, bazo, Sistema Nervioso Central y órganos reproductores son frecuentemente afectados. Histopatológicamente se ven granulomas focales típicos llamados "listeriomas", característicos de esta infección; la supuración y los abscesos son menos comunes.

El grado de madurez, la resistencia a la infección y la puerta de entrada del microorganismo al huésped, tiene un papel decisivo en el curso de la enfermedad ; en general, es conocido que los animales jóvenes tienen una gran susceptibilidad a la listeriosis, y en los animales adultos frecuentemente se presenta como un invasor secundario.

También se considera a Listeria monocytogenes como un organismo "oportunista", pues ocurre frecuentemente como complicación a un desorden primario, sobre todo en enfermedades que suprimen el sistema inmune del huésped.

Las medidas profilácticas comprenden un perfeccionamiento general en sanidad, con referencia particular a un estricto control de productos animales destinados a consumo humano. Son necesarias medidas de instrucción y orientación a individuos expuestos, personal de obstetricia, profesionales de Veterinaria y toda la gente que se dedique al cuidado de animales o al manejo de sus productos.

Tanto en hombre como en animales, la quimioterapia con ciertos antibióticos como tetraciclina, cloranfenicol, eritromicina, etc., o la combinación de ellos, como penicilina y estreptomicina, penicilina y gentamicina, etc., han reducido definitivamente el rango de mortalidad de las formas severas de la infección listérica que llegó a ser hasta del 70%, aunque el tratamiento generalmente sólo es favorable si es instituido en un estado temprano de la infección.

Listeria es responsable de grandes pérdidas económicas cuando se presenta en poblaciones animales, ya que además de causar infecciones de variada sintomatología, en animales preñados puede provocar aborto y daño o muerte del feto, además de quedar como contaminante de los productos animales para consumo humano.

De todo lo anterior, fácilmente se deduce la necesidad de un mejor conocimiento de la listeriosis, su prevención, medidas de control y tratamiento. Para esto, muchos factores aún oscuros de la enfermedad deben ser debidamente elucidados, como son : el conocimiento de los reservorios naturales de la bacteria, las vías de transmisión de la enfermedad, el perfeccionamiento de un medio de cultivo altamente selectivo, así como el desarrollo de un método que permita el aislamiento del microorganismo en un tiempo más corto que los usados hasta ahora.

Así mismo, se recomienda la continuación de los trabajos tendientes a la obtención de una vacuna efectiva ante esta enfermedad y la elaboración de un programa educacional dirigido a pediatras, veterinarios, personal de obstetricia y gente dedicada al manejo de animales y sus productos, con el fin de evitar una infección "profesional" ; pero sólo la detección de los reservorios naturales de Listeria monocytogenes y sus portadores podrá, en un momento dado, permitir la erradicación de esta enfermedad.

G.- Bibliografía.-

- 1.- Abbott R.L., et al .- Listeria monocytogenes endophthalmitis with black hypopyon. Am J Ophthalmol. 86 (5) : 715-9 ; Nov 78
- 2.- Adams H., Toxopeus H.- Neonatal Listeria monocytogenes meningitis. A case report. S Afr Med J. 53 (12) : 463-4 ; 1978
- 3.- Ahlfors C.E., et al. Neonatal listeriosis. Am J Dis Child 131 (4) : 405-8 ; Apr 77
- 4.- Albritton W.L., et al.- Neonatal listeriosis : Distribution of serotypes in relation to age at onset of disease. J Pediatr. 88 (3) : 481-3 ; Mar 76
- 5.- Ales Reinlein J.M., y col.- Infección por Listeria monocytogenes. Rev Clin Esp. 133 : 205-10 ; 15 Mayo 74
- 6.- Anderson G.D.- Listeria monocytogenes septicemia in pregnancy. Obstet Gynecol. 46 (1) : 102-4 ; Jul 75
- 7.- Azimi P.H., Koranyi K., Lindsey K.D.- Listeria monocytogenes. Synergistic effects of ampicillin and gentamicin. Am J Clin Pathol. 72 (6) : 974-7 ; 79
- 8.- Bagnarello A.G., et al.- Listeria monocytogenes endophthalmitis. Am J Ophthalmol. 95 (6) : 1004-5 ; Jun 77
- 9.- Ballou P.H., et al.- Listeria endophthalmitis. Arch Ophthalmol. 97 (1) : 101-2 ; Jan 79
- 10.- Bassani J.A.- Listeria monocytogenes : A case of premature labor and neonatal sepsis. Am J Obstet Gynecol. 136 (3) : 410-11 ; Feb 80
- 11.- Basan R.- Bacterial endocarditis produced by Listeria monocytogenes. Case presentation and review literature. Am J Clin Pathol. 63 (4) : 522-7 ; Apr 75
- 12.- Beyer A.S., et al.- Listeria monocytogenes endocarditis : report of a case and review of the literature. Am J Med Sci. 273 (3) : 319-23 ; May-Jun 77

- 13.- Beaugregard M., et al .- Isolation of Listeria monocytogenes from brain specimens animals in Ontario.- Can. Vet. J. 12 : 221-3 : Dec. 71
- 14.- Bhujwala R. A., Hingorani V., Chandra R. K.- Genital listeriosis in Delhi. A pilot study . - Indian J. Med. Res. 61 : 1284-88 ; 1973
- 15.- Bhujwala R. A., et al .- Perinatal listeriosis : A bacteriological and serological study. - Indian J. Med. Res. 63 (10) : 1503-8 ; Oct. 75
- 16.- Blenden D. C. - Latency in listeriosis : a review and assessment.
Can. J. Public. Health 65 : 198-201 ; May-Jun. 74
- 17.- Bojsen-Moller J. - Human listeriosis. Diagnostic, epidemiological and clinical studies. - Acta Pathol. Microbiol. Scand. (B) 229 : 1-157 ; 1972
- 18.- Bernard J. E. - Listeria infections : some aspects of human and animal infection.
Rev. Med. Suisse Romande 94 : 295-304 ; Apr. 74
- 19.- Botzler R.G., et al . - Listeria in aquatic animals.
J. Wildl Dis. 9 : 163-70 ; Apr. 73
- 20.- Botzler R.G., et al .- Survival of Listeria monocytogenes in soil and water.
J. Wildl Dis. 10 : 204-12 ; Jul. 74
- 21.- Bowmer E. J., et al .- Listeria monocytogenes infections in Canada.
Can. Med. Assoc. J. 109 : 125-9 ; 21 Jul. 73
- 22.- Broadbent D. W.- Listeria as a cause of abortion and neonatal mortality in sheep.
Aust. Vet. J. 48 : 391-4 ; Jul. 72
- 23.- Broadbent D. W.- Infections associated with ovine perinatal mortality in Victoria.
Aust. Vet. J. 51 (2) : 71-4 ; Feb. 75
- 24.- Buchanan R. E., N. E. Gibbons. - Bergey's manual of determinative Bacteriology.
Co. Editors. 8a. ed. 1974. pag: 593-6

- 25.- Burges P., et al .- Simultaneous Listeria monocytogenes septicoemia in mother and pre-term infant. - Postgrad Med. J. 55 (649) : 810-11 ; Nov. 79
- 26.- Burke D., et al .- Listeriosis in man.
Med. J. Aust. 1 : 292-4 ; 10 Feb. 73
- 27.- Busch L. A.- Human listeriosis in the United States 1967 - 69
J. Infect. Dis. 123 : 328-32 ; Mar. 71
- 28.- Buset M., Dupont E., Verserstraeten P., et al .- Listeriose apres transplantation renale. Dix Observations. - Nouv Presse Med. 8 (40) : 3231-4 ; 1979
- 29.- Cambronero J. A., y col.- Síndrome de enfermedad respiratoria en adultos causada por Listeria monocytogenes. - Rev. Clín. Esp. 157 (2) : 127-9 ; 30 Abril 80
- 30.- Carbonelle B., Cottin J., Parvery F., et al. - Epidemie de listeriose dans l'ouest de la France (1975-6). - Rev. Epidemiol. Sante Publ. 26 (6) : 451-67 ; 78
- 31.- Carpenter P.- Inmunología y Serología. - La Prensa Médica Mexicana.
1972 ; pag : 49-52
- 32.- Charlton K. M., et al .- Spontaneous listeric encephalitis and neuritis in sheep. Light microscopic studies. - Vet. Pathol. 14 (4) : 297-313 ; Jul. 77
- 33.- Choubin C. E., Marr J. S., Sierra M. F., Becker S. - Listeria and Gram negative bacillary meningitis in New York, 1972-79. Frequent causes of meningitis in adults. - Am. J. Medicine 71 (2) : 199-210 ; Aug. 1981
- 34.- Clark R. A.- Bacterial endocarditis caused by Listeria monocytogenes.
West J. Med. 126 (5) : 403-5 ; May. 77
- 35.- Cohen S. N.- Perinatal Listeriosis. - Lancet 8184 (11) : 32 ; 5 July 1980
- 36.- Cooper R. F., Dennis S.M.- Further characterization of Listeria monocytogenes serotype 5. - Can. J. Microbiol. 24 (5) : 598-9 ; 1978

- 37.- Córdoba A. F., Estrada-Porra S. - Fundamentos de Inmunología e Inmunoquímica.
- Programa regional de Desarrollo Científico y Tecnológico. - Depto. de Asuntos Científicos. - Secretaría General de los Estados Americanos. - Washington, D. C. 1973 pag : 57-66 ; 85-90
- 38.- Corwin N. D. - Listeria monocytogenes meningitis. Report of a case and review of the literature. - J. Med. Soc. N. J. 70 : 105-9 ; Feb. 73
- 39.- Cotero A., et al. - Neonatal listeriosis. Presentation of nine cases.
An. Esp. Pediatr. 9 (2) : 158-65 ; Mar.-Apr. 76
- 40.- Crocher E. F., et al. - Cerebral abscess due to Listeria monocytogenes.
Med. J. Aust. 1 (4) : 90-2 ; 24 Jan. 76
- 41.- Davis B. D., R. Dulbecco., H. N. Eisen., H. S. Ginsberg., W. B. Wood. -
Tratado de Microbiología .- Ed. Salvat S.A. - 1a. ed. 1977 pag : 933-4
- 42.- Degen R. - Proceedings : Involvement of the central nervous system in neonatal listeriosis. - Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. 19 : 411-7 ; 1972
- 43.- Denis S. M. - Perinatal lamb mortality in Western Australia. 6 listeric infection.
Aust. Vet. J. 51 (2) : 75-9 ; Feb. 75
- 44.- De Soldati L., et al. - Bacterial endocarditis due to Listeria monocytogenes.
Cardiology 57 : 172-80 ; 1972
- 45.- Diencio J. C., et al. - Listeriosis in gestation.
Reproducción 1 (1) : 37-51 ; Jan.-Mar. 1974
- 46.- Duster M., et al. - Bacteriological and histopathological evaluation of guinea pigs after infection with Listeria monocytogenes.
Infect. Immun. 15 (3) : 916-24 ; Mar. 1977
- 47.- Deval C., et al. - Listeriosis in pregnant women. Incidence and diagnostic methods.
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 5 (2) : 271-88 ; Mar. 76

- 48.- Edmiston C. E., et al.- Evaluation of gentamicin and penicillin as a synergistic combination in experimental murine listeriosis.
Antimicrob. Agents Chemother. 16 (6) : 862-3 ; Dec. 1979
- 49.- Elischerová K., et al.- Proceedings : Listeriosis in professionally exposed persons.
Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. 19 : 379-84 ; 1972
- 50.- Espaze E. P., Gassin M., Cortieu A. L.- Diagnostic bacteriologique de la listeriose. - Feuille Biol. 19 (102) : 33-8 ; 1978
- 51.- Filice G. A., Cantrell H. F., Smith A. B., et al.- Listeria monocytogenes infection in neonates : investigation on an epidemic.
J. Infect. Dis. 138 (1) : 17-23 ; 1978
- 52.- Filloy Y. L., y col.- Infección por Listeria monocytogenes.
Bol. Méd. Hosp. Infant. Méx. 33 (3) : 547-53; Mayo-Junio 1976
- 53.- Finley G. G., et al.- An epizootic of listeriosis in chinchillas.
Can. Vet. J. 18 (6) : 164-7 ; Jun. 77
- 54.- Freedman L. J., Mannuti M. T., Schwarz R. H.- Obstetrical management of maternal listeremia.- Diagn. Gynecol. Obstet. 2 (2) : 157-9 ; 1980
- 55.- Gardner I. D., et al.- Age-related decline in the resistance of mice to infection with intracellular pathogens.- Infect. Immun. 16 (2) : 593-8 ; May. 77
- 56.- Girard J. R., et al.- Listeriosis and pregnancy.-
Nouv Presse Med. 2 : 211-3 ; 27 Jan. 73
- 57.- Girard J. R., et al.- Listeriosis. Occurrence in spontaneous interruptions of pregnancy.- Nouv Presse Med. 2 : 215-8 ; 27 Jan. 73
- 58.- Gitter M.- Listeria monocytogenes in "oven-ready" poultry.
Vet. Rec. 99 (17) : 336 ; 23 Oct. 76

- 59.- Gómez-Memoso E., et al.- Listeria monocytogenes : faecal carriers and perinatal mortality.- Microbiol. Esp. 28 (3-4) : 117-28 ; Jul.-Dec. 75
- 60.- Gordon R. C., et al.- Influence of several antibiotics, singly and in combination, on the growth of Listeria monocytogenes.- J. Pediatr. 80 : 667-70 ; Apr. 72
- 61.- Graham Sir., S. Wilson., A. A. Miles.- Principles of bacteriology and Immunity. Edward Arnold (Publishers) LTD. 5a. ed. London 1964 Vol. I (528-34)
Vol. II (1582-6 ; 2150-53)
- 62.- Gránstol H.- Listeriosis in sheep. Listeria monocytogenes and immunological state in healthy sheep.- Acta Vet. Scand. 20 (2) : 168-79 ; 1979
- 63.- Gránstol H.- Listeriosis in sheep. Isolation of Listeria monocytogenes from grass silage.- Acta Vet. Scand. 20 (4) : 492-7 ; 1979
- 64.- Gránstol H.- Listeriosis in sheep. Listeria monocytogenes in sheep fed hay or grass silage during pregnancy. Immunological state, white blood cells, total serum protein and serum iron.- Acta Vet. Scand. 21 (1) : 1-10 ; 1980
- 65.- Grotte J., Nelson W., Metocha J.- Listeria encephalitis.
Arch. Neurol. 38 (3) : 200 ; Mar. 81
- 66.- Groves R. D., et al.- Separation of pathogenic from apathogenic Listeria monocytogenes by three in vitro reactions.-
J. Clin. Microbiol. 56 (6) : 559-63 ; Jun. 77
- 67.- Guevara J. M., y col.- Listeriosis humana en Perú.
Tropenmed Parasitol. 30 (1) : 59-61 ; Mar. 79
- 68.- Halliday H. L., et al.- Perinatal listeriosis. A review of twelve patients.
Am. J. Obstet. Gynecol. 133 (4) : 405-10 ; 15 Feb. 79
- 69.- Harper I. A., et al.- Diagnosis of listerial infections in infants.
Postgrad. Med. J. 48 : 663-6 ; Nov. 72

- 70.- Heineman H. S.- Treatment of Listeria monocytogenes meningitis.
N. Engl. J. Med. 285 : 1206-7 ; 18 Nov. 71
- 71.- Hoffer L.- Microbiology problem.
Am. J. Med. Technol. 44 (9) : 870-1 ; Sept. 78
- 72.- Hughes K. L.- Listeria as a cause of abortion and neonatal mortality in sheep.
Aust. Vet. J. 51 (2) : 97-9 ; Feb. 75
- 73.- Hume O. S.- Maternal Listeria monocytogenes septicoemia with sparing of the fetus.- Obstet. Gynecol. 48 (1 suppl.) : 33s-34s ; Jul. 76
- 74.- Huang V. H.- Listeriosis during pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 126 (2) : 285-6 ; 15 Sep. 76
- 75.- Iglesias Sains F. J., y col.- Ventriculitis causada por Listeria monocytogenes.
Rev. Cubana Med. Trop. 32 (1) : 73-8 ; En.-Abr. 1980
- 76.- Iwanson S., Larson S.- Outcome of Listeria monocytogenes infection in compromised and non-compromised adults. A comparative study of 72 cases.
Infection 7 (2) : 54-6 ; 1979
- 77.- Jacobs M. R., et al.- Epidemic listeriosis. Report of 14 cases detected in 9 months.
Afr. Med. J. 54 (10) : 389-92 ; 2 Sep. 1978
- 78.- Jagtap P., et al.- Genital listeriosis (A case report).
J. Postgrad. Med. 21 (3) : 157-60 ; Jul. 75
- 79.- Jarvis W., Sutton R., Biggar W. D.- Listeria meningitis in a normal child.
Clin. Pediatr. 19 (10) : 708-9 ; 1980
- 80.- Julian B. J.- Letter : Isolating Listeria monocytogenes.
Vet. Rec. 96 (18) : 411 ; 3 May. 75
- 81.- Kennard C., et al.- Infection of the brainstem by Listeria monocytogenes.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 42 (10) : 931-3 ; Oct. 79

- 82.- Khan M. A., et al.- *Listeria* bacteremia with acute pericarditis.
Chest 60 : 496-7 ; Nov. 71
- 83.- Khan M. A., et al.- Proceedings : Differential media for the isolation of Listeria monocytogenes. Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. 19 : 371-2 ; 1972
- 84.- Koh K. S., et al.- *Listeria* amnionitis as a cause of fetal distress.
Am. J. Obstet. Gynecol. 136 (2) : 261-3 ; 15 Jan. 1980
- 85.- Ladds P. W., et al.- Sequential studies of experimentally induced ovine listerial abortion : Pathologic changes. Am. J. Vet. Res. 35 : 155-60 ; Feb. 74
- 86.- Ladds P. W., et al.- Sequential studies experimentally induced ovine listerial abortion : Clinical changes and bacteriologic examinations.
Am. J. Vet. Res. 35 : 160-5 ; Feb. 1974
- 87.- Larsen S. A., et al.- Immune : response to Listeria monocytogenes in rabbits and humans. Appl. Microbiol. 27 : 1005-13 ; Jun. 1974
- 88.- Larsen S., Cederberg A., Ivarsson S., et al.- Listeria monocytogenes causing hospital-acquired enterocolitis and meningitis in newborn infants.
Br. Med. J. 2 (6135) : 473-4 ; 1978
- 89.- Larsen S., et al.- Clinical aspects on 64 cases of juvenile and adult listeriosis in Sweden. Acta Med. Scand. 204 (6) : 503-8 ; 1978
- 90.- Larsen S.- Epidemiology of listeriosis in Sweden 1958-74
Scand. J. Infect. Dis. 11 (1) : 47-54 ; 1979
- 91.- Larsen S., Linell F.- Correlations between clinical post mortem findings in listeriosis. Scand. J. Infect. Dis. 11 (1) : 55-8 ; 1979
- 92.- Larsen S., et al.- Listeriosis during pregnancy and neonatal period in Sweden 1958-1974. Acta Paediatr. Scand. 68 (4) : 486-93 ; Jun. 1979

- 93.- Le Gougec C., et al.- Listeriosis in pregnant women. Value of hemoculture ;
prevention of neonatal listeriosis. Rev. Fr. Gynecol. Obstet. 67 : 537-40 : Oct. 72
- 94.- Lechtenberg R., Sierra M. F., Pringle G. F., et al.- Listeria monocytogenes :
Brain abscess or meningoencephalitis. Neurology 29 (1) : 86-90 ; 1979
- 95.- Leighton I.- Use of selective agents for the isolation of Listeria monocytogenes.
Med. Lab. Sci. 36 (3) : 283-4 ; Jul. 1979
- 96.- Lorber B., et al.- Letter : Listeria meningitis during cefazolin therapy.
Ann. Intern. Med. 82 (2) : 226 ; Feb. 75
- 97.- Lunan C. G.- Listeriosis. Can. J. Med. Technol. 35 : 28-9 ; Jan-Feb. 1973
- 98.- Mac Donald D. W., et al.- Listeria monocytogenes isolations in Alberta 1951-70.
Can. Vet. J. 13 : 69-71 ; Mar. 1972
- 99.- Mac Donald D. W., et al.- Letter : Prevalence of Listeria monocytogenes in the
newborn. Arch. Dis. Child 51 (8) : 645 ; Aug. 1976
- 100.- Macleod N. S., et al.- Listeria monocytogenes type 5 as a cause of abortion in
sheep. Vet. Rec. 95 (16) : 365-7 ; 19 Oct. 74
- 101.- Mc Emery G., et al.- Perinatal listeriosis. Arch. Dis. Child
55 (2) : 165-6 ; Feb. 80
- 102.- Mearns P., et al.- Epidemiology and pathogenesis of listeriosis.
San. Hep. Paris 47 : 2475-80 ; 8 Nov. 71
- 103.- Medoff G., et al.- Listeriosis in humans : an evaluation.
J. Infect. Dis. 123 : 247-50 ; Mar. 71
- 104.- Muellerling R. C Jr., et al.- Antibiotic synergism against Listeria monocytogenes.
Antimicrob. Agents Chemother. 1 : 30-4 ; Jan. 1972
- 105.- Mohan K., et al.- Synergism of penicillin and gentamicin against Listeria mono-
cytogenes in ex vivo hemodialysis culture.

- J. Infect. Dis. 135 (1) : 51-4 ; Jan. 1977
- 106.- Morgan J. H.- Infectious keratoconjunctivitis in cattle associated with Listeria monocytogenes. Vet. Rec. 100 (6) : 113-4 ; 5 Feb. 1977
- 107.- Morrison R. E., Brown J., Gooding R. S.- Spinal cord abscess caused by Listeria monocytogenes. Arch. Neurol. 37 (4) : 243-4 ; 1980
- 108.- Myers T. J., Rodgers J. W.- Listeria monocytogenes empyema and bacteremia complicating chronic lymphocytic leukemia. Cancer 46 (3) : 619-20 ; 1980
- 109.- Newman J. H., et al.- Arthritis due to Listeria monocytogenes. Arthritis Rheum. 22 (10) : 1139-40 ; Oct. 1979
- 110.- Oshima K., et al.- A case of bovine cerebral listeriosis with ocular lesion. Jap. J. Vet. Sci. 36 (2) : 183-5 ; Apr. 1974
- 111.- Outteridge P. M.- Infection of sheep with Listeria monocytogenes. Aust. Vet. J. 48 : 580 ; Oct. 1972
- 112.- Phethak N. I.- The Listeria monocytogenes infection. A case report and review of the literature with special reference to the cases in Maine. J. Maine Med. Assoc. 67 (7) : 196-8 ; Jul. 1976
- 113.- Patsky L., et al.- Proceedings : Tetracycline treatment of pregnant women with suspected listeriosis. Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. 19 : 403-4 ; 1972
- 114.- Petilli E. S., D'Ablaing G., Ledger W. J.- Listeria monocytogenes chorioamnionitis : Diagnosis by transabdominal amniocentesis. Obstet. Gynecol. 55 (suppl. 3) : 5s-8s ; 1980
- 115.- Platt M., et al.- Listeria monocytogenes sepsis with disseminated intravascular coagulation. South Med. J. 65 : 490-2 ; Apr. 72

- 116.- Pont J., et al. - Neonatal listeriosis.
Rev. Fr. Gynecol. Obstet. 67 : 739-47 ; Dec. 1972
- 117.- Relovich B., et al. - Proceedings : Methods to isolate Listeria monocytogenes
from different materials. Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. 19 : 367-9 ; 1972
- 118.- Robertson M. H., et al. - Two cases of perinatal listeriosis.
Arch. Dis. Child 54 (7) : 549-51 ; Jul. 1979
- 119.- Sereiva L. R., Montenegro D., Padilla M., Victor E. G. - Endocarditis
infecciosa por Listeria monocytogenes. A proposito de um caso.
Anq. Bras. Cardiol. 33 (3) : 193-5 ; 1979
- 120.- Sarevolatz L. D., Burch K. H., Madhavan T., Quinn E. L. - Listerial
prosthetic valve endocarditis. Successful medical therapy.
J. Am. Med. Assoc. 240 (20) : 2186-7 ; 1978
- 121.- Schuster G. P. J., Weill R III. - Listeria monocytogenes infection after renal
transplantation. Arch. Intern. Med. 137 (10) : 1395-99 ; 1977
- 122.- Seeliger H. P. - Listeriosis. Germ. Ed. by H. Eyer., Basel., S. Karger. 1961
- 123.- Seeliger H. P. - Serovariants of Listeria monocytogenes and other Listeria
species. Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. 22 (2) : 179-81 ; 1975
- 124.- Senecal J., et al. - Detection of Listeria infection in premature babies.
Nord Press Med. 2 : 1074 ; Apr. 1973
- 125.- Simpson J. F. - Listeria monocytogenes meningitis : an opportunistic infection.
J. Neurol. Neurosurg Psychiatry 34 : 657-63 ; Dec. 71
- 126.- Sheddelford P. G., et al. - Listeria revisited.
Am. J. Dis. Child 131 (4) : 391-2 ; Apr. 77
- 127.- Shaw W. B., et al. - Letter : Isolating Listeria monocytogenes.
Vet. Rec. 96 (22) : 493-4 ; 31 May. 1975

- 128.- Sneadd J. W., et al.- Listeria monocytogenes endophthalmitis.
Am. J. Ophthalmol. 84 (3) : 337-40 ; Sept. 77
- 129 Solar R., y col.- Infección por Listeria monocytogenes después de un trasplante renal. Rev. Clín. Esp. 156 (4) : 271-2 ; 29 Feb. 1980
- 130.- Steele P. E., et al.- Listeria monocytogenes. Macroabceses of placentas.
Obstet. Gynecol. 53 (1) : 124-7 ; Jan. 1979
- 131.- Storr C. N., et al.- Listeria infections in the newborn.
Arch. Dis. Child 121 (16) : 945-6 ; 20 Apr. 1980
- 132.- Stuart M. R., et al.- A numerical study on the relationships of Listeria and Erysipelothrix. J. Gen. Microbiol. 73 : 551-65 ; Dec. 1972
- 133.- Suchet H. J.- La listeriose de la femme enceinte.
Contraception Fertil Sex. 6 (3) : 189-96 ; 1978
- 134.- Taylor A. G.- Listeriosis. Lancet 1 (8178) : 1136 ; 24 May. 1980
- 135.- Touraine J. L., et al.- Listeriosis following renal transplantation.
Nouv Presse Med. 1 : 2813-7 ; 25 Nov. 1972
- 136.- Toyoda M.- Studies on the listeriosis of domestic animals and human beings with a special reference to the epidemiological observations made in Ibaragi Prefecture.
Inst. J. Zoonoses 5 (2) : 111-5 ; Dec. 1978
- 137.- Veriend S., et al.- Neonatal listeriosis.
Postgrad. Med. J. 51 (592) : 96-9 ; Feb. 1975
- 138.- Visintine A. M., et al.- Infection in infants and children.
Am. J. Dis. Child 131 (4) : 393-7 ; Apr. 1977
- 139.- Washington H A. J. M.D.- Laboratory procedures in clinical microbiology.
Boston 1964 1a. ed. pag : 135-6

- 140.- Watkins J., Sleath K. P.- Isolation and enumeration of Listeria monocytogenes from sewage, sewage sludge and river water.
J. Applied Bacteriology 50 (1) : 1-11 ; Feb. 1981
- 141.- Weis J., et al.- Incidence of Listeria monocytogenes in nature.
Appl. Microbiol. 30 (1) : 29-32 ; Jul. 1975
- 142.- Wexler H., et al.- Isolation, characterization and biological properties of an endotoxin-like material from the Gram-positive organism Listeria monocytogenes.
Infect. Immun. 23 (3) : 845-57 ; Mar. 1979
- 143.- Wiggins G. L., Albritton W. L., Feeley J. C. - Antibiotic susceptibility of clinical isolates of Listeria monocytogenes.
Antimicrob. Agents Chemother. 13 (5) : 854-60 ; 1978
- 144.- Wilkinson B. J., et al.- A numerical taxonomic survey of Listeria and related bacteria. J. Gen. Microbiol. 98 (2) : 399-421 ; Feb. 77
- 145.- Wolf P. L., B. Russel., A. Shimoda.- Practical clinical Microbiology and Mycology. Techniques and interpretations.
A Wiley Biomedical-Health Publication. John Wiley & Sons Inc. 1975 (102-3)
- 146.- Yamauchi J., Namiki M., Otsubo O., et al.- Chorio-meningo-encephalitis due to Listeria monocytogenes after renal transplantation.
Jpn. J. Exp. Med. 48 (2) : 143-8 ; 1978
- 147.- Zemer R., y col.- Meningitis por Listeria monocytogenes. Reporte de un caso.
Rev. Fac. Cienc. Med. Córdoba 28 : 305-9 ; Jul.-Sep. 1970