

LISTERIOSIS INVASIVA EN UN HOSPITAL GENERAL: RASGOS DIFERENCIALES DE LOS PACIENTES CON CANCER

RESUMEN:

Introducción: A lo largo de los últimos años se ha descrito un incremento de los casos de listeriosis invasiva. Este incremento se ha relacionado con el aumento de pacientes de edad avanzada y de pacientes con inmunosupresión, especialmente enfermos oncológicos. El objetivo de este estudio es describir las características diferenciales de los enfermos con listeriosis invasiva y cáncer respecto a los enfermos sin cáncer.

Material y métodos: Desde enero de 1996 hasta Julio de 2010 se registraron 50 pacientes con cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) o hemocultivo positivo para *L. monocytogenes* (LM). Se recogieron los datos demográficos, presentación clínica, tratamiento y evolución. **Resultados:** Se incluyeron 50 pacientes, 17 (34%) con neoplasia (Grupo I), 11 pacientes (22%) con otros factores imunosupresores (grupo II) y 22 (44%) sin inmunosupresión (grupo III). La forma de presentación más frecuente en los grupos I y II fue la bacteriemia (58%) y en grupo III la infección del sistema nervioso central (58%). El porcentaje de enfermos que recibieron tratamiento empírico correcto fue algo superior en el grupo I (76,5% vs 63,6% y 68,5%). La mortalidad fue superior en el grupo I (58,8 % vs 20 % y 38,1%), siendo también más precoz, el 66,7 % de los exitus se produjeron en menos de 5 días. **Conclusiones:** La forma de presentación de la listeriosis invasiva en los enfermos oncológicos es la bacteriemia, con una mortalidad superior a la de los enfermos no oncológicos. La mortalidad no se asoció con la adecuación del tratamiento empírico.

LISTERIOSIS INVASIVA EN UN HOSPITAL GENERAL: RASGOS DIFERENCIALES DE LOS PACIENTES CON CANCER

INTRODUCCIÓN:

Listeria monocytogenes (LM) es un patógeno ambiental ubicuo conocido como patógeno humano desde 1929, cuando fue descrito por primera vez por Nyfleldt^{1,2}. A lo largo de los últimos años, el interés en la listeriosis ha aumentado, al incrementarse el número de pacientes inunodeprimidos, que son los que tienen un mayor riesgo de infección.

LM es un pequeño bacilo gram positivo, anaerobio facultativo, no esporulado que crece en medios de agar sangre. De las siete especies de Listeria solo *L. monocytogenes* es patógena para los humanos³. Hay tres serotipos de *Listeria monocytogenes*, 1/2a, 1/2b y 4b que causan más del 95% de los casos en humanos⁴. La mayoría de los aislados en alimentos pertenecen al serogrupo 1/2⁵, pero la mayor parte de los brotes de la enfermedad en humanos están causados por cepas del serotipo 4b, mientras que el serogrupo 1/2 predomina en los casos esporádicos de listeriosis. La mayor parte de las formas clínicas se adquieren por ingestión de alimentos contaminados^{6,7}, aunque habitualmente es difícil de identificar cuando se ha producido la ingestión.

La enfermedad invasiva tiene básicamente 3 formas de presentación: bacteriemias, infecciones del sistema nervioso central (SNC) y la listeriosis maternofetal. Hay formas de presentación menos severas, como infecciones cutáneas o gastroenteritis infecciosas⁸ que son probablemente más frecuentes pero que están infradiagnosticadas.

Publicaciones recientes han informado de un incremento en la incidencia de la infección por *Listeria monocytogenes* en todo el mundo^{9,10}. LM es una enfermedad de

declaración obligatoria en muchos países, pero no en España, por esta razón es difícil determinar su incidencia real en nuestro país.

Se trata de un patógeno oportunista intracelular que causa enfermedad en personas con un sistema inmune inmaduro o comprometido, especialmente recién nacidos, mujeres embarazadas, ancianos y personas que reciben tratamientos inmunosupresores¹¹. La mayor defensa del huésped frente a la listeriosis es la inmunidad celular, es por ellos que los individuos con disfunción de las células T tienen una mayor tendencia a contraer la enfermedad¹². En este sentido, los pacientes con cáncer presentan habitualmente varios factores de riesgo para la adquisición de una infección por LM. Además, se ha descrito que los pacientes con bacteriemia, con mayor frecuencia, presentaban enfermedades subyacentes que los que se presentaban con infección del sistema nervioso central¹³.

Llevamos a cabo este estudio para describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con listeriosis invasiva y cáncer y compararlas con las de los pacientes con otros factores inmunosupresores y a las de los pacientes no inmunodeprimidos.

MATERIAL Y MÉTODOS:

En un hospital Universitario, con 800 camas, que cubre una población de 410,000 habitantes, revisamos los registros clínicos y de laboratorio de todos los pacientes con cultivo positivo para LM en sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR) , desde enero de 1996 hasta julio de 2010. Los aislados de LM fueron identificados por los métodos de laboratorio habituales a partir de muestras de sangre o LCR. Se revisaron los registros clínicos hospitalarios y se recogieron datos de edad, sexo, comorbilidades, resultados de laboratorio, tratamiento y evolución de la enfermedad.

Los pacientes se clasificaron en 3 grupos. El grupo I estaba formado por pacientes con cáncer (incluidas las neoplasias hematológicas), el grupo II formado por pacientes con otros factores inmunosupresores y el grupo III formado por pacientes sin inmunosupresión conocida. Los criterios de inclusión fueron ser mayor de 16 años y tener un cultivo positivo para *Listeria monocytogenes* en una muestra de sangre o líquido cefalorraquídeo. Se consideró infección de SNC cuando se obtuvo un cultivo de LCR positivo para LM, o un hemocultivo positivo para LM con signos bioquímicos de infección de SNC en el LCR o una técnica de imagen sugestiva de absceso cerebral o cerebritis.

Se consideró que el tratamiento empírico era adecuado cuando éste incluía al menos un antibiótico con actividad antilisteria. Los pacientes se consideraron curados cuando los signos y síntomas de la infección habían desaparecido en los controles posteriores.

RESULTADOS:

Durante el periodo de estudio se incluyeron 50 pacientes, 17 (34%) en el grupo I, 11 (22%) en el grupo II y 22 (44%) en el grupo III, No se detectaron brotes de la enfermedad durante el periodo de estudio.

La distribución anual se muestra en la figura 1, donde se observa un incremento progresivo del número de casos desde el año 1998, con un pico máximo en 2007 (10 casos), para posteriormente reducirse en los años posteriores (aproximadamente 2 casos/año de 2008 a 2010)

Las características basales de los pacientes con listeriosis invasiva en los 3 grupos se muestran en la tabla 1.

La mediana de edad en el grupo I fue de 69,47 años, claramente superior a la del grupo II, que fue de 52,63 años ($p = 0.01$) y ligeramente superior a la del grupo III, que

fue de 65,14 años, aunque estas diferencias no fueron significativas. De la misma manera el porcentaje de enfermos mayores de 60 años (76,5%) y de 80 años (29,4%) fue claramente superior en el grupo I, que en el grupo II (45,5% y 9,1 % respectivamente) y que en el grupo III (68,2 % y 18,2% respectivamente), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Cuando se analizaron las condiciones inmunosupresoras, destacó que en el grupo I, además de la neoplasia, recibían tratamiento con quimioterapia el 29,4% de los pacientes (5 pacientes) y 4 pacientes (23,5%) también recibían tratamiento con corticoides. Entre los enfermos del grupo II 3 pacientes (27,3%) recibían tratamiento corticoide, otros 3 recibían tratamiento inmunosupresor, 3 pacientes estaban infectados por el HIV y en 3 pacientes presentaban una enfermedad autoinmune; finalmente 5 pacientes (45,5%) eran diabéticos, padecían insuficiencia renal o una hepatopatía. En toda la serie tan sólo se encontraron 3 casos en embarazadas 2 en el grupo III (9,1%) y un caso en el grupo II (9,1%), que era una paciente infectada por el HIV.

La manifestación clínica más frecuente en los grupos I y II fue la bacteriemia (12 pacientes (70,6%) en el grupo I y 7 pacientes (63,3%) en el grupo II). En el grupo III la forma de presentación más frecuente fue la infección del SNC (14 pacientes, 63,3%), siendo la diferencia entre los grupos I y III estadísticamente significativa ($p = 0.034$).

La demora media en el diagnóstico fue superior en los grupos I y III (2,33 días en el grupo I, y 2,15 días en el grupo III), respecto al grupo II que fue de 1,44 días, siendo estadísticamente significativa sólo la diferencia entre el grupo I y II. La demora en el inicio del tratamiento fue similar en los 3 grupos, la media fue de 1,08 días en el grupo I y de 1,11 días en los otros 2 grupos.

El porcentaje de pacientes que recibieron un tratamiento empírico correcto fue discretamente superior en el grupo I (76,5%, 13 pacientes), en relación a los otros dos

grupos que fue del 63,6% (7 pacientes) en el grupo II y del 68,5% (15 pacientes) en el grupo III, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La mortalidad en el grupo I (58,8%, 10 pacientes) fue claramente superior a la del grupo II, que fue del 20 % (2 pacientes) ($p = 0.05$) y a las del grupo III (38%), esta última diferencia no fue estadísticamente significativa. Además la mortalidad en el grupo I fue más precoz que en el grupo III, siendo exitus en los primeros 5 días el 66,7% de los casos (6 pacientes) en el grupo I y del 42% (3 pacientes) en el grupo III, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. No se encontró relación entre la mortalidad y haber recibido un tratamiento empírico correcto (mortalidad 44,1 %) o incorrecto (mortalidad 35,6%), ni en el análisis global de los casos ni en el análisis de los grupos por separado.

DISCUSIÓN:

La incidencia de listeriosis ha sido estimada por diferentes autores en diferentes zonas geográficas entre 2-8 casos/1.000.000 habitantes-año⁶. Su incidencia en todo el mundo se ha visto incrementada a lo largo de los últimos 30 años como se muestra en diferentes estudios^{14, 15, 16}. Su espectro clínico también está cambiando, clásicamente se ha considerado la listeriosis invasiva como una enfermedad que afectaba a recién nacidos y embarazadas, pero, actualmente su incidencia se está viendo incrementada entre pacientes ancianos, inmunocomprometidos¹⁷ e incluso entre pacientes previamente sanos. La incidencia estimada en nuestro centro, considerando que nuestra población de referencia es de 410.000 habitantes, ha aumentado desde 2.6 a 18.4 casos/1.000.000 habitantes-año entre 1996 y 2007. A pesar de que se trata de una incidencia estimada, ya que la listeriosis invasiva no es una enfermedad de declaración obligatoria en nuestro

país, parece que la incidencia en nuestro centro, durante los últimos años, es realmente mayor que la referida en la literatura.

De todas formas la listeriosis es una enfermedad poco común en humanos, que puede presentarse tanto de forma esporádica como en brotes epidémicos¹⁸. Es importante remarcar que no se detectaron brotes durante el periodo de estudio.

Sólo el 56% de los pacientes presentaron un factor de riesgo conocido, excluyendo la edad. Esta cifra es inferior a la observada por Samuelson et al.¹⁹ en Dinamarca o McLauchlin²⁰ en Gran Bretaña. En ambos estudios refieren que el porcentaje de enfermos con un factor de riesgo conocido, exceptuando la edad, fue aproximadamente del 70%.

Habitualmente al hablar de enfermos inmunodeprimidos se piensa en enfermos oncológicos y en tratamiento con quimioterapia. En nuestro estudio destaca la baja proporción de enfermos en tratamiento con quimioterapia, sugiriendo que la neoplasia por si sola es factor de riesgo para adquirir una listeriosis. También cabe destacar el papel de otras condiciones inmunosupresoras que pueden ser factor de riesgo para la listeriosis, como son las colagenosis, otros tratamientos inmunosupresores, el HIV, la DM, la insuficiencia renal o las hepatopatías. Este último grupo de enfermos inmunodeprimidos por otras causas, aunque tiene similitudes con el grupo de enfermos neoplásicos, también presenta algunas características diferenciales que deben tenerse en cuenta.

La bacteriemia fue la forma de presentación más frecuente en el grupo de enfermos con cáncer que en el grupo de los enfermos inmunodeprimidos, ya fueran enfermos con cáncer o inmunodeprimidos por otras causas. Estos resultados coinciden con los datos descritos previamente en la literatura^{8,21}. En algunos estudios con un mayor número de pacientes incluidos se ha encontrado una mayor asociación de la bacteriemia por LM

con algunos tipos específicos de cáncer, especialmente las neoplasias del tracto digestivo²². Estos datos no se pueden confirmar en nuestro estudio dado el pequeño número de pacientes.

La importancia del tratamiento empírico correcto está en discusión. Si bien algunas series muestran un incremento de mortalidad entre aquellos pacientes que no recibieron un tratamiento empírico correcto¹¹, hay otras series que no muestran dicha asociación²³. En nuestra serie hasta un 40% de los pacientes no recibieron tratamiento empírico con un antibiótico con actividad antilisteria, básicamente cefalosporinas, y no se detectaron diferencias en la mortalidad. Hay que destacar que el porcentaje de enfermos que recibió un tratamiento empírico correcto fue superior en el grupo de enfermos oncológicos que en los otros dos grupos, esto probablemente no se debe a una mayor sospecha de listeriosis en estos enfermos, si no, a que el tratamiento empírico se realizó con piperacilina-tazobactam o un carbapenem, ambos con actividad antilisteria, por tratarse de enfermos inmunodeprimidos.

No hay estudios comparativos para establecer el tratamiento más adecuado para cada forma de listeriosis y su duración. Las recomendaciones se basan en la actividad *in vitro*, modelos animales y la experiencia clínica²⁴. Las guías de tratamiento de meningitis, recomiendan iniciar tratamiento empírico con cefalosporinas y ampicilina para todos aquellos enfermos mayores de 50 años u otros factores de riesgo²⁵, para cubrir *Listeria monocytogenes*, ya que la bacteria es resistente a las cefalosporinas²⁶. En un estudio realizado en Dinamarca entre 1958 y 2001²⁷ se observó que la sensibilidad a los antibióticos de LM se había mantenido estable a lo largo de los años.

La mortalidad a la infección por *Listeria monocytogenes* se sitúa entre el 25-30%²⁸. El factor predictor de mortalidad en los enfermos jóvenes (< 60 años) es la enfermedad de base²⁹. En el estudio de Guevara et al.³⁰, el análisis multivariante mostró como factores

de riesgo de mortalidad las neoplasias no hematológicas, el alcoholismo, la edad superior a los 70 años, el tratamiento con esteroides y las enfermedades renales. Los resultados de este estudio son similares a los obtenidos por Bennion et al.³¹ en un estudio realizado en los Estados Unidos y por otro estudio realizado por Gerner-Smidt¹³, en Dinamarca. En nuestro estudio la mortalidad fue claramente superior en el grupo de enfermos oncológicos que en los otros dos grupos, siendo esta mortalidad más precoz, ya que se concentraba en los primeros 5 días tras la bacteriemia.

Nuestro estudio tiene limitaciones debido al pequeño número de casos. Además resulta difícil comparar las tasas de incidencia ya que la *Listeria monocytogenes* no es un germe de declaración obligatoria.

CONCLUSIÓN:

En conclusión, la listeriosis es una enfermedad emergente, con una alta mortalidad, especialmente para los enfermos inmunodeprimidos, entre ellos los enfermos oncológicos, y los ancianos, aunque se debe tener en cuenta, también, en enfermos con otras condiciones inmunosupresoras. El consejo sobre el riesgo de la ingesta de determinados alimentos que ya se realiza a las embarazadas, se debería extender a los otros grupos de riesgo. La ampicilina se debe incluir en el tratamiento empírico de los pacientes inmunodeprimidos o ancianos con meningitis. En pacientes con sospecha de sepsis o bacteriemia sin foco de infección, con factores de riesgo para listeriosis, se debería considerar el tratamiento empírico con un antibiótico con actividad antilisteria.

Fig.1.- Número anual de los casos de listeriosis invasiva en el hospital Parc Taulí.

(Enero 1996 – Septiembre 2007). SNC: Sistema nervioso central

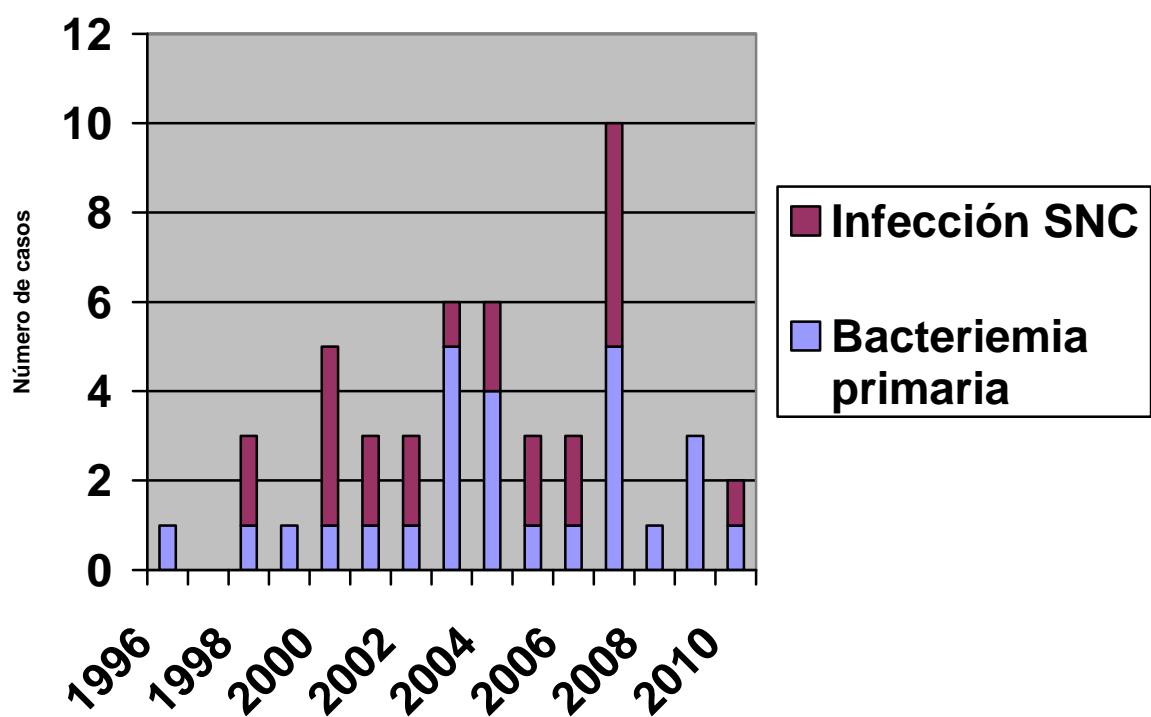


Tabla 1. Características basales de los enfermos

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Número de pacientes	17	11	22
Mediana edad	69,47 (33-84) SD 13,44	52,36 (29,90) SD 19,19	65,14 (27-94) SD 17,78
Sexo masculino n (%)	11 (64,7%)	4 (36,4 %)	15 (68,2%)
Mayores de 60 años n (%)	13 (76,5%)	5 (45,5%)	15 (68,2%)
Mayores de 80 años n (%)	5 (29,4 %)	1 (9,1%)	4 (18,2 %)
Foco infección			
	Bacteriemia n (%)	12 (70,6%)	7 (63,6 %)
	Infección SNC n (%)	5 (29,4%)	4 (36, 4%)
Demora diagnóstico (días)	2,33 (1-5) SD 0,985	1,44 (1-3) SD 0,726	2,15 (0-6) SD 1,46
Demora tratamiento (días)	1,08 (0-3) SD 1,18	1,11 (0-3) SD 0,92	1,11 (0-4) SD 1,1
Tratamiento empírico correcto n (%)	13 (76,5 %)	7 (63,6 %)	15 (68,5%)
Mortalidad n (%)	10 (58,8 %)	2 (20 %)	8 (38,1 %)
Exitus < 5 días	6 (66,7%)	1 (50 %)	3 (42 %)

SD: Desviación estándar

RREFERENCIAS:

- ¹ Nyfeldt AA. Etiologie de la mononucléose infectieuse. CR Soc Biol (Paris) 1929; 101:590-592.
- ² Nieman RE, Lorber B. Listeriosis in adults: a changing pattern. Report of eighth cases and review of the literature, 1968-1978. Rev Infect Dis 1980; 2: 207-227.
- ³ Lorber B. Listeriosis. Clin Infect Dis. 1997; 24: 1-11
- ⁴ Rocourt J, Bille J. Foodborne listeriosis. World Health Statist Q. 1997; 50: 67-73.
- ⁵ Gilot P, Genicot A, Andre P. Serotyping and sterase typing for analysis of *Listeria monocytogenes* populations recovered from foodstuffs and from human patients with listeriosis in Belgium. J Clin Microbiol. 1996; 34: 1007-1010.
- ⁶ Farber JM, Peterkin PI. *Listeria monocytogenes*, a food-borne pathogen. Microbiol Rev 1991; 55: 476-511.
- ⁷ Schuchat A, Deaver KA, Wenger JD, Plikaytis B, Mascola L, Pinner RW, et al. Role of foods in sporadic listeriosis I. Case control study of dietary risk factors. JAMA 1992; 267: 2041-5.
- ⁸ Ooi ST, Lorber B. Gastroenteritis due to *Listeria monocytogenes*. Clin Infect Dis. 2005; 40(9):1327-32.
- ⁹ Julián A, Jiménez A, Gárgolas M, Fernández R, Fernández ML. Infecciones por *Listeria Monocytogenes* en el adulto. Aspectos clínicos y microbiológicos de una enfermedad cambiante. Enferm Infect Microbiol Clin 2001; 19: 297-303.
- ¹⁰ Siegman-Igra Y, Levin R, Weinberger M, Golan Y, Schwartz D, Samra Z, Konigsberger H, Yinnon A, Rahav G, Keller N, Bisharat N, Karpuch J, Finkelstein R, Alkan M, Landau Z, Novikov J, Hassin D, Rudnicki C, Kitzes R, Ovadia S, Shimonovitz Z, Lang R, Shohat T. *Listeria Monocytogenes* infection in Israel and Review of cases Worldwide. Emerg Infect Dis. 2002;8(3):305-10.

¹¹ Doganay M. Listeriosis: Clinical presentation. FEMS Immunol Microbiol 2003; 35: 173-175.

¹² Wing EJ, Gregory SH. *Listeria monocytogenes*: clinical and experimental update. J Infect Dis 2002; 185 (suppl1): S18-S24.

¹³ Gillespie I, McLauchlin J, Little C, Penman C, Mook P, Grant K, O'Brien S. Disease presentation in relation to infection foci for non-pregnancy-associated human listeriosis in England and Wales, 2001 to 2007. Journal of Clinical Microbiology 2009; 47: 3301-7

¹⁴ Nolla-Salas J, Plasencia A, Gasser I, Almela M, Coll P, Anto JM. Clinic-epidemiologic study of human listeriosis in Barcelona (1990-1991). Med Clin (Barc) 1994; 103:41-5

¹⁵ Koch J, Stark K. Significant increase of listeriosis in Germany- Epidemiological patterns 2001-2005. Euro Surveill. 2006; 11(6):85-8.

¹⁶ Suarez MM, Bautista RM, Almela M, Soriano, A, Marco F, Bosch J, Martinez JA, Bové A, Trilla A, Mensa J. Bacteriemia por *Listeria Monocytogenes*: análisis de 110 casos. Med Clin (Barc.). 2007; 129(6):218-21

¹⁷ Safdar A, Armstrong D. Listeriosis in patients at a comprehensive cancer center, 1955-1997. Clin Infect Dis. 2003; 37(3):359-64.

¹⁸ Schlech WF. Foodborne listeriosis. Clin Infect Dis 2000; 31:770-5.

¹⁹ Samuelson S, Rothgardt N, Carvajal A, Frederiksen W. Human listeriosis in Denmark 1981-1987 including an outbreak November 1985-March 1987. J Infect 1990; 20: 251-259

²⁰ McLauchlin J, Mitchel RT, Smerdon WJ, Jewell K. *Listeria monocytogenes* and listeriosis: a review of hazard characterisation for use in microbial risk assessment of foods. Int J Food Microbiol. 2004; 92: 15-33

²¹ Gillespie I, McLauchlin J, Grant K, Little C, Mithani V, Penman C, Lane C, Regan

M. Changing pattern of human listeriosis, England and Wales, 2001-2004. *Emerg Infect. Dis.* 2006; 12: 1361-66.

²² McLauchlin J. Human listeriosis in Britain 1967-85, a summary of 722 cases. *Epidemiol. Infect.* 1990; 104: 191-201.

²³ Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SG, Spanjaard L, de Gans J. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis.* 2006 15;43(10):1233-8

²⁴ Hof H, Nichterlein T, Kretschmar M. Management of listeriosis. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(2):345-57

²⁵ Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004 1;39(9):1267-84

²⁶ Cherubin CE, Appleman MD, Heseltine PN, Khayr W, Stratton CW. Epidemiological spectrum and current treatment of listeriosis. *Rev Infect Dis.* 1991; 13(6):1108-14.

²⁷ Hansen JM, Gerner-Smidt P, Bruun BG. Antibiotic susceptibility of *Listeria monocytogenes* in Denmark 1958-2001. *APMIS* 2005; 113: 31-36

²⁸ Gerner-Smidt P, Ethelberg S, Schiellerup P, Christensen JJ, Engberg J, Fussing V, Jensen A, Jensen C, Petersen AM, Bruun BG. Invasive listeriosis in Denmark 1994-2003: a review of 299 cases with special emphasis on risk factors for mortality. *Clin Microbiol Infect.* 2005; 11(8):618-24.

²⁹ Doorduyn Y, de Jager CM, van der Zwaluw WK, Wannet WJ, van der Ende A, Spanjaard L, van Duynhoven YT. Invasive *Listeria Monocytogenes* infections in the Netherlands, 1995-2003. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006 1; 25(7):433-42

³⁰ Guevara R, Mascola L, Sorvillo F. Risk factors for mortality among patients with nonperinatal Listeriosis in Los Angeles County, 1992-2004. Clin Infect Dis 2009; 48: 1507-1515.

³¹ Bennion JR, Sorvillo F, Wise ME, Krishna S, Mascola L. Decreasing listeriosis mortality in the United States, 1990-2005. Clin Infect Dis 2008; 47:867-74.