



## De interés especial

# Listeria monocytogenes: epidemiología, clínica y tratamiento



C. de la Calle Cabrera

Servicio de Medicina Interna. Hospital 12 de octubre. Madrid

### Resumen

*Listeria monocytogenes* es un bacilo grampositivo intracelular ampliamente distribuido en el ambiente, que se transmite fundamentalmente a través de la ingesta de comida contaminada. La incidencia estimada de la listeriosis invasiva es de 3-6 casos por millón de habitantes al año. La infección es leve y autolimitada en adultos sanos, pero produce cuadros clínicos graves en neonatos, mayores de 50 años y población inmunodeprimida como: los receptores de trasplante de órgano sólido, la población con neoplasias sólidas o hematológicas, o los pacientes en tratamiento crónico esteroideo o inmunosupresor. En esta revisión, se abordan los aspectos más importantes de la epidemiología, patogenia y tratamiento de este microorganismo, que ha cobrado un especial interés en los últimos años, debido al incremento en el número de casos y la aparición de brotes alimentarios con una elevada morbimortalidad.

### Abstract

*Listeria monocytogenes* is an intracellular gram-positive bacillus widely distributed in the environment, whose transmission occurs mainly through the intake of contaminated food. Listeriosis has an estimated incidence of three-six cases per million inhabitants per year. The infection is mild and self-limited in healthy adults, but produces serious clinical conditions in neonates, adults over 50 years-old and immunocompromised population such as solid organ transplant recipients, patients with solid or hematological malignancies or undergoing chronic steroid or immunosuppressive treatment. This review addresses the most important aspects of the epidemiology, pathogenesis and treatment of this microorganism, which has gained special interest in recent years due to the increase in the number of cases and the appearance of food outbreaks with high morbidity and mortality.

**Palabras clave:** *Listeria monocytogenes*; Patógeno transmitido por alimentos; Infección neonatal; Tratamiento.

**Key words:** *Listeria monocytogenes*; Food-borne pathogen; Neonatal infection; Treatment.

**L** *Listeria monocytogenes* fue descrita como germen patógeno por primera vez en 1926, como responsable de un brote que afectó a conejos y cerdos, pero no fue hasta la década de los 80, cuando se reconoció su capacidad de producir enfermedades en humanos tras la ingesta de alimentos contaminados<sup>(1)</sup>. Es una bacteria saprofita, ubicua, ampliamente distribuida en el ambiente y, por su gran capacidad de sobrevivir en temperaturas o pH extremos, capaz

de contaminar una amplia variedad de comidas y bebidas.

La infección por *L. monocytogenes* produce normalmente síntomas leves y autolimitados en la población general sana, aunque ha sido responsable de grandes brotes alimentarios con importantes consecuencias socio-sanitarias. Sin embargo, puede dar lugar a cuadros clínicos graves en poblaciones especiales como: neonatos, mujeres embarazadas y personas con algún grado de inmuno-

depresión. De hecho, *L. monocytogenes* es el patógeno responsable de la mayor morbimortalidad relacionada con las intoxicaciones alimentarias en los países desarrollados, con una incidencia estimada de 3-6 casos por millón de habitantes al año<sup>(2)</sup>.

### Microbiología

*L. monocytogenes* es un bacilo grampositivo, anaerobio facultativo, de cre-

cimiento intracelular, no esporulado, catalasa positivo y oxidasa negativo, que crece fácilmente en agar sangre, produciendo hemólisis incompleta. La bacteria posee de uno a seis flagelos y exhibe una característica motilidad rotatoria “de movimientos tambaleantes” a 25°C. El crecimiento óptimo ocurre entre los 30-37°C, pero crece mejor que otras bacterias a temperaturas bajas (entre 4 y 10°C) y es resistente a los ambientes con pH bajo y alto contenido en sal. Estas características diferenciales con respecto a otros gérmenes, la convierten en un patógeno importante en la industria alimentaria.

En la tinción de gram, *Listeria* puede confundirse con un estreptococo, un enterococo o un difterioide, hecho que debe ser tenido en cuenta a la hora de interpretar los resultados en la práctica clínica. En el laboratorio, crece fácilmente en medios de cultivo habituales de líquidos estériles, como sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR), pero no se aísla en el coprocultivo, ya que los medios usados de rutina inhiben su crecimiento.

Recientemente, han sido identificadas 17 especies del género *Listeria* spp.<sup>(3)</sup> Solo *L. monocytogenes* es patógena en humanos, aunque se han comunicado casos anecdóticos de infección por otras especies en individuos inmunodeprimidos<sup>(4)</sup>. Existen, al menos, 13 serotipos basados en los antígenos O celular y H flagelar, aunque los subtipos productores de enfermedad son: 4b, 1/2a y 1/2 b. Técnicas de electroforesis en campo pulsado (PFGE) o *ribotyping* pueden ser empleadas para detectar brotes con fines epidemiológicos.

## Epidemiología

*L. monocytogenes* es una bacteria ambiental cuyo reservorio está en: el agua, la tierra, los vegetales en descomposición, los mamíferos domésticos y salvajes, e incluso formando parte de la microbiota humana; está presente en las heces de aproximadamente el 5% de adultos sanos<sup>(5)</sup>.

La mayor parte de los casos de listeriosis humana se deben a la ingesta de comida contaminada, o bien por el contagio vía transplacentaria o durante el paso del feto en el canal del parto en los casos de listeriosis neonatal. Otros

modos de transmisión han sido descritos, como la infección cruzada en guarderías o mediante el contacto con los instrumentos de exploración médica, sin embargo, no suponen más que casos anecdóticos. Excepto para la transmisión materno-fetal, la transmisión entre humanos no ha sido documentada.

Una gran cantidad de los alimentos que consumimos pueden estar contaminados por *Listeria* en pequeñas cantidades. En condiciones normales, la ingesta de pequeñas cantidades en individuos sanos pasa totalmente desapercibida o produce un cuadro leve autolimitado. Los cuadros clínicos significativos se producen normalmente en niños menores de 30 días o adultos mayores de 65 años, en las mujeres embarazadas y en población con algún tipo de inmunodepresión: neoplasias sólidas o hematológicas, receptores de un trasplante de órgano sólido o tratamiento crónico con corticoesteroides o inmunosupresores.

La listeriosis es a menudo una enfermedad esporádica, pero ha sido responsable de grandes brotes alimentarios en todo el mundo. El más importante de ellos hasta la fecha, tuvo lugar en Sudáfrica durante los años 2017-18, con más de 1.000 casos confirmados en el laboratorio y más de 200 muertos<sup>(6)</sup>.

En Europa, la incidencia de listeriosis en humanos alcanzó cotas máximas durante la década de los ochenta, para disminuir progresivamente hasta estabilizarse durante la primera década del siglo XXI. Los datos más recientes muestran un aumento progresivo en el número de casos desde 2008<sup>(7)</sup>. Este incremento parece estar relacionado con la mayor esperanza de vida de la población, sobre todo entre las personas inmunodeprimidas, y con los cambios en los hábitos alimentarios. Otro factor que puede estar contribuyendo al incremento en el número de casos, es el elevado consumo de fármacos que reducen la acidez gástrica, como los inhibidores de la bomba de protones (IBP), ya que el pH ácido de la pared gástrica proporciona una barrera de protección frente a la infección por *Listeria* y se ha demostrado que pacientes en tratamiento con IBP tienen un riesgo incrementado de contraer la infección<sup>(8)</sup>.

La listeriosis se considera Enfermedad de Declaración Obligatoria en España, desde 2015. Según el informe de

RENAVE (Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica española), en el periodo comprendido entre 2015 y 2018, se notificaron 1.369 casos confirmados de listeriosis<sup>(9)</sup>. Las tasas de incidencia variaron desde 0,64 en 2015 hasta 1,06 en 2018, por cada 100.000 habitantes. Estas tasas de incidencia se incrementaron hasta los 15 casos/100.000 entre los niños menores de 1 mes, y los 19 casos/100.000 habitantes entre los varones con edades comprendidas entre los 75 y 85 años. La mortalidad global fue del 9,1%. Entre los años 2015-2018, se notificaron 8 brotes de listeriosis en España, todos ellos con menos de 4 casos afectados. En agosto de 2019, tuvo lugar el mayor brote registrado hasta la fecha en nuestro país, con más de 200 casos confirmados, 7 abortos y 3 fallecimientos, como consecuencia de la ingesta de productos cárnicos envasados contaminados procedentes de una empresa alimentaria.

## Patogenia

Como se ha señalado previamente, la vía más común de adquisición de la listeriosis es la ingesta de alimentos contaminados, para lo que se requiere un cierto inóculo bacteriano. El periodo de incubación puede variar entre 1 y 90 días, en el caso de enfermedad invasiva. Tras la ingesta, *Listeria* atraviesa la barrera mucosa intestinal por un proceso de endocitosis activa de las células epiteliales<sup>(10)</sup>, gracias a una proteína de superficie, la internalina, que interactúa con el receptor E-cadherina de las células endoteliales y macrófagos e induce la fagocitosis de la bacteria. Una vez fagocitada, la listeriolisina O (LLO), uno de los mayores factores de virulencia, junto con las fosfolipasas, permiten a *Listeria* escapar de los fagosomas, liberándose en el citoplasma de la célula huésped<sup>(11)</sup>. Libre en el citoplasma, la bacteria puede sobrevivir, dividirse y, gracias a la polimerización de la actina por el factor de virulencia ActA, diseminarse de una célula a otra a través de proyecciones de la membrana celular, sin exponerse a la acción de otros componentes del sistema inmune como: anticuerpos, neutrófilos o complemento, hasta invadir el sistema linfático y sanguíneo.

Una vez que *Listeria* penetra en el torrente sanguíneo, puede diseminarse

por vía hematogena a cualquier localización, aunque muestra un tropismo preferente por el sistema nervioso central (SNC) y la placenta. Datos experimentales indican que *Listeria* puede usar varios mecanismos para invadir el SNC:

- Invasión directa de las células endoteliales de la barrera hematoencefálica.
- Transporte de bacterias al SNC dentro de los leucocitos circulantes en un mecanismo facilitado por fagocitos (“caballo de troya”).
- A través de una ruta neural, por la cual las bacterias son inoculadas en los tejidos orales en la masticación, donde son fagocitadas por los macrófagos para invadir los nervios craneales y, de forma retrograda, diseminarse por el parénquima cerebral<sup>(12)</sup>.

La presencia de hierro parece ser un factor de virulencia importante para el crecimiento de *Listeria*. En modelos animales, la sobrecarga de hierro se asocia con un aumento de susceptibilidad a la infección por *Listeria*, hecho que se ha evidenciado también en humanos en varios estudios clínicos<sup>(13)</sup>.

La resistencia a la infección por *Listeria* depende fundamentalmente de la inmunidad celular, mediante la activación de linfocitos T citotóxicos (CD8+) activados por los macrófagos, que reconocen y destruyen las células infectadas<sup>(14)</sup>. Los pacientes con deterioro de la inmunidad celular, como los que presentan neoplasias hematológicas, infección crónica por VIH o receptores de un trasplante de órgano sólido, tienen un riesgo incrementado de listeriosis invasiva, así como aquellos que reciben tratamiento con agentes anti-TNF, como infliximab o etanercept.

El papel de la inmunidad humoral es desconocido, aunque tanto la IgM como la actividad de la vía clásica del complemento parecen necesarias para la eficiente opsonización de la bacteria<sup>(15)</sup>, y los anticuerpos proteína 60-específicos contribuyen a la captación y destrucción de *Listeria* por las células dendríticas.

No se ha evidenciado un incremento de listeriosis invasiva en individuos con: deficiencias en el número o función de los neutrófilos, esplenectomía, déficit del complemento o déficits de inmunoglobulinas, hecho que se explica por la patogenia fundamentalmente intra-

celular de *Listeria*, y su capacidad de diseminación entre células sin exponerse a la acción de los anticuerpos.

## Cuadros clínicos

Tras el contacto con *Listeria*, normalmente a través de la ingesta de comida contaminada, la infección cursa en individuos sanos de manera asintomática o con un cuadro leve de: fiebre, cefalea, mialgias o diarrea. El diagnóstico no es frecuente en casos esporádicos, ya que *Listeria* no se detecta en los medios habituales de cultivo de heces, pero su participación debe considerarse en brotes epidémicos. Este cuadro es autolimitado y no precisa tratamiento específico.

En poblaciones seleccionadas como: embarazadas, neonatos, inmunodeprimidos o ancianos, *Listeria* puede producir una infección invasiva que da lugar a diferentes cuadros clínicos graves y con una elevada morbimortalidad. Los cuadros clínicos más frecuentes son: bacteriemia primaria, infección del sistema nervioso central e infección materno-fetal, que se desarrolla en la gestante y el neonato, aunque ocasionalmente, se producen otros cuadros como: infecciones endovasculares y endocarditis, infecciones pleuropulmonares, cutáneas, endoftalmítis, artritis, osteomielitis o abscesos hepáticos, entre otras.

### Bacteriemia primaria

La bacteriemia sin foco evidente es la manifestación más común fuera del periodo neonatal. Se caracteriza por un cuadro de fiebre, mialgias y artralgias, indistinguible de los cuadros de bacteriemia producidos por otras bacterias. En el estudio Monalisa<sup>(2)</sup>, el mayor registro prospectivo de casos de listeriosis invasiva publicado hasta la fecha, en el que se incluyeron más de 800 pacientes entre los años 2009 y 2013, se incluyeron 427 casos de bacteriemia primaria y todos presentaban, al menos, un síntoma de: fiebre, descompensación de enfermedades previas, diarrea, cuadro pseudogripal o fallo multiorgánico. La mortalidad fue del 46% a los 90 días.

### Listeriosis materno-fetal

La listeriosis se presenta con una frecuencia de 13 a 20 veces mayor en la mujer embarazada que en la población

general<sup>(16)</sup>. La infección es más frecuente en el tercer trimestre del embarazo, como consecuencia de la alteración de la inmunidad celular. La mayor parte de las mujeres experimentarán síntomas menores o permanecerán asintomáticas (hasta el 30%). Sin embargo, las consecuencias para el feto serán más graves cuanto menos avanzada esté la gestación, produciendo el aborto o la muerte neonatal hasta en el 20% de los casos, si la infección tiene lugar durante el primer trimestre del embarazo.

Las mujeres sintomáticas pueden desarrollar un cuadro febril con: mialgias, artralgias y cefalea, y pueden presentar bacteriemia. La afectación del SNC durante el embarazo es extremadamente rara por razones desconocidas. El pronóstico materno suele ser excelente, aun sin tratamiento antibiótico. En cambio, dos tercios de los niños nacidos vivos de mujeres que hayan padecido listeriosis durante el embarazo, desarrollarán infección neonatal, sin embargo, el diagnóstico precoz continúa siendo un reto, debido al elevado número de mujeres asintomáticas o con síntomas menores.

La infección en el feto puede adquirirse por vía fetoplacentaria o, de forma menos frecuente, durante el paso a través del canal del parto. Si la infección se produce intraútero, la tasa de mortalidad se aproxima al 50%, bien por aborto espontáneo o por la muerte del feto en las siguientes horas al nacimiento, debido a una forma de listeriosis conocida como granulomatosis infantoséptica, caracterizada por microabscesos y granulomas diseminados, particularmente en hígado y bazo. En los niños nacidos vivos, habitualmente prematuros, la listeriosis adquirida intraútero suele manifestarse como una sepsis de instauración precoz, indistinguible clínicamente de la producida por otras bacterias, como el estreptococo del grupo B, caracterizada por un cuadro de sepsis asociado con frecuencia a distrés respiratorio o neumonía, y lesiones cutáneas en forma de pápulas, acompañadas o no de conjuntivitis. En estos casos, *Listeria* puede ser aislada de muestras de: conjuntiva, orofaringe, líquido amniótico, meconio, placenta o sangre. La tinción de gram del meconio puede mostrar bacilos grampositivos

y ayudar al diagnóstico precoz. Las mayores concentraciones de bacterias se han encontrado en el pulmón neonatal y en el intestino, por lo que se ha sugerido que la infección es adquirida en el útero por inhalación de líquido amniótico infectado, más que por vía hematogena<sup>(17)</sup>.

En aquellos niños nacidos a término que adquieren la infección durante su paso por el canal del parto, la forma más frecuente de presentación es una sepsis neonatal tardía, con el desarrollo de meningitis entre los 10 y 30 días de vida. En muchos de estos casos, las madres permanecieron asintomáticas durante toda la gestación y los embarazos se llevaron a término. La mortalidad ronda el 25% de los casos.

En un registro prospectivo de casos de listeriosis neonatal llevado a cabo en Reino Unido, entre los años 2004 y 2014<sup>(18)</sup>, se confirmaron 19 casos, con una incidencia global de 3,4 por cada 100.000 nacidos vivos. En el 90% de ellos, la presentación fue una sepsis neonatal precoz, y 4 casos se diagnosticaron de meningoencefalitis. El síntoma más frecuente en la presentación, fue el distrés respiratorio. La mortalidad fue del 21% de los casos, todos ellos dentro de los primeros 7 días desde el debut de la enfermedad. El 40% de los niños que sobrevivieron presentaron secuelas en el neurodesarrollo.

En el registro prospectivo Monalisa<sup>(2)</sup> se incluyeron 107 infecciones en mujeres embarazadas. La presentación más frecuente al diagnóstico fue la fiebre con síntomas obstétricos (contracciones, trabajo de parto o pérdida fetal). El 83% de las infecciones tuvieron consecuencias graves para el feto: muerte fetal (24%), parto prematuro (45%) o complicaciones asociadas con el parto. Todas las mujeres con listeriosis materno-fetal se recuperaron sin secuelas, incluyendo un 10% que no había recibido tratamiento. De los 82 neonatos nacidos vivos, solo 10 de ellos presentaban una exploración física normal al nacimiento sin signos de infección y no precisaron tratamiento antibiótico.

### Infección del sistema nervioso central

La infección invasiva por *L. monocytogenes* produce afectación del SNC con relativa frecuencia, debido al especial tropismo de la bacteria por las meninges y el parénquima cerebral, en particular por el tronco del encéfalo. La mortalidad es elevada y las secuelas neurológicas pueden afectar a más del 60% de los supervivientes, según algunas series<sup>(19)</sup>.

La meningitis por *L. monocytogenes* es una de las causas a incluir en el diagnóstico diferencial de la meningitis

neonatal y la segunda en frecuencia en adultos mayores de 50 años e inmunodeprimidos, después de *S. pneumoniae*. Un número reducido de casos ha sido comunicado en niños inmunocompetentes fuera del periodo neonatal. Clínicamente, presenta algunos hechos diferenciales que pueden hacer sospechar esta etiología frente a otras bacterias productoras de meningitis, reflejadas en la tabla I.

La invasión del parénquima cerebral por *L. monocytogenes* puede dar lugar a áreas de cerebritis o abscesos focales. En estos casos, la clínica predominante es la alteración del nivel de conciencia o la disfunción cognitiva, y puede simular una encefalitis por virus del grupo herpes. A menudo, los hemocultivos son positivos, y puede desarrollarse una meningitis concomitante, con aislamiento del germen en LCR, en el 25-40% de los casos.

En contraste con otras infecciones por *Listeria*, la afectación del tronco del encéfalo o rombencefalitis ocurre con mayor frecuencia en adultos sanos<sup>(22)</sup>. El cuadro clínico típico es una enfermedad bifásica con una fase prodrómica de: fiebre, cefalea, náuseas y vómitos que dura entre 3 y 4 días, seguido de un inicio brusco de déficits focales de pares craneales asimétrico, signos cerebelosos y hemiparesia o hemihipoestesia. La mortalidad y el desarrollo de secuelas neurológicas es elevada.

### Diagnóstico

El diagnóstico de listeriosis invasiva requiere la identificación de *Listeria* en muestras de líquidos o tejidos biológicos, habitualmente estériles como: sangre, LCR, líquido articular, placenta, líquido amniótico, etc., mediante cultivo convencional, MALDI-TOF o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En el registro prospectivo Monalisa<sup>(2)</sup>, la placenta y el jugo gástrico del recién nacido fueron las muestras más sensibles para el diagnóstico de listeriosis neonatal (Tabla II).

Los anticuerpos antilisteriolisina O no han demostrado utilidad en el diagnóstico de enfermedad invasiva aguda, aunque han sido empleados para la identificación de individuos infectados con enfermedad no invasiva durante los brotes alimentarios.

Tabla I. Características diferenciales de la meningitis por *L. monocytogenes*

	Frecuencia (%)
Presentación subaguda	≈ 60
Signos de irritación meníngea	75
Ataxia y mioclonías	15-20
Alteración del nivel de conciencia	≈ 75
Convulsiones	10-25
Focalidad neurológica	35-40
Hemocultivos positivos	50-75
Hallazgos en el LCR	
– Pleiocitosis moderada (<1.000 cels./ml)	≈ 60
– Tinción de gram positiva	30-40
– Glucorraquia normal	> 60
– Predominio polimorfonuclear	≈ 70

Modificado de: Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, et al. Community acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: 1233-8<sup>(20)</sup> y Mandell, Douglas and Bennett's. *Principles and practice of Infectious Diseases. Eighth edition. Elsevier. 2015*<sup>(21)</sup>.

Tabla II. Escenarios clínicos en los que sospechar listeriosis invasiva

- Sepsis neonatal precoz o meningitis neonatal
- Infección del sistema nervioso central, con especial relevancia en:
  - Pacientes mayores de 50 años de edad o con neoplasias sólidas o hematológicas, trasplante de órgano sólido o tratamiento crónico inmunosupresor o con agentes antiTNF
  - Pacientes con meningitis de curso subagudo
  - Clínica de meningocefalitis o focalidad neurológica
  - Presencia de áreas de cerebritis o abscesos intraparenquimatosos
- Fiebre durante el embarazo, especialmente durante el 3<sup>er</sup> trimestre
- Especímenes de sangre, LCR u otros líquidos normalmente estériles, con aislamiento de “difteroides” en la tinción de gram
- Brotes epidémicos de gastroenteritis febril, con coprocultivos negativos para otros microorganismos

Tomado de: Mandell, Douglas and Bennett's. *Principles and practice of Infectious Diseases. Eighth edition. Elsevier. 2015*<sup>(21)</sup>.

## Tratamiento

Muchos antibióticos han demostrado actividad *in vitro* contra *Listeria*, pero por su característica de patógeno intracelular, la mayoría solo son bacteriostáticos y los efectos *in vitro* no se correlacionan con la eficacia *in vivo*.

El régimen de tratamiento antibiótico y su duración óptima se basan en recomendaciones de expertos, fundamentados en estudios de susceptibilidad *in vitro*, modelos animales o estudios clínicos observacionales con un pequeño número de pacientes, debido a la falta de ensayos clínicos controlados.

Excepto en los casos de alergia a betalactámicos, amoxicilina, ampicilina y penicilina son las drogas de elección<sup>(23)</sup>. Los tres se unen con alta afinidad a la PBP-3 de *Listeria*, aunque han demostrado ser solo lentamente bactericidas en modelos de infección intracelular *in vitro*. Aunque amoxicilina parece tener una mejor actividad, ampicilina es la droga que cuenta con una mayor experiencia clínica. En los casos de infección grave bacteriémica, infección del SNC o en aquellos pacientes con defectos de la inmunidad, múltiples guías de tratamiento recomiendan el tratamiento combinado con gentamicina<sup>(24)</sup> basado en estudios de sinergia *in vitro*<sup>(25)</sup>. Varios trabajos que analizan el efecto beneficioso de la terapia combinada con aminoglucósidos han sido publicados con resultados contradictorios; así, mientras que el registro prospectivo Monalisa<sup>(2)</sup> aboga por el tratamiento combinado al observar una reducción de

la mortalidad en este grupo de pacientes, otros estudios no han encontrado un efecto beneficioso<sup>(26)</sup>.

Trimetoprim-sulfametoxazol es un tratamiento alternativo en los pacientes alérgicos a betalactámicos, que presenta una buena penetración en el SNC y efecto bactericida contra *Listeria*, aunque demostró menor eficacia que ampicilina o quinolonas en un modelo experimental de meningitis en monoterapia<sup>(27)</sup>. En un estudio no randomizado de pacientes con meningocefalitis grave, la combinación de ampicilina y cotrimoxazol se asoció con menor mortalidad y secuelas neurológicas que ampicilina y aminoglucósido<sup>(28)</sup>, aunque la experiencia clínica es escasa. Se ha usado también de forma eficaz para realizar un tratamiento secuencial temprano por vía oral y puede considerarse en pacientes seleccionados con buena adherencia<sup>(29)</sup>.

Levofloxacino y moxifloxacino son antibióticos con una excelente penetración en el tejido cerebral y son rápidamente bactericidas, pero presentan una actividad débil contra las bacterias intracelulares. A pesar de ello, son una opción disponible en aquellos pacientes con alergia a betalactámicos o en el tratamiento secuencial a vía oral en el caso, por ejemplo, del tratamiento de abscesos cerebrales.

Linezolid presenta adecuada actividad *in vitro* contra *Listeria*, y gracias a la elevada concentración que alcanza, tanto a nivel intracelular como en LCR, se postula como uno de los fármacos

más prometedores para el tratamiento de la neurolisteriosis, aunque los datos continúan siendo escasos en la práctica clínica.

Tanto imipenem como meropenem, han sido usados con éxito, y meropenem es uno de los fármacos con una concentración mínima inhibitoria más baja para *Listeria*; sin embargo, los resultados clínicos no son concluyentes, y varios trabajos han notificado fracasos con el tratamiento o mayor mortalidad en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con meropenem frente a aminopenicilinas o bencilpenicilinas<sup>(30)</sup>.

Rifampicina ha demostrado excelente actividad intracelular y penetración en el SNC e intracelular, y se ha usado en el tratamiento combinado de infecciones graves. Sin embargo, estudios *in vitro* señalan un efecto antagónico cuando se combina con penicilinas o cotrimoxazol y en modelos animales; la adición de rifampicina a ampicilina no fue más eficaz que ampicilina sola.

Por último, dentro de los fármacos usados para el tratamiento de la listeriosis, vancomicina muestra actividad variable y su uso está limitado en meningitis por su escasa penetración a través de la barrera hematoencefálica, hechos que limitan su uso en listeriosis invasiva.

Respecto a otros fármacos, las cefalosporinas disponibles no deberían ser usadas en el tratamiento de la listeriosis, debido a su actividad limitada; daptomicina presenta una actividad muy variable *in vitro*, y la experiencia clínica es muy escasa, sin embargo, tanto la asociación de ampicilina con ceftriaxona como ampicilina con daptomicina, han resultado sinérgicos *in vitro* y en modelos de endocarditis en animales<sup>(31)</sup>.

Todos los pacientes con sospecha de infección invasiva por *Listeria* deberían recibir tratamiento con ampicilina, asociada o no a gentamicina o cotrimoxazol, en aquellos casos de infección grave, endocarditis o infección del SNC. En pacientes alérgicos a betalactámicos, como se ha señalado previamente, cotrimoxazol puede ser una alternativa, así como la asociación con quinolonas o linezolid.

Las mujeres embarazadas que desarrollan un cuadro de listeriosis suelen presentar buena evolución sin tratamiento antibiótico, pero existen datos

que sugieren un mejor pronóstico para el feto con el tratamiento precoz. En ausencia de comorbilidad significativa, las embarazadas no desarrollan infección del SNC; por lo tanto, en una gestante alérgica a penicilinas, en un momento en el que las sulfonamidas deben ser evitadas, una opción razonable podría ser vancomicina.

Para prevenir la infección neonatal, algunos países como Canadá, Australia y Estados Unidos, han elaborado guías de práctica clínica para el manejo de la mujer embarazada expuesta a una infección por *L. monocytogenes*, las cuales pueden ser especialmente útiles en el contexto de brotes alimentarios<sup>(32)</sup>.

## Bibliografía

- Schlech WF, Lavigne PM, Bortolussi RA, Allen AC, Haldane EV, Wort AJ, et al. Epidemic listeriosis - evidence for transmission by food. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308; 203-6.
- Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17: 510-9.
- Radoshevich L, Cossart P. *Listeria monocytogenes*: towards a complete picture of its physiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2018; 16: 32-46.
- Rapose A, Lick SD, Ismail N. *Listeria grayi* bacteremia in a heart transplant recipient. *Transpl Infect Dis.* 2008; 10: 434-6.
- Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect.* 2007; 9: 1236-43.
- Desai AN, Anyoha A, Madoff LC, Lassmann B. Changing epidemiology of *Listeria monocytogenes* outbreaks, sporadic cases, and recalls globally: A review of ProMED reports from 1996 to 2018. *Int J Infect Dis.* 2019; 84: 48-53.
- European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015. *EFSA J.* 2016; 14. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4634>.
- Gahan CG, Hill C. *Listeria monocytogenes*: survival and adaptation in the gastrointestinal tract. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014; 4: 9.
- Informe epidemiológico de listeriosis. Casos notificados a la RENAVE en los años 2015-2018. [https://www.msccs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/listeriosis/docs/Informe\\_listeriosis-RENAVE\\_2808209.pdf](https://www.msccs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/listeriosis/docs/Informe_listeriosis-RENAVE_2808209.pdf).
- Lecuit M, Vandormael-Pournin S, Lefort J, Huerre M, Gounon P, Dupuy C, et al. A transgenic model for listeriosis: role of internalin in crossing the intestinal barrier. *Science.* 2001; 292: 1722-5.
- Schnupf P, Portnoy DA. Listeriolysin O. A phagosome-specific lysin. *Microbes Infect.* 2007; 9: 1176-87.
- Drevets DA, Bronze MS. *Listeria monocytogenes*: epidemiology, human disease, and mechanisms of brain invasion. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2008; 53: 151-65.
- Mossey RT, Sondheimer J. Listeriosis in patients with long-term hemodialysis and transfusional iron overload. *Am J Med.* 1985; 79: 379-400.
- Harrison. *Principios de Medicina Interna.* 18ª edición. McGraw-Hill. 2012.
- Bortolussi R, Issekutz A, Faulkner G. Opsonization of *Listeria monocytogenes* type 4b by human adult and newborn sera. *Infect Immun.* 1986; 52: 493-8.
- Mylonakis E, Paliou M, Hohmann EL, Calderwood SB, Wing EJ. Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases. *Medicine.* 2002; 81: 260-9.
- Becroft DM, Farmer K, Seddon RJ, Sowden R, Stewart JH, Vines A, et al. Epidemic listeriosis in the newborn. *Br Med J.* 1971; 3: 747-51.
- Sapuan S, Kortsalioudaki C, Anthony M, Chang J, Embleton ND, Geethanath RM, et al. Neonatal listeriosis in the UK 2004-2014. *J Infect.* 2017; 74: 236-42.
- de Valk H, Jacquet C, Goulet V, Vaillant V, Perra A, Simon F, et al. Surveillance of listeria infections in Europe. *Euro Surveill.* 2005; 10: 9-10.
- Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: 1233-8.
- Mandell, Douglas and Bennett's. *Principles and practice of Infectious Diseases.* Eighth edition. Elsevier. 2015.
- Jubelt B, Mihai C, Li TM, Veerapaneni P. Rhombencephalitis / brainstem encephalitis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011; 11: 543-52.
- Macnair DR, White JE, Graham JM. Ampicillin in the treatment of *Listeria monocytogenes* meningitis. *Lancet.* 1968; 1: 16-7.
- van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al.; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22 Suppl 3: S37-62.
- Moellering RC Jr, Medoff G, Leech I, Wennersten C, Kunz LJ. Antibiotic synergism against *Listeria monocytogenes*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1972; 1: 30-4.
- Thønnings S, Knudsen JD, Schönheyder HC, Søgaaard M, Arpi M, Gradel KO, et al.; Danish Collaborative Bacteremia Network (DACOBAN). Antibiotic treatment and mortality in patients with *Listeria monocytogenes* meningitis or bacteraemia. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22: 725-30.
- Michelet C, Leib S.L, Bentue-Ferrer D, Täuber M.G. Comparative efficacies of antibiotics in a rat model of meningoen- cephalitis due to *Listeria monocytogenes*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999; 43: 1651-6.
- Merle-Melet M, Dossou-Gbete L, Maurer P, Meyer P, Lozniewski A, Kuntzburger O, et al. Is amoxicillin-cotrimoxazole the most appropriate antibiotic regimen for listeria meningoen- cephalitis? Review of 22 cases and the literature. *J Infect.* 1996; 33: 79-85.
- Grant MH, Ravreby H, Lorber B. Cure of *Listeria monocytogenes* meningitis after early transition to oral therapy. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2010; 54: 2276-7.
- Stepanović S, Lazarević G, Jesić M, Kos R. Meropenem therapy failure in *Listeria monocytogenes* infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2004; 23: 484-6.
- Kumaraswamy M, Do C, Sakoulas G, Nonejuie P, Tseng GW, King H, et al. *Listeria monocytogenes* endocarditis: case report, review of the literature, and laboratory evaluation of potential novel antibiotic synergies. *Int J Antimicrob Agents.* 2018; 51: 468-78.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of pregnant women with presumptive exposure to *Listeria monocytogenes*. Committee opinion. *Obstet Gynecol.* 2014; 124: 1241-4.