

15-91  
28J



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

PAPEL PATOGENO ACTUAL DE  
*Listeria monocytogenes*

**TRABAJO ESCRITO**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA  
P R E S E N T A :  
MARIA DEL ROSARIO MACIAS OJEDA



MEXICO, D. F.

1992

**SELLO DE ORIGEN**



## **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 está 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.

## CONTENIDO

INTRODUCCION.....	1
CAPITULO I GENERALIDADES.....	2
Historia y Antecedentes.....	2
Taxonomía.....	6
Morfología y Fisiología.....	7
Constitución Química y Antigénica.....	9
Requerimientos Nutricionales.....	10
Identificación en el Laboratorio.....	10
- Características de Cultivo.....	11
- Examen Microscópico.....	13
- Pruebas Bioquímicas.....	14
- Pruebas Serológicas.....	15
- Pruebas de Patogenicidad.....	16
- Epidemiología.....	16
CAPITULO II. PAPEL PATOGENO.....	18
Listeriosis en hospedadores normales e inmunocomprometidos.....	18
- Meningitis.....	24
- Infección listérica neonatal.....	27
- Listeriosis durante el embarazo.....	31
- Abscesos cerebrales.....	34
- Listeriosis en pacientes con SIDA.....	38
- Otras enfermedades.....	40
CAPITULO III. DISCUSION.....	42
CONCLUSIONES.....	45
BIBLIOGRAFIA.....	46

## INTRODUCCION.

Este trabajo representa una revisión bibliográfica actualizada sobre *Listeria monocytogenes*, microorganismo ampliamente distribuido en la naturaleza, e importante patógeno en Medicina Veterinaria y Humana. En el primer caso se le reconoce como responsable de grandes pérdidas económicas debido a que compromete la vida de los ganados ovino y vacuno, mientras que en el segundo, su relevancia radica en que puede provocar abortos, meningitis (con altos porcentajes de mortalidad o de graves secuelas neurológicas en los sobrevivientes), abscesos cerebrales e infecciones perinatales.

Cabe subrayar que esta bacteria ataca principalmente a personas inmunocomprometidas, aunque también puede afectar a los individuos sanos. En este trabajo se hizo énfasis en la listeriosis humana, dado que aún es poco conocida, tanto por el personal médico como por el personal de laboratorio, no obstante la extensa literatura que se viene generando como consecuencia de su notable trascendencia.

## CAPITULO I. GENERALIDADES.

### Historia y Antecedentes

Antes de terminar el siglo pasado, investigadores franceses y alemanes observaron bacilos Gram positivos característicos en las muestras de tejido de algunos pacientes, quienes probablemente padecían de listeriosis.

En los años siguientes, la bacteria se aisló y recibió diferentes nombres por parte de los investigadores que la detectaron. Así, en 1919, Hulphers asignó el nombre de *Bacillus hepaticus* a un microorganismo identificado en un foco necrótico localizado en el hígado de un conejo y, en ese mismo año, médicos franceses conservaron un "difteroide" aislado de LCR de pacientes con meningitis (25).

En 1924, se le denominó *Bacterium monocytogenes* debido a la monocitosis que producía en conejos, ello se descubrió durante una epizootia ocurrida en estos animales de laboratorio, en Inglaterra. En 1925, provocó otra epizootia entre roedores en el Río Tíger, región de Sudáfrica. El microorganismo causante, llamado *Bacillus* del Río Tíger, fue nombrado *Listerella hepatolytica* por Firie, en honor a Lord Joseph Lister, el "Padre de la Antiseptia".

En 1929, Nyfeldt fue convencido para que aislara al agente etiológico de la mononucleosis infecciosa, aisló a un bacilo y lo nombró *Bacterium monocytogenes* *florentii*; sin embargo, la monocitosis que él observó en su paciente no coincidía con la que se considera característica común de la enfermedad humana. Fue hasta 1940, cuando el microorganismo fue llamado *Listeria monocytogenes* (25,51)

Este microorganismo es un importante patógeno en Medicina Veterinaria, ya que es causante de aborto y meningoencefalitis en ganado ovino y vacuno y de algunas otras enfermedades en distintos mamíferos, pájaros y peces (9,18,25,51,55). Una característica distintiva de los cuadros que origina es la monocitosis en sangre periferica de conejos y cobayos.

Sin embargo, *Listeria monocytogenes* se ha identificado también en humanos, siendo el primer caso reportado el de un enfermo con un padecimiento semejante a la mononucleosis.

Aproximadamente del 1 al 5% de humanos son portadores intestinales asintomáticos de *Listeria monocytogenes* (18,36,38). En un estudio realizado, el 22% de 37 receptores de transplante renal, mostró al microorganismo en sus heces (36).

Se han encontrado aislamientos de *Listeria monocytogenes* más frecuentemente que de *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium*

diphtheriae o *Syngnelethrix rhinocerotidis*, los cuales están entre los bacilos Gram positivos de importancia médica "clásica".

En 1971, el porcentaje de mortalidad reportado para pacientes con listeriosis fue entre 42 y 50%. Sin embargo, está claro que la mortalidad varía considerablemente con los diferentes síndromes clínicos.

Individuos con máximo riesgo para desarrollo de listeriosis son: mujeres embarazadas y sus fetos, niños recién nacidos, personas de edad madura debilitadas y hospedadores inmunocomprometidos (23,25,55).

Otros factores predisponentes menos frecuentes, incluyen alcoholismo, cirrosis, hemocromatosis (en la que hay incremento de hierro), colitis ulcerativa, asma, SIDA y otras condiciones con deterioro de la respuesta inmunológica.

El porcentaje máximo de mortalidad ocurre en pacientes con granulomatosis infantiséptica y en pacientes inmunosuprimidos que tienen meningitis (10). Entre 1978 y 1981 en Estados Unidos se reportaron 265 casos de meningitis debidos a *Listeria monocytogenes* de 27 estados participantes en el Estudio Nacional de Vigilancia de Meningitis Bacteriana. *Listeria monocytogenes* se reportó como la segunda causa más común de meningitis neonatal, después de los estreptococos del grupo B y la segunda causa más

común de meningitis bacteriana en personas de más de 60 años después de *Streptococcus pneumoniae* (9).

En lo referente a Veterinaria, esta bacteria se ha aislado en más de 50 especies de animales de sangre caliente y sangre fría, de la misma forma se ha encontrado en leche y otros productos lácteos (tanto pasteurizados como no pasteurizados) y en vegetales. Igualmente se ha encontrado en el medio ambiente como en aguas residuales, ensilaje, tierra, abonos nitrogenados y vegetación marchita (23,36).

también se han reportado algunos brotes recientes de enfermedad por el manejo de alimentos (2,3,22,23,24,25,26,27,32,34 35,36,37,38,39,43,45,50,56), esto ha estimulado un mejoramiento en el conocimiento e interés de la listeriosis, particularmente en lo que se refiere a la vía de transmisión de la infección y a los posibles mecanismos de patogénesis. Parece claro que los alimentos contaminados proveen la mayor fuente de transmisión de *Listeria monocytogenes* del medio a los humanos. En 1986, Ho y col (36) describieron un brote de infección por *L. monocytogenes* tipo 4b, comprendiendo pacientes de 8 hospitales en Massachusetts. Diversos alimentos se implicaron en este brote.

Previamente Schleich y otros, señalaron coles y ensaladas de col como la causa de listeriosis en una provincia canadiense, la col provino de una granja abonada con estiércol de oveja (la cual

había presentado listeriosis un año antes). Más recientemente se reportó otro brote asociado con el manejo de fruta cruda (36,54).

Un gran brote de listeriosis en el sur de California que afectó a madres y a sus niños recién nacidos se asoció con el consumo de quesos estilo mexicano. Este brote se debió al empleo de leche cruda contaminada que se mezcló, conciente o inconcientemente con leche pasteurizada (37). En 1986, *Listeria* también se encontró a partir de cultivos de una marca de helados distribuidos nacionalmente; sin embargo, no se asociaron casos de enfermedad con el consumo de éstos, probablemente porque la concentración de microorganismos (y presumiblemente su rango de multiplicación) en alimentos congelados fue relativamente baja (36).

#### Taxonomía

El género *Listeria* se clasificó previamente dentro de la familia *Corynebacteriaceae*, pero la 8<sup>a</sup> Edición del Manual de Bergey de Bacteriología Determinativa, lo incluye con los géneros *Erwinia* y *Corynebacterium* como "géneros de afiliación incierta" (9,51). Stuart y Welshimer sugirieron que se creara una nueva familia *Listeriaceae*, para acomodar al género no específico *Listeria* y un nuevo género no específico *Murraya*, incluyendo *Murraya grayi* subespecie *grayi* (antiguamente *Listeria grayi*) y *Murraya grayi* subespecie *murrayi* (antiguamente *Listeria murrayi*)

(7,9).

Rocourt y col sugirieron que el género *Listeria* se dividiera en 5 grupos basados en sus propiedades bioquímicas similares y su relación de ADN. El grupo genómico 1, contiene la cepa *Listeria monocytogenes* y serovariedades incluyendo 1/2a, 1/2b, 1/2c, 4a, 4b y otros.

*Listeria innocua*, *Listeria welshimeri* y *Listeria ovalis*, se han aceptado como nombres para los grupos genómicos 3, 4 y 5, respectivamente, mientras *Listeria bulgarica* (serovariedad 5), aún no se ha legalizado como la especie designada para el grupo genómico 2. La virulencia de las cepas difiere extensamente en los grupos genómicos. Solamente cepas de los grupos genómicos 1 y 2 son patógenas para mamíferos. *Listeria monocytogenes* se relaciona antígenicamente a un cierto número de microorganismos, especialmente *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus faecalis*, aunque la identificación serológica definitiva requiere serotipificación de antígenos somático (O) y flagelar (H) (9).

#### Morfología y Fisiología

*Listeria monocytogenes* es un microorganismo de tamaño variable, de 0,4 a 0,5 x 1,0 a 2,0 $\mu$ . Las células son cocobacilares, en ocasiones diplobacilares, con tendencia a producir cadenas de 3 a 5 o más células (y a producir en forma

general elongaciones filamentosas). Los frotis de colonias de 18 a 24 horas de incubación, muestran la típica palizada difteroide o bien, acomodada en forma de V, Y o L. No produce esporas ni cápsula. Es Gram positivo, pero en cultivos viejos puede verse como Gram negativo y aparecer como bacilos alargados y filamentos largos de más de 50 a 100 $\mu$ . La movilidad es por medio de 4 flagelos peritricos a temperaturas de 20 a 25 $^{\circ}$ C, aparecen menos, flagelos o un flagelo a 37 $^{\circ}$ C.

Es facultativo, produce catalasa y puede crecer en un amplio rango de temperatura en medios ordinarios de cultivo, produce una zona limitada de hemólisis total alrededor o debajo de las colonias en agar sangre. Muestra características de baja movilidad en una preparación de gota suspendida, pero son más pronunciadas después de desarrollar entre 20 a 25 $^{\circ}$ C que a 37 $^{\circ}$ C, presentando forma típica de crecimiento en la parte superior de un medio semisólido. Produce ácido pero no gas a partir de glucosa y algunos otros carbohidratos. Hidroliza la esculina, no produce indol y no hidroliza la urea, gelatina, caseína ni leche. No produce ácido sulfhídrico, no reduce los nitratos a nitritos, produce acetoina.

Su crecimiento mejora si se reduce el oxígeno y se provee una atmósfera de 5 a 10% de CO<sub>2</sub>. Crece entre 4 y 38 $^{\circ}$ C, particularmente cuando el medio contiene pequeñas cantidades de glucosa (18,25,36,51,55).

## Constitución Química y Antigenica

Este microorganismo contiene en su pared celular, aproximadamente 20% de hexosa (glucosa y galactosa), 5% de hexosamina y 5% de proteina con alanina, ácido glutámico, ácido diaminopimélico, ácido aspártico y leucina. No contiene glicina o serina, de este modo se distingue de *Synsphaerotrix rhysioptariae*.

Existen, minimo, 16 serovariedades de *Listeria monocytogenes*, identificadas por un agrupamiento serológico de los cinco antigenos flagelares termolábiles y los 14 antigenos termoestables conteniendo carbohidratos. A pesar de esta diversidad, sólo 3 serotipos -1/2a, 1/2b y 4b- son responsables de más del 90% de la enfermedad en humanos. En 1986, el Centro para el Control de la Enfermedad (CDC), mostró en un estudio realizado, que no hay diferencia significativa en la distribución de serotipos entre 6 regiones de los Estados Unidos. De 161 serotipos aislados, 53 (33%) fueron del 4b, 51 (31.5%) fueron del 1/2b, 48 (30%) fueron del 1/2a, 6 (4%) del 3b, 2 (1%) del 3a y 1 (0.5%) del 1/2c. Dentro de estos serotipos se identificaron subgrupos a partir de bacteriófagos lisotipificantes y patrones de isoenzimas. Por medio de estos nuevos sistemas tipificantes se aumenta substancialmente el potencial para la identificación de las cepas que se puedan relacionar con una fuente común y ayudar en la determinación de la epidemiología de la listeriosis.

Pueden identificarse algunos tipos antigénicos por medio de sus antígenos O y H, ya que algunos comparten los primeros factores antigénicos con otras bacterias Gram positivas, pero no con *Styptreloctra*.

El contenido de guanina + citosina G+C, del ADN es de 38 moles %, excepto en *Listeria denitrificans* en la que es de 56 moles % (13,25,45, 51).

#### Requerimientos Nutricionales

*Listeria monocytogenes* requiere para su crecimiento de biotina, riboflavina, tiamina, cisteína, glutamina, isoleucina, leucina, valina y otros aminoácidos. Arginina, histidina, metionina y triptofano, tienen un efecto estimulante sobre su crecimiento (51).

#### Identificación en el Laboratorio

Las muestras apropiadas para el cultivo, varían dependiendo del síndrome clínico, pero *Listeria monocytogenes* se aísla fácilmente de fuentes comunes como sangre, líquido cefalorraquídeo, fluido amniótico y secreciones del tracto genital, puede ser difícil de aislar de ciertas muestras clínicas, particularmente de tejidos retirados durante cirugía o autopsia y muestras muy contaminadas como materia fecal y muestras de fuentes

ambientales; en estos casos se recomienda una técnica de enfriamiento que implica la mezcla del material obtenido, con caldo de soya tripticase o caldo triptosa, en proporción de 1 parte de muestra por 9 de caldo, manteniendo esta mezcla a 4°C con subcultivos semanales durante 4 semanas y, después, mensuales durante 2 meses. Se pueden mantener cultivos puros indefinidamente a -70°C en sangre de conejo desfibrinada.

#### -Características de Cultivo

A partir de muestras de origen clínico, *Listeria monocytogenes* se puede apreciar en el cultivo como colonias redondas, translúcidas, mostrando una zona angosta de hemólisis total en un periodo de 18 a 24 horas (designada -a semejanza de las colonias de estreptococo- como  $\beta$ -hemólisis y con los cuales en ocasiones puede confundirse, sobre todo con *Streptococcus agalactiae*), a excepción del serotipo 5, que muestra una marcada zona ancha de la misma hemólisis total, presente sobre placas de agar infusión de corazón, conteniendo 5% de sangre de conejo, oveja o caballo. El caldo infusión cerebro corazón y varios medios de cultivo comerciales, adicionados de sangre, son satisfactorios. Produce también colonias azul-verde iridiscente cuando se examina con luz indirecta, en un medio libre de sangre como puede ser el de triptosa agar (9).

Los medios con agar sangre de oveja incubados a 35°C durante

24 horas en ambiente aerobio, dan un crecimiento generalmente pobre. También se puede obtener crecimiento en el mismo medio pero incubados con 5 a 10% de CO<sub>2</sub> o en condiciones de anaerobiosis. Las colonias son pequeñas, translúcidas y grises (9,36).

En un medio semi-sólido conteniendo 0.25% de agar, 8.0% de gelatina y 1.0% de glucosa, se presenta su crecimiento en un periodo de 24 horas a 37°C, seguido por extensiones irregulares turbias dentro del medio. Aparece una zona de crecimiento máximo semejante a una sombrilla de 3 a 5 mm debajo de la superficie.

En agar con extracto de hígado de oveja, crecen colonias circulares, lisas, butiráceas, ligeramente planas, transparentes si se ven con luz transmitida y lechosas si se ven con luz reflejada. Se pueden distinguir colonias lisas, intermedias y rugosas. El crecimiento sobre el mismo medio de agar inclinado es confluyente, liso, transparente y butiráceo (9,36,51). El crecimiento sobre agar peptona es más delgado que sobre agar extracto de hígado.

Después de varios meses de incubación, algunas cepas producen un pigmento amarillento o rojizo. Hidrolizan el Tween 80 y el Tween 20. Existe una fosfolipasa que puede causar varios grados de opacidad en medios con yema de huevo, las cepas con pronunciada acción lipolítica, usualmente son fuertemente hemolíticas.

Su temperatura óptima de crecimiento es a 37°C, aunque pueden hacerlo a temperaturas tan bajas como 2.5°C. Se destruyen durante 10 minutos a 58-59°C y sobreviven 8 semanas en NaCl al 20% a 4°C.

Las cepas del serotipo 5 difieren en las siguientes características: la ya mencionada, pronunciada zona de hemólisis total en agar sangre de oveja al 5%, no producen ácido a partir de triosa, salicina, xilosa, dextrina y maltosa (51). Las cepas aisladas a partir de materia fecal y de fuentes ambientales, frecuentemente no son hemolíticas sobre agar sangre de oveja al 5%. Usualmente no pertenecen a serotipos encontrados en material patológico de animales y hombres con listeriosis; no son patógenas en ratones blancos y embriones de pollo y no producen conjuntivitis en los conejos (51).

#### -Examen Microscópico

Las tinciones de Gram realizadas en muestras clínicas, revelan bacilos cortos intra o extracelulares, Gram positivos; sin embargo, su morfología es variable, pueden aparecer cocobacilos formando cadenas cortas y confundirse con estreptococos. Las tinciones de Gram de cultivos en caldo, generalmente muestran bacilos más grandes con la formación típica de palizada, característica de difteroides. Si esta tinción se sobre decolora, *Listeria monocytogenes* puede aparecer como Gram negativa y confundirse con *Xaemonillus* spp (9).

Se ha descrito una tinción inmunoquímica específica con anticuerpos fluorescentes, que puede ser útil en la identificación preliminar del microorganismo, especialmente si éste se encuentra en muestras contaminadas (materia fecal y muestras del medio ambiente). Estudios muy especializados describen la detección específica de *Listeria monocytogenes* en tejidos, por hibridización de ácidos nucleicos; pero ninguno de los dos métodos -hibridización o anticuerpos fluorescentes- es probable que se convierta en un método rutinario en los laboratorios clínicos, debido al alto costo que tiene el realizar estas técnicas y, a que también se debe tener personal altamente capacitado para realizarlas (9,36,51).

#### -Pruebas Bioquímicas

Se han realizado diferentes pruebas bioquímicas, tanto a nivel de investigación como de laboratorio clínico, algunas reacciones, de las más empleadas y, algunas ya mencionadas anteriormente, son las siguientes:

Producción de ácido láctico pero no de gas, a partir de glucosa, amigdalina, esculina, celobiosa, dextrina, fructosa, maltosa, manosa, salicina, almidón y trealosa, no produce ácido sulfhídrico, no reduce los nitratos a nitritos, produce acetoina, es catalasa positivo, hidroliza Tween 80 y Tween 20 y produce diferentes grados de opacidad en medios adicionados de huevo.

## -Pruebas Serológicas

Para estos métodos se requiere definitivamente la identificación serotipificante de los antígenos O y H. La producción de sueros tipificantes específicos es tediosa y no garantizada para diagnóstico de laboratorio. Existen disponibles comercialmente, pruebas rápidas de aglutinación en tubo y portaobjetos; sin embargo, es necesaria la serotipificación más específica, para estudios epidemiológicos. Los serotipos 1a, 1b y 4b, son los que se encuentran con mayor frecuencia, aproximadamente en un 90% de los casos (9).

Se han propuesto varios métodos en los cuales, suspensiones de bacterias muertas, se usan como antígeno sin purificar para detectar anticuerpos específicos contra *Listeria*, incluyendo aglutinación, fijación de complemento, inmunoprecipitación e inmunohemólisis pasiva. Estos métodos no son específicos porque se presenta una reactividad antigénica cruzada entre *Listeria monocytogenes* y otras bacterias Gram positivas, tales como estafilococo, enterococo y *Bacillus spp.* Además, tales métodos son de baja sensibilidad y, por lo tanto no pueden usarse para un diagnóstico efectivo de listeriosis humana.

Debido a esto, la prueba más confiable es la detección de anticuerpos contra la listeriolisina O, ya que es más sensible y específica que cualquiera de las pruebas antes mencionadas (5).

### -Pruebas de Patogenicidad

La prueba ocular de Anton, es una de las pruebas realizadas en el laboratorio para confirmar la patogenicidad de *Listeria*. Se realiza poniendo una gota del cultivo en caldo del microorganismo (con 24 horas de incubación), dentro del saco conjuntival de un conejo joven o un cobayo. *Listeria monocytogenes* produce una severa conjuntivitis purulenta en un lapso de 24 a 36 horas (Prueba de Anton positiva). Como control se utiliza el saco de la conjuntiva del otro ojo, el no inoculado (36).

Otras pruebas son la inoculación intraperitoneal de ratones y la inoculación de la membrana corioalantoidea de embriones de pollo, pero tales pruebas no se requieren para el aislamiento de rutina, ni para la identificación de los aislamientos clínicos.

Métodos más sofisticados, como la tipificación del fago de *Listeria monocytogenes* es de uso internacional en investigación, se ha usado como un sistema presuntivo y algunos estudios indican que es potencialmente útil en investigaciones taxonómicas y epidemiológicas (9,36).

### -Epidemiología

A pesar de que muchos de los aspectos clínicos y microbiológicos de *Listeria monocytogenes* han sido bien

estudiados, el conocimiento de la epidemiología de la listeriosis en los humanos, está lejos de completarse. Muchos factores, incluyendo la incidencia y el modo de transmisión no están muy claros todavía, porque la listeriosis es un padecimiento relativamente raro, o que no se detecta en la mayoría de los laboratorios en forma rutinaria y es hasta fechas más o menos recientes en que se empezó a reportar.

La incidencia de listeriosis en una comunidad puede pasar desapercibida, a menos de que por casualidad se presenten varios casos en una institución, o en un área donde exista vigilancia (18,25,36).

## CAPITULO II. PAPEL PATOGENO.

### Listeriosis en hospedadores normales e inmunocomprometidos

*Listeria monocytogenes* -usualmente considerado como oportunista- se ha reconocido como patógeno humano desde hace más de 50 años; causa enfermedad principalmente en mujeres embarazadas, recién nacidos, ancianos y pacientes inmunocomprometidos. Existen también algunos factores predisponentes como pueden ser el alcoholismo, cirrosis, diabetes, y los tratamientos con corticoesteroides así como otras drogas inmunosupresoras (5,13,14,22,25,36,53,54,56).

Los individuos con su inmunidad celular dañada son particularmente vulnerables a esta enfermedad, aproximadamente el 70% de los pacientes con enfermedad por *Listeria* presentan inmunosupresión en forma fundamental. Las drogas que reducen la acidez gástrica pueden predisponer a la infección. Además de las condiciones predisponentes ya mencionadas, la hemocromatosis y aquellos pacientes sometidos a grandes periodos de hemodialis y frecuentes transfusiones, están en alto riesgo (18).

Se ha visto que lo que distingue a *L. monocytogenes* de las especies no patógenas, es la producción de la hemólisis total, en consecuencia, una hemolisina, la listeriolisina, se ha sospechado

que es un importante factor de virulencia (5). Sin embargo, se ha visto que la actividad hemolítica varia entre cepas aisladas de casos de listeriosis y no se correlaciona con la severidad de la infección (25).

Se han realizado estudios de mutagénesis de transposones que apoyan la hipótesis de que esta hemolisina es un verdadero factor de virulencia, pero una correlación directa entre virulencia y producción total de hemolisina, no se ha demostrado. La hemolisina mencionada es una proteína antigénicamente relacionada con la estreptolisina O, puede actuar intracelularmente por unión irreversible con el colesterol de la membrana celular, iniciando una cascada de eventos que da como resultado la destrucción de los macrófagos hospedadores de la bacteria. Esta enzima puede también incrementar la disponibilidad de hierro intracelular y, de esta manera, actúa directamente como un factor de crecimiento. En contraste, *L. delphaci* y *L. monocytogenes*, aunque tienen actividad hemolítica, no son patógenas (25).

El factor de *Listeria monocytogenes* que se piensa produce la monocitosis, es un lípido extraíble, que produce este fenómeno en los conejos y roedores pero no en humanos (25).

Existen otras toxinas producidas por *L. monocytogenes* como son una toxina hemorrágica extracelular, una toxina pirogénica y una toxina que causa cambios electrocardiográficos en animales.

Ninguna, sin embargo, se ha correlacionado en forma concluyente con la virulencia.

La importancia de la inmunidad mediada por células T, se demostró experimentalmente hace más de 20 años y continúa siendo la base de la asociación de listeriosis con las enfermedades malignas, la terapia inmunosupresora y el embarazo. En ratones, tratados con esteroides, la dosis letal media de *L. monocytogenes* puede ser tan baja como lo es 10 a 50 bacterias. En suma, deficiencias en la inmunorregulación local de la placenta pueden contribuir a las infecciones perinatales. Como es un parásito intracelular facultativo, puede crecer dentro de los macrófagos (25).

La inmunidad depende, en gran parte, de la activación mediada por las células T de los fagocitos mononucleares, vía linfocinas, especialmente el gamma interferón y la interleucina 2, esto puede ser regulado por las prostaglandinas. A pesar de que la listeriosis ocurre en forma poco frecuente en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), el rango de infección es más alto en estos pacientes que en aquéllos que no lo presentan, en edades y sexos similares.

El papel de las defensas humorales contra *Listeria monocytogenes* está menos definido que la inmunidad celular. La importancia de la opsonización en la respuesta inmune a este

microorganismo, se sugiere por el aumento de susceptibilidad a la infección durante el período neonatal. Esto se ha atribuido a los bajos niveles de IgM y a la actividad disminuida del complemento (25).

Una epidemia reciente de listeriosis en Norteamérica y Suiza, se asoció con alimentos contaminados, de manera que todos los pacientes tuvieron al tracto digestivo como probable puerta de entrada de este patógeno. Se ha especulado que debe ser necesaria una lesión en la mucosa gastrointestinal para establecer una enfermedad invasiva, aunque la asociación no se ha establecido todavía (25).

En un modelo de enteritis animal causada por *Listeria monocytogenes*, se demostró la invasión de la barrera epitelial intacta. Usando el modelo *in vitro*, se vió la invasión por fagocitosis inducida. Estos estudios son una réplica de la prueba de Anton, quien demostró que un defecto preexistente en la barrera epitelial no es necesario para que se realice la invasión.

Existen síntomas gastrointestinales en aproximadamente un tercio de los pacientes con listeriosis, esto puede reflejar una respuesta no específica a una infección sistémica, una enfermedad concurrente en el tracto gastrointestinal que altere la integridad de la mucosa y que permita a *Listeria monocytogenes* invadirla. La posibilidad de que ocurra una infección sistémica, después de la

ingestión de alimentos contaminados con *Listeria monocytogenes*, depende de varios factores, los cuales incluyen la susceptibilidad del hospedador, la cantidad del inóculo y, posiblemente, hasta un factor de virulencia no identificado. Se han obtenido cepas patógenas de este microorganismo, a partir del tracto gastrointestinal de individuos asintomáticos, incluyendo aquellos de alto riesgo como mujeres embarazadas y receptores de trasplantes (5,18,25).

Las manifestaciones principales de listeriosis incluyen, meningitis, meningoencefalitis, abscesos cerebrales, aborto espontáneo y septicemia; seguidas, en menor proporción por endocarditis, peritonitis, formación de abscesos locales, uretritis, endoftalmitis, conjuntivitis, hepatitis y artritis, también se han reportado lesiones cutáneas y osteomielitis (4,14,17,19,22,28,30,31,49).

La enfermedad puede desarrollarse también en individuos sanos, estimándose que un 5% de las personas son portadores asintomáticos en heces (5,15,18,36).

Una etapa vital del proceso de infección es la multiplicación del microorganismo dentro del citoplasma de las células hospedadoras, estudios genéticos muestran que la hemolisina extracelular, listeriolisina O, es esencial para la multiplicación intracelular (5,6,33).

Como ya se ha mencionado, el microorganismo se encuentra en múltiples sistemas ecológicos como son: vegetación, estiércol, aguas residuales, agua de río, lodo, heces de humanos sanos, etc y en la leche cruda y posiblemente pasteurizada, en quesos, helados, sorbetes, col, lechuga, pescado, carne y pollo crudos, embutidos fermentados, etc. La ingestión de los alimentos contaminados con *Listeria monocytogenes* es una de las causas principales de esta enfermedad (2,3,5,13,15,16,22,23,24,25,27,32,34,35,36,37,38,43,45)

En 1985, hubo un gran brote de listeriosis en el Estado de California EE. UU., que se asoció al consumo de queso estilo mexicano producido por una compañía de ese estado. La investigación realizada, reveló que una parte de la leche empleada no se había sometido al proceso de pasteurización (22,37). La Administración de Alimentos y Drogas (FDA), recomendó que se retiraran del mercado todos los productos cuando se identificara *Listeria monocytogenes* en alimentos comerciales que se fueran a consumir sin cocción previa (24,26).

De entre los organismos vivos, el microorganismo se ha aislado de un mínimo de 37 especies de mamíferos y 17 especies de aves de corral, garrapatas, pescados y crustáceos (22,23).

A continuación se describirán aquellas enfermedades -dentro de los cuadros causados por *Listeria monocytogenes*- que, de alguna manera, revisten la mayor importancia para el humano.

## -Meningitis

El cuadro inicial de la meningitis, es indistinguible de la producida por otros agentes etiológicos u otras causas (28,31).

Se recomienda que al realizar un diagnóstico de meningitis purulenta, se empiece inmediatamente el tratamiento con antibióticos, después de algunas horas, la bacteria responsable ya podrá aislarse en la mayoría de los casos y el tratamiento se ajustará conforme a esto. Los antecedentes de una enfermedad, rasgos clínicos y hallazgos de laboratorio son de gran ayuda en el establecimiento de un diagnóstico etiológico temprano (28).

Se ha observado que *Listeria monocytogenes*, puede producir meningitis tanto en personas sanas (en un porcentaje mínimo) como en pacientes inmunocomprometidos, principalmente en personas que se han tratado con esteroides como son los pacientes con tumores malignos y con enfermedades de la colágena (2,28,31). Se han mencionado como factores predisponentes, al alcoholismo, arterioesclerosis, artritis úrica, hipertensión, enfermedades gastrointestinales y hepatomegalia; no hay relación entre edad o sexo (28).

La manifestación de la enfermedad es generalmente aguda y la primera visita al médico se realiza dentro de las 12 primeras horas a 4 días del comienzo de los síntomas, entre los cuales se

pueden mencionar los siguientes: en el 90% de los casos el primer síntoma es fiebre en un rango de 38.8 a 41.2°C, con una media de 40°C, dolor de cabeza, dolor muscular, vómito, torticollis, temblores, obnubilación mental, crisis convulsivas generalizadas, astenia, dolor lumbar y anorexia. Se presentan también signos focales neurológicos en el 68% de los casos, consistentes en parálisis de extremidades (hemiplegia y tetraplegia) y parálisis de nervios craneales, los cuales se presentan en forma tardía, aproximadamente a los 15 días de inicio de los síntomas principales (2,9,28).

Estudios realizados en líquido cefalorraquídeo dan los siguientes resultados: éste puede aparecer claro o turbio, en este último caso, debido a la cantidad presente de leucocitos, de éstos, más del 80% son polimorfonucleares.

Se encuentra una elevación de proteínas en el 98% de los casos, encontrándose un valor medio de 2.68 ± 1.8 g/l, en algunos pacientes el nivel de proteínas es normal. El nivel de glucosa encontrado es bajo <0.40 g/l.

La relación de glucosa L.C.R./sangre fue baja en casi todos los casos; sin embargo, nunca fue cero como algunas veces se encontró en casos de meningitis causados por neumococos y meningococos. En sangre periférica se puede observar leucocitosis, siendo más del 84%, polimorfonucleares, los valores de IgG, IgA e

IgM se encuentran dentro de los valores de referencia, así como la hemoglobina, tiempo de protrombina, urea y electrolitos (2,28).

La terapia para estos pacientes, cuando se establece el diagnóstico bacteriológico -usualmente dentro de las 36 primeras horas- es una combinación de dos antibióticos, que son ampicilina más un aminoglucósido (gentamicina o estreptomina):

Ampicilina.- se da por vía intravenosa (150 mg/Kg/día) 6 dosis con intervalos de 4 horas.

Estreptomina.- se da en 2 inyecciones diarias de 7.5 mg/Kg.

Gentamicina.- se da en 3 inyecciones diarias de 1 mg/Kg.

Algunos pacientes se tratan con cloramfenicol (aproximadamente 50 mg/Kg/día) durante 4 días, ya sea por vía oral o intravenosa combinado con un aminoglucósido como se mencionó anteriormente. La duración de la terapia es de 21 días.

Aproximadamente el 58% de los pacientes sobreviven y, de estos, el 20% no presenta secuelas notables, el 38% restante puede presentar las siguientes secuelas neurológicas: deterioro mental, parálisis de extremidad superior, movimientos espasmódicos musculares e incoordinación, parálisis oculomotora, afasia, parálisis facial y disfunción de esfínteres. Más o menos el 42% de los pacientes pueden morir (4,9,28).

## -Infección listérica neonatal

En 1930, Burns asoció a *Listeria monocytogenes* por primera vez con la patología perinatal. En nuestro país, la identificación bacteriana de *Listeria* es baja, probablemente porque en muchas ocasiones se confunde con microorganismos contaminantes como difteroides, debido a su relativo pleomorfismo y a que la reacción con la tinción de Gram no es consistente, lo que condiciona que el número de casos diagnosticados sea ocasional y se haya minimizado su importancia en la infección sistémica neonatal (52). En Europa, *L. monocytogenes* se considera como el microorganismo causante de 0.5 a 3% de muertes perinatales (53).

Se define como infección sistémica neonatal, al conjunto de signos y síntomas sugestivos de proceso infeccioso, con o sin localización anatómica, acompañada de alteraciones de laboratorio y/o gabinete y del aislamiento bacteriológico correspondiente; dicho síndrome se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida extrauterina. Bajo este rubro quedan incluidos los cuadros de septicemia, meningoencefalitis y neumonía (25).

Los criterios clínicos de sospecha de infección son: distermias (hiper o hipotermia), ataque al estado general, hiporreactividad, rechazo al alimento, distensión abdominal, ictericia, hipoperfusión tisular, hepatoesplenomegalia, petequias y manifestaciones de sangrado. Todos los recién nacidos

desarrollan manifestaciones clínicas dentro de los primeros 6 días de vida, siendo más frecuentes en las primeras 72 horas. Los signos clínicos predominantes son: fiebre, irritabilidad, letargo y, como ya se mencionó, hepato y esplenomegalia. En algunos casos el curso es grave y fulminante dentro de las primeras 48 horas de vida.

Es poco frecuente que se presente el cuadro clásico de listeriosis diseminada o granuloma infantiséptico, con evidencia radiológica de calcificaciones hepáticas, exantema generalizado y conjuntivitis grave.

En el recién nacido, la enfermedad listérica se ha clasificado en 2 síndromes, (20,25,52,53) de acuerdo al tiempo de la presentación clínica:

- a) Una forma de "inicio temprano" que se manifiesta en los primeros 5 días de vida extrauterina (habitualmente compromete a los productos de pretérmino). Las manifestaciones de una infección temprana aparecen aproximadamente al día y medio y rápidamente aparecen granulomas diseminados en el recién nacido, quien se infecta *in utero*, este síndrome se conoce como granuloma infantiséptico. En este síndrome, las lesiones más comunes se presentan en el hígado y la placenta, pero también pueden encontrarse en el cerebro, glándulas adrenales, bazo, riñón, pulmones y en el tracto gastrointestinal.

Existen pequeñas evidencias clínicas para distinguir la listeriosis neonatal temprana de otras formas de sepsis neonatal; la aparición posterior de granulomas placentarios y faríngeos, así como pequeños granulomas múltiples sobre la piel, pueden ser señales tempranas para el diagnóstico.

- b) Una forma de "inicio tardío", cuyas manifestaciones se presentan después del quinto día de vida e involucra predominantemente a los neonatos a término. Los síntomas aparecen a los 14 y un tercio días de vida. La manifestación clínica en este grupo, es más probable que sea meningitis que septicemia. Una inflamación granulomatosa de las meninges puede originar microabscesos en el cerebro, pero esta forma de listeriosis neonatal, tiene una baja mortalidad y es poco probable que los sobrevivientes presenten secuelas neurológicas.

Aunque los cultivos del tracto genital de la madre, al tiempo que el niño se enferma muchas veces son negativos, el microorganismo puede transmitirse durante el paso a través del canal de nacimiento contaminado. Se asocia a la listeriosis tardía, con la permanencia en la sala de parto o en los cueros; esto significa que puede ocurrir una propagación paralela a la transmisión nosocomial (25).

Recientemente se han sugerido algunas modificaciones a la

clasificación anterior (52), proponiendo que se realice de acuerdo a las manifestaciones clínicas predominantes, por la forma de presentación:

- a) Septicémica
- b) Meningea
- c) Mixta (septicemia más meningitis)
- d) Respiratoria y
- e) Localizada

La forma de presentación más frecuente es la respiratoria.

Los parámetros de laboratorio que se encuentran alterados son los siguientes: En la biometría hemática se observa leucocitosis o leucopenia, la relación en banda/neutrófilos es de  $>0.20$ , plaquetopenia, anemia, velocidad de eritrosedimentación aumentada y también la proteína C reactiva se encuentra aumentada (52).

Las cepas de *Listeria monocytogenes* muestran una adecuada sensibilidad *in vitro* para la ampicilina y la penicilina, lo cual permite considerarlos como los fármacos de primera elección. Ninguna de las cepas probadas se considera sensible a las cefalosporinas de tercera generación, por lo que éstas no deben considerarse dentro de los antimicrobianos de elección en el tratamiento de las enfermedades por *Listeria*, ya que existe una alta probabilidad de fracaso. Aunque la sensibilidad a los  $\beta$ -lactámicos es óptima, en virtud del curso grave y del daño potencial en las enfermedades por *Listeria*, es conveniente el

empleo de esquemas mixtos.

La combinación de un aminoglucósido más un  $\beta$ -lactámico es el esquema preferido en la etapa neonatal; esto, apoyado en los estudios clínicos, sensibilidad *in vitro* y en los resultados de estudios de sinergismo antimicrobiano (25,52,53).

#### -Listeriosis durante el embarazo

Esta se presenta con mayor frecuencia durante el tercer trimestre del embarazo; sin embargo, se han confirmado casos durante el segundo mes de gestación.

Rutinariamente no se realizan cultivos bacterianos en fetos abortados espontáneamente, ni de neonatos nacidos muertos.

En un estudio realizado por investigadores franceses (25), lograron hacer crecer *Listeria monocytogenes* a partir de cultivos placentarios y fetales del 1.6% de embarazos que terminaron en parto prematuro y aborto espontáneo. La principal sintomatología que presentan las mujeres es la siguiente: malestar parecido a una gripe, con fiebre, dolor de cabeza y dolor muscular, asociado con síntomas gastrointestinales incluyendo diarrea y dolor abdominal, aunque esto es menos común. Estos síntomas se presentan en aproximadamente las dos terceras partes de los casos y representa un periodo de septicemia en el cual deben tomarse muestras de

sangre para realizar cultivos y obtener un diagnóstico temprano. Cuando estos síntomas se acompañan de dolor en la parte baja posterior, pueden parecerse a los de una enfermedad del tracto urinario, que pueden avanzar a amnionitis y dar como resultado el parto prematuro o el aborto séptico en un periodo de 3 a 7 días.

Para la mujer embarazada, la infección es usualmente limitada por ella misma, porque el foco de la infección se elimina con el nacimiento del feto infectado (11,12,25).

Raramente, *Listeria monocytogenes* causa meningitis durante el embarazo. La listeriosis materna no tratada, demuestra que la transmisión al feto no es invariable; sin embargo, su tratamiento prenatal temprano mejoraría el resultado neonatal.

Los agentes antimicrobianos que son efectivos contra *Listeria monocytogenes in vitro* incluyen: penicilina G, ampicilina, eritromicina, sulfametoxazol y trimetoprim, cloramfenicol, rifampin (rifampicina), las tetraciclinas y los aminoglucósidos. De todos éstos, solamente sulfametoxazol y trimetoprim y los aminoglucósidos son bactericidas. Gentamicina y tobramicina tienen una actividad más grande *in vitro*, que estreptomycin, amikacina y kanamicina.

Generalmente se cree que la ampicilina es superior a la penicilina; la gentamicina ha demostrado tener acción sinérgica

con ampicilina en estudios de laboratorio. Esta combinación es la que generalmente se recomienda como tratamiento de elección.

Se ha visto tolerancia con los siguientes antibióticos: penicilinas, eritromicina, rifampin, sulfametoxazol y trimetoprim y con la estreptomocina; las enfermedades más serias y severas, deben tratarse con una terapia de combinación (25).

Aunque las penicilinas son bacteriostáticas *in vitro*, su éxito se ha atribuido al aumento de la actividad fagocítica por el monocito. Varios estudios han recalcado la eficiencia de sulfametoxazol con trimetoprim en el tratamiento de los pacientes que son alérgicos a la penicilina. Esta combinación es bactericida y alcanza niveles adecuados en el suero y LCR. Otras alternativas para dichos pacientes alérgicos, incluyen eritromicina y tetraciclinas, aunque éstas no puedan penetrar real y efectivamente al LCR. El tratamiento que falla comunmente es el que se da con cefalosporinas.

El rifampin no se ha evaluado en listeriosis humanas. Es teóricamente atractivo porque tiene la capacidad de cruzar la barrera sangre-cerebro, entrar a los leucocitos polimorfonucleares y destruir intracelularmente a la bacteria. Es bacteriostático *in vitro*; sin embargo, en forma semejante al cloramfenicol, puede ser antagonista cuando se usa con ampicilina o penicilina. Algunos reportes anecdóticos, sugieren que vancomicina y cunermicina,

inhibidores de la girasa bacteriana, pueden también ser útiles contra la listeriosis.

#### -Abscesos cerebrales

*Listeria monocytogenes* muestra una especial afinidad por el Sistema Nervioso Central, sin embargo, es poco común que cause abscesos cerebrales, la enfermedad listérica más común es la meningitis. La mayoría de los casos de abscesos cerebrales se asocian a una infección debida a un foco contiguo, como otitis media o sinusitis. Otros casos se deben a diseminación hematogena a partir de focos de infección distantes; o bien, se asocian con una enfermedad cardiaca congénita o con un trauma. La fuente de infección en aproximadamente el 20% de los casos no puede identificarse (19).

La patogénesis de los abscesos cerebrales listerianos parece que se relaciona estrechamente con una propagación hematogena, ya que los cultivos sanguíneos dan positivos en todos los casos estudiados y ningún caso de otitis media o de sinusitis se ha reportado que tenga asociación con el absceso cerebral. Es más probable que la infección comience como bacteremia primaria (una forma común de listeriosis) con la consecuente alteración del parénquima cerebral y formación del absceso. Sin embargo, la mayoría de los casos de septicemia listeriana dan como resultado meningitis, no absceso cerebral.

Las alteraciones en la inmunidad mediada por células, predisponen a una infección listeriana. Existe un estudio en el que se vieron 14 casos de estos abscesos, 4 del total tuvieron como antecedente leucemia crónica, 3 recibieron terapia con prednisona y azatioprina debido a que fueron receptores de transplantes renales, 1 paciente presentó fiebre reumática, abuso de alcohol y diabetes, 1 más presentó cirrosis, otro colitis ulcerativa y 4 no mencionaron u ocultaron la enfermedad previa (19). Por consiguiente, *Listeria monocytogenes* debe de incluirse en el diagnóstico diferencial y considerarse para el tratamiento del absceso cerebral, principalmente en pacientes receptores de transplante renal y pacientes con leucemia que reciben terapia inmunosupresora.

La presentación clínica de los abscesos cerebrales listerianos es similar a la de los debidos a otras causas. La mayoría de los pacientes tienen un brote relativamente rápido de fiebre, dolor de cabeza y hallazgos neurológicos focales, el 93% de los pacientes presentan síntomas a las dos semanas o menos. Pocos pacientes presentan ataques (19,30,31).

De entre las características alteradas del LCR, se puede mencionar que lo más común es la presencia de varios cientos de células con un predominio de neutrofilos, las proteínas están elevadas y la glucosa normal.

Algunos pacientes presentan LCR anormal pero su cultivo resulta estéril; este modelo es consistente con un foco parameningeo. Los pacientes que dan positivo el cultivo de dicho líquido, pueden tener abscesos cerebrales coexistentes con meningitis bacteriana, aunque esta coexistencia es no común. Los cultivos del líquido son siempre negativos en casos de abscesos cerebrales a menos que éstos se rompan en el espacio ventricular o subaracnoideo.

En casos de absceso cerebral listeriano no hay evidencia anatómica de comunicación entre la cavidad del absceso y el espacio subaracnoideo lo que hace contraindicada la punción lumbar en pacientes con sospecha de absceso cerebral, por el riesgo de producir una hernia del tallo cerebral.

Un hallazgo poco común es la alta frecuencia de septicemia en estos pacientes, los cultivos sanguíneos resultan positivos en todos los casos realizados. Un cultivo sanguíneo negativo hace improbable que *Listeria monocytogenes* sea la causa del absceso cerebral, debido a la alta frecuencia de septicemia reportada en casos de cerebritis listeriana. Dicho microorganismo, sólo se aísla del cultivo puro, esto contrasta con la observación común de infección polimicrobiana en abscesos cerebrales debidos a otras etiologías y esto hace más evidente el papel hematógeno que el de propagación contigua.

La localización de abscesos listerianos es similar a la de los debidos a otras etiologías, encontrándose la mayoría en el lóbulo frontal, parietal o temporal. Sin embargo, algunos abscesos se encuentran en los ganglios basales o en el tálamo, sitios extremadamente raros en los debidos a otras etiologías. El 57% de los pacientes mueren, este alto índice puede relacionarse con las enfermedades en las cuales puede presentarse también el absceso, por *Listeria monocytogenes*. Un bajo porcentaje de pacientes sobrevivientes presentan secuelas neurológicas (19,30).

Los datos clínicos y estudios *in vitro* sugieren que, aunque los antibióticos  $\beta$ -lactámicos son bacteriostáticos contra *L. monocytogenes*, la ampicilina es el agente más efectivo para el tratamiento de la enfermedad listeriana. Algunos estudios sugieren que la penicilina es tan efectiva como la ampicilina. El cloramfenicol se ha asociado con un alto índice de fracasos y, por lo tanto, no se recomienda. Las cefalosporinas deben evitarse debido, tanto a la falta de penetración al Sistema Nervioso Central, como de actividad contra *Listeria monocytogenes*.

Estudios *in vitro* y en animales, muestran un efecto sinérgico cuando se agrega un aminoglucósido a la ampicilina. Por lo tanto, la terapia de elección para el tratamiento de los abscesos cerebrales por *Listeria* es ampicilina en dosis de 200 mg/Kg/día más gentamicina, 5.0 mg/Kg/día, durante 4 a 6 semanas, con tomografía computarizada en serie para controlar la respuesta

anatómica. El trimetoprim-sulfametoxazol es altamente activo y bactericida *in vitro* contra *Listeria monocytogenes*, alcanza buena penetración al SNC. por lo tanto, ésta sería una buena terapia de elección para los pacientes.

La rifampicina es un agente prometedor para el tratamiento porque es activo cuando cruza la barrera hematoencefálica y puede destruir a los microorganismos dentro de los fagocitos; sin embargo se han encontrado datos contradictorios *in vitro*, ya que algunos muestran sinergismo y otros antagonismo cuando se combina ésta con ampicilina o penicilina. En un estudio realizado en conejos con meningitis listeriana, una combinación de penicilina-rifampicina, no fue más o menos efectiva que la penicilina sola. Por lo tanto, es necesario realizar más estudios en animales antes de poder hacer una recomendación apreciando la utilidad de la rifampicina (19,25,30).

#### -Listeriosis en pacientes con SIDA

La incidencia de listeriosis en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida es muy baja, en un estudio realizado en el Condado de Los Angeles, de 1,909 pacientes con SIDA, sólo el 0.2% presentó listeriosis (41).

Sería lógico que las infecciones listerianas se encontraran con más frecuencia en los pacientes con SIDA por varias razones

como pueden ser las siguientes (7,30,41,44,49):

a) Es un patógeno oportunista que necesita una respuesta inmune intacta y mediada por células T para prevenir la infección. *Listeria monocytogenes* es la causa más frecuente de meningitis bacteriana en pacientes con cáncer, los pacientes con SIDA, al tener una inmunidad celular defectuosa y muchas otras similitudes. con pacientes cancerosos, se esperaría ver casos de listeriosis más frecuentemente.

b) El 5% de la población en general tiene *Listeria* en el tracto intestinal. Un antecedente de enfermedad gastrointestinal o una alteración que cause inflamación en la mucosa, podrían facilitar la invasión al torrente sanguíneo por dicho microorganismo. De hecho, el 60% de los casos reportados, tuvieron problemas gastrointestinales.

c) *Listeria* es una bacteria que se encuentra en productos lácteos, frutas y vegetales crudos, así como en el medio ambiente en general, las personas con SIDA deberían estar más expuestas comparándolas con la población en general.

Contrariamente, se puede decir que las infecciones pueden no ocurrir debido a los siguientes hechos (7,30,41,44,49):

a) Que los pacientes con SIDA reciben frecuentemente múltiples

terapias con antibioticos que pueden alterar la flora gastrointestinal o erradicar completamente al microorganismo. El trimetoprim sulfametoxazol, que comunmente se da a pacientes con SIDA contra de *Pneumocystis carinii*, parece ser también efectivo contra *Listeria*.

b) Los pacientes con SIDA quizá sean más selectivos con sus dietas, y eviten alimentos de alto riesgo.

c) Las infecciones por *Listeria* puede ser que no se reporten debido a que la presencia de este microorganismo es eventual y no se cuenta con una técnica de rutina para su identificación.

Los pacientes estudiados presentaron los siguientes datos: fiebre (100%), sangrado rectal (40%), linfadenopatía (40%), pérdida de peso (20%), neumonía (20%), herpes genital (20%) y aftas orales (20%).

En general, se administró para el tratamiento, ampicilina intravenosa durante 17 días y gentamicina intramuscular durante 6 días.

#### -Otras enfermedades

Son raros los padecimientos focales causados por *Listeria monocytogenes*, éstos ocurren principalmente en personas

inmunocomprometidas y son usualmente el resultado de una fase inicial de septicemia. Las presentaciones focales incluyen, endoftalmítis, artritis séptica, osteomielítis, abscesos en el hígado, colecistítis, peritonítis, endocardítis y enfermedad pleuropulmonar (1,14,15,17,25,49).

Pueden ocurrir enfermedades cutáneas en trabajadores que manejan aves de corral infectadas y, accidentalmente, en trabajadores de laboratorios, de alguna manera expuestos al contagio (25).

### CAPITULO III. DISCUSION.

*Listeria monocytogenes* es un microorganismo comun en cualquier sitio de nuestro medio ambiente, asi como en heces de humanos sanos y en muchos tipos de alimentos procesados o no. Este microorganismo es el agente etiologico de la listeriosis.

Recientemente se ha demostrado su patogenicidad en relacion al manejo de alimentos y se le ha aislado de varios productos alimenticios tanto industrializados como no industrializados. Tambien se menciona su intervencion en la decada pasada, en cuatro grandes epidemias acontecidas en los Estados Unidos.

*Listeria monocytogenes* se sabe que es un parasito oportunista, facultativo intracelular, que ataca principalmente a mujeres embarazadas, recién nacidos, personas ancianas y pacientes inmunocomprometidos. Entre algunos de los factores predisponentes tenemos, cirrosis, alcoholismo y enfermedades gastrointestinales. Tambien se han reportado infecciones en personas sanas.

Cuando la infeccion ocurre esporadicamente, la fuente de infeccion es generalmente desconocida. En Estados Unidos, la listeriosis se establecio recientemente como una enfermedad reportable y se estima como la causa de no menos de 1,700 infecciones serias, dando aproximadamente 450 muertes y 100

nacimientos de niños muertos anualmente. En México, las infecciones neonatales causadas por *Listeria monocytogenes* se consideran como eventos esporádicos; estudios realizados en el Instituto Nacional de Perinatología, establecen una incidencia de 1 caso por cada 1,500 nacidos vivos (52).

El cuadro clínico de listeriosis es muy variado. Las principales manifestaciones listéricas son meningitis, abscesos cerebrales, infección neonatal e infección durante el embarazo; así, las mujeres en estas condiciones, pueden presentar síntomas de un resfriado moderado que puede ser un antecedente de infección intrauterina importante y puede conducir a una infección congénita, sepsis neonatal y meningitis o muerte fetal. Otros adultos pueden presentar sepsis o meningitis. Algunas manifestaciones poco frecuentes incluyen endoftalmítis, artritis séptica, osteomielítis y peritonítis.

La identificación en el laboratorio de este microorganismo, requiere de personal altamente calificado, para no confundirlo con difteroides o estreptococos beta hemolíticos.

Catalasa positiva, hidrólisis de esculina, movilidad a temperatura ambiente, producción de conjuntivitis purulenta en conejos seguida por queratitis y, principalmente detección de antilisteriolisina O, son los métodos de identificación de este microorganismo.

Las cepas de *Listeria monocytogenes* muestran una sensibilidad antimicrobiana *in vitro* adecuada para ampicilina y penicilina, lo cual hace que se consideren como fármacos de primera elección; no obstante, la combinación de un aminoglucósido más un  $\beta$ -lactámico es el esquema terapéutico seleccionado, apoyándose en los estudios clínicos de sensibilidad *in vitro* y en los resultados de estudios de sinergismo antimicrobiano. Las cefalosporinas no se consideran como fármacos adecuados debido a su baja actividad.

## CONCLUSIONES.

1. *Listeria monocytogenes* es un microorganismo oportunista ampliamente distribuido en la naturaleza. Como patógeno, puede infectar tanto a humanos como a animales.
2. La listeriosis es una parasitosis poco conocida todavía, pero que está cobrando cada vez más importancia, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos y en mujeres embarazadas.
3. *Listeria monocytogenes* también puede infectar a personas con respuesta inmunológica normal, sin distinción de sexo o edad.
4. Para la detección del microorganismo en el laboratorio, se debe contar con medios de cultivo específicos y emplear técnicas serológicas sensibles y también específicas, debido a que no es fácil su identificación por métodos rutinarios.
5. El tratamiento de elección que actualmente se emplea, es la combinación de un  $\beta$ -lactámico (ampicilina o penicilina) y un aminoglucosido (gentamicina o estreptomina).

## BIBLIOGRAFIA

1. Abadie S.M., Dalovisio J.R., Pankey B.A. and Cortez L.M. "*Listeria monocytogenes* arthritis in a renal transplant recipient". J. Infect. Dis. 156/2:413-414, (1987).
2. Azadian B.S., Finnerty G.I. and Pearson A.D. "Cheese-borne *Listeria meningitis* in immunocompetent patient". Lancet 1/8633:322-323, (1989).
3. Beng J.W.A. and Strangeways J.E.M. "*Listeria* in hospital lettuce" Lancet 1/8638:616-617, (1989).
4. Bekassy N.A., Cronquist S, Garwicz S. and Wiebe I. "Arterial occlusion due to *Listeria meningoenephalitis* in an immunocompromised boy". Scand. J. Infect. Dis. 19/4:485-489, (1987).
5. Berche P., Reich K.A., Bonnichon M. and Beret J.L. "Detection of anti-listeriolysin B for serodiagnosis of human listeriosis". Lancet 335/8631:624-627, (1990).
6. Bielecki J., Youngman P., Connelly P. and Portnoy D.A. "*Sacillus dubius* expressing a haemolysin gene from *Listeria monocytogenes* can grow in mammalian cells". Nature 345/6271:175-176, (1990).
7. Bille J. and Doyle M.P. "*Listeria and Sarcopelothrix*" In: MANUAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY. Balows A., Hausler W.J., Herrmann K.L., Isenberg H.D. and Shadomy H.J. Fifth Edition. American Society for Microbiology. Washington D.C., (1991).

B. Bizet C., Mechali D., Rocourt J. and Fraisse F. "*Listeria monocytogenes* bacteraemia in AIDS". Lancet 1/8636:501, (1989).

9. Bortolussi R., Schliech W.F. and Albritton W.L. "*Listeria*" In: MANUAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY.

Lennette E.H., Balows A., Hausier W.J. and Shadomy H.J.

Fourth Edition.

American Society for Microbiology.

Washington D.C., (1985).

10. Bouvet E., Suter F., Gibert C., Witchitz J.L., Bazin C. and Vachon F. "Severe meningitis due to *Listeria monocytogenes*". Scand. J. Infect. Dis. 14/4:267-270, (1982).

11. Laird L. "Listeriosis in pregnancy". Lancet 1/8633:322, (1989).

12. Campbell D.M. "Listeriosis in Scotland, 1988". Lancet 1/8636:492, (1989).

13. Carriere C., Allardet-Servent A., Bourg G., Audurier H. and Ramuz M. "DNA polymorphism in strains of *Listeria monocytogenes*". J. Clin. Microbiol. 29/7:1351-1355, (1991).

14. Carvajal A. and Frederiksen W. "Fatal endocarditis due to *Listeria monocytogenes*". Rev. Infect. Dis. 10/3:616-623, (1988).

15. Curosh N.A. and Perednia D.A. "*Listeria monocytogenes* septic arthritis. A case report and review of the literature". Arch. Intern. Med. 149:1207, (1989).

16. Czuprynski Ch. J., Noel E.J., Doyle M.P. and Schultz R.D. "Ingestion and killing of *Listeria monocytogenes* by blood and milk phagocytes from mastitic and normal cattle". J. Clin. Microbiol. 27/5:812-817, (1989).

17. Chirgwin K. and Gleich S. "*Listeria monocytogenes* osteomyelitis" Arch. Intern. Med. 149/4:931-932, (1989).
18. Davis B.D., Dulbecco R., Eisen N.N. and Ginsberg H.S. *Listeria monocytogenes*. MICROBIOLOGY. Fourth Edition. Lippincott. Philadelphia U.S.A., (1990).
19. Dee R.R. and Lorber B. "Brain abscess due to *Listeria monocytogenes* case report and literature review". Rev. Infect. Dis. 8/6:968-977, (1986).
20. Facinelli B., Varaldo P.E., Casolari C. and Fabio V. "Cross-infection with *Listeria monocytogenes* confirmed by DNA fingerprinting". Lancet 2/8623:1247-1248, (1988).
21. Farber J.M., Daley E., Coates F., Beausoleil N. and Fournier J. "Feeding trials of *Listeria monocytogenes* with a nonhuman primate model". J. Clin. Microbiol. 29/11:2606-2608, (1991).
22. Farber J.M. and Losos J.Z. "*Listeria monocytogenes* a foodborne pathogen". C.M.A.J. 138:413-418, (1988).
23. Farber J.M. and Speirs J.I. "Potential use of continuous cell lines to distinguish between pathogenic and nonpathogenic *Listeria spp.*". J. Clin. Microbiol. 25/8:1463-1466, (1987).
24. Food and Drug Administration. "Listeriosis and pasteurized milk". J.A.M.A. 261/8:1119, (1989).
25. Gellin B.G. and Broome C.V. "Listeriosis". J.A.M.A. 261/9:1313-1320 (1989).

26. Gilbert R.J., Miller K.L. and Roberts D. "*Listeria monocytogenes* and chilled foods". Lancet 1/8634:383-384, (1989).
27. Gilbert R.J. and Pini P.N. "Listeriosis and food-borne transmission". Lancet 1/8583:472-473, (1988).
28. Hansen P.B., Jensen T.H., Lykkegaard S. and Kristensen H.S. "*Listeria monocytogenes* meningitis in adults". Scand. J. Infect. Dis. 19:55-60, (1987).
29. Hantel A., Dick J.D. and Karp J.E. "Listeriosis in the setting of malignant disease. (Changing issues in an unusual infection)". Cancer 64/2:516-520, (1989).
30. Harris J.O., Marquez J., Swerdloff M.A. and Magaña I.A. "*Listeria* brain abscess in the acquired immunodeficiency syndrome". Arch. Neurol. 46/3:250, (1989).
31. Jensen T.H., Hansen P.B. and Brodersen P. "Ondine's curse in *Listeria monocytogenes* brain stem encephalitis". Acta. Neurol. Scand. 77/6:505-506, (1988).
32. Kaczmarek E.B. and Jones D.M. "Listeriosis and ready-cooked chicken". Lancet 1/8637:549, (1989).
33. Kaufmann S.H.E., Hug E., Vith U. and De Libero G. "Specific lysis of *Listeria monocytogenes* infected macrophages by class II-restricted L3T4+ T cells". Eur. J. Immunol. 17/237-246, (1987).
34. Kerr K., Dealler S.F. and Lacey R.W. "*Listeria* in cook-chill food". Lancet 2/8601:37-38, (1988).
35. Kerr K., Dealler S.F. and Lacey R.W. "Materno-fetal listeriosis from cook-chill and refrigerated food". Lancet 2/8620:1133, (1988).

36. Koneman E.W., Allen S.D., Dowell V.R., Sommers H.M. and Winn W.C. "*Listeria*". In: COLUR ATLAS AND TEXTBOOK OF DIAGNOSTIC MICROBIOLOGY. Third Edition. Philadelphia, (1988).
37. Linnan M.J., Mascola L., Lou X.D., Goulet V., May S., Salminen C. Hird D.W., Yonekura L., Hayes P., Weaver R., Audurier A., Plikaytis B.D., Fannin S.L., Kleks A. and Broomes C.V. "Epidemic listeriosis associated with mexican-style cheese". N. Engl. J. Med. 319/13:823-828, (1988).
38. Low J.C. and Donachie W. "*Listeria* in food: a veterinary perspective". Lancet 198633:322, (1989).
39. Lund B.M., Knox M.R. and Cole M.B. "Destruction of *Listeria monocytogenes* during microwave cooking". Lancet 19891:216, (1989).
40. Mac Gowan A.P., Reeves D.S. and Mc Lauchlin J. "Antibiotic resistance of *Listeria monocytogenes*". Lancet 336/8713:513-514, (1990).
41. Mascola L. Lieb L., Chiu J., Fannin S. and Linnan M.J. "Listeriosis: an uncommon opportunistic infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome". Am. J. Med. 84/1:162-164, (1988).
42. Miettinen A., Husu J. and Tuomi S. "Serum antibody response to *Listeria monocytogenes*, listerial excretion and clinical characteristics in experimentally infected goats". J. Clin. Microbiol. 28/2:340-343, (1990).
43. Morris I.J. and Ribeiro C.D. "*Listeria monocytogenes* and pate". Lancet 2/8674:1285-1286, (1989).

44. Mullin G.E., and Sheppell A.L., "*Listeria monocytogenes* and the acquired immunodeficiency syndrome". Arch. Intern. Med. 147:176, (1987).
45. Pine L. Kathariov S., Quinn F., George V., Wenger J.D. and Weaver R.E. "Cytopathogenic effects in enterocyte-like CACO-2 cells differentiate virulent from avirulent *Listeria* strains". J. Clin. Microbiol. 29/5:990-996, (1991).
46. Pine L., Weaver R.E., Carlone G.M., Pienta P.A., Rocourt J., Goebel W., Kathariov S., Bibb W.F. and Malcom G.B. "*Listeria monocytogenes* ATCC 35152 and NCTC 7973 contain a nonhemolytic, nonvirulent variant". J. Clin. Microbiol. 25/11:2247-2251, (1987).
47. Kamsden G.H., Johnson P.M., Hart C.A. and Farquharson R.G. "Listeriosis in immunocompromised pregnancy". Lancet 1/8641:794, (1989).
48. Kedline K.W., Shea C.M., Papaioannou V.E. and Lu C.Y. "Detective anti-listerial responses in deciduoma of pseudopregnant mice". Am. J. Pathol. 133/3:485-497, (1988).
49. Kiancho J.A., Echevarria S., Napal J., Durán R.M. and González J. "Endocarditis due to *Listeria monocytogenes* and human immunodeficiency virus infection". Am. J. Med. 85/5:737, (1988).
50. Saxén H., Heikinheimo M. and Rajantie J. "Listeriosis associated with antithymocyte globulin treatment". Lancet 2/8605:280, (1988).
51. Seeliger H.P.K. and Welshimer H.J. "Genera of uncertain affiliation. Genus *Listeria*". In: BERGEY'S MANUAL OF DETERMINATIVE BACTERIOLOGY, Buchanan K.E. and Gibbons N.E. Williams and Wilkins. Baltimore, (1984).

52. Solórzano F., Arredondo J.L., Udaeta E., Ortiz F.J., Echaniz G. y Beltrán M. "Infección sistémica neonatal por *Listeria monocytogenes*". Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 46/11:704-714, (1989).
53. Spencer J.A.D. "Perinatal listeriosis". Br. Med. J. 295:349, (1987).
54. Stecha P.F., Heynen C.A., Roll J.T., Brown J.F. and Czyprynski Ch.J. "Effects of growth temperature on the ingestion and killing of clinical isolates of *Listeria monocytogenes* by human neutrophils". J. Clin. Microbiol. 27/7:1572-1576, (1989).
55. Stelma G.N., Reyes A.L., Peeler J.T., Francis D.W., Hunt J.M., Spaulding P.L., Johnson C.H. and Lovett J. "Pathogenicity test for *Listeria monocytogenes* using immunocompromised mice". J. Clin. Microbiol. 25/11:2085-2089, (1987).
56. Svabic-Vlahovic M., Pantic D., Pavicic M and Bryner J.H. "Transmission of *Listeria monocytogenes* from mother's milk to her baby and to puppies". Lancet 2/8621:1201, (1988).