



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

## Listeriosis no gestacional: cambios en frecuencia, formas clínicas y factores pronósticos



Luis Corral<sup>a</sup>, Ignacio de los Santos<sup>a,b</sup>, Carmen Quereda<sup>c</sup>, Fernando Acebrón<sup>d</sup>, Patricia Ruiz-Garbajosa<sup>e</sup>, Alfonso Muriel<sup>f,g</sup> e Íñigo Corral<sup>d,g,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna-Infecciosas, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>f</sup> Unidad de Bioestadística Clínica, Hospital Universitario Ramón y Cajal e IRYCIS, CIBERESP, Madrid

<sup>g</sup> Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de julio de 2022

Aceptado el 2 de octubre de 2022

On-line el 10 de noviembre de 2022

Palabras clave:

*Listeria monocytogenes*

Sistema nervioso central

Bacteriemia

Mortalidad

### R E S U M E N

**Introducción:** La infección por *Listeria monocytogenes* es una enfermedad grave que afecta mayoritariamente a personas de edad avanzada e inmunodeprimidos y cuya incidencia está aumentando. En este estudio se analizan los casos de listeriosis en dos hospitales con el fin de estudiar cambios en su incidencia, formas de presentación clínica y posibles factores asociados a mortalidad.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo multicéntrico de pacientes con listeriosis diagnosticada por aislamiento microbiológico entre 1977 y 2021 en dos hospitales universitarios de Madrid. Se recogen variables epidemiológicas, clínicas, estado de inmunodepresión, pruebas complementarias y tratamiento. Se analizan factores asociados a mortalidad.

**Resultados:** Se analizaron 194 casos de listeriosis. La incidencia de listeriosis por ingresos aumentó a lo largo del estudio, con una importante caída del número de casos en 2020. La bacteriemia aislada (37,1%) y la afectación del sistema nervioso central (SNC) (36,6%) fueron las presentaciones más frecuentes. El 21% de los casos tuvo síntomas de gastroenteritis. El 16,5% presentó otras infecciones focales, siendo las más frecuentes peritonitis bacteriana espontánea (8,2%), colecistitis (2,1%), infección respiratoria (1,5%) e infección de prótesis vascular (1,5%). La mortalidad intrahospitalaria fue del 24,7%. Fueron factores independientes asociados a mortalidad al ingreso la edad (*odds ratio* [OR] 1.027, intervalo de confianza [IC] 95% 1.003-1.056) y la presencia de tumor sólido (OR 3.525, IC 95% 1.652-7.524).

**Conclusiones:** En este estudio se constata un aumento de la incidencia de listeriosis en nuestro medio. Las presentaciones más frecuentes fueron la bacteriemia aislada y la afectación del SNC. La mortalidad intrahospitalaria se asoció a la edad y al diagnóstico de tumor sólido.

© 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Non-perinatal listeriosis: changes in frequency, clinical spectrum and prognostic factors

### A B S T R A C T

Keywords:

*Listeria monocytogenes*

Central nervous system

Sepsis

Mortality

**Introduction:** *Listeria monocytogenes* infection is a severe disease affecting mainly aged people and patients with immune depression. The incidence of listeriosis seems to be increasing. In the present study cases of listeriosis from two hospitals are analyzed with the aims of studying changes in its incidence, clinical forms of presentation and possible factors associated with mortality.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [inigo.corral@salud.madrid.org](mailto:inigo.corral@salud.madrid.org) (Í. Corral).

**Methods:** Retrospective multicentric study of patients with culture-proven listeriosis in two university hospitals in Madrid between 1977 and 2021. Epidemiological and clinical variables, as well as factors for immune depression, complementary studies and treatments were registered. Factors associated with mortality were analyzed.

**Results:** A total of 194 cases of listeriosis were analyzed. The incidence of listeriosis among in-patients increased through the study period, with a significant drop in the number of cases in 2020. The most common clinical presentations were isolated bacteriemia (37.1%) and central nervous system involvement (CNS) (36.6%). Symptoms of gastroenteritis occurred in 21% of cases. Other focal infections were present in 16.5% of patients, the most frequent were spontaneous bacterial peritonitis (8.2%), cholecystitis (2.1%), respiratory infection (1.5%) and vascular prosthesis infection (1.5%). In-hospital mortality was 24.7%. Independent factors associated with mortality at admission were age (odds ratio [OR] 1.027, 95% confidence interval [95% CI] 1.003–1.056) and a diagnosis of a solid tumor (OR 3.525, 95% CI 1.652–7.524).

**Conclusions:** This study confirms an increasing incidence of listeriosis in our milieu. The most common clinical presentations were isolated bacteriemia and central nervous system involvement. In-hospital mortality was associated with age and the diagnosis of a solid tumor.

© 2022 Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La *Listeria monocytogenes* es un bacilo grampositivo intracelular, cuyo principal mecanismo de transmisión es la ingesta de alimentos contaminados<sup>1,2</sup>. La listeriosis puede cursar como gastroenteritis aguda autolimitada. La infección en el embarazo produce una importante morbimortalidad fetal<sup>2</sup>. Las formas invasivas de la enfermedad no asociada a embarazo incluyen la bacteriemia, la afectación del sistema nervioso central (SNC), o neurolisteriosis, y otras infecciones focales como la peritonitis, la endocarditis, el absceso hepático, la colecistitis, la infección pleuropulmonar y la infección articular, entre otras. La mayoría de las formas invasivas de listeriosis afectan a pacientes de edad avanzada, o con uno o más factores asociados a inmunodepresión<sup>2–5</sup>. La incidencia de listeriosis está aumentando en las últimas décadas<sup>6–8</sup>, por lo que cada vez debemos tenerla más presente desde el punto de vista de diagnóstico y tratamiento, especialmente en pacientes con factores predisponentes. En nuestro medio se han realizado estudios epidemiológicos sobre la listeriosis en el conjunto del país y en algunas provincias<sup>7,9–11</sup>.

En el presente estudio se han analizado todos los casos de listeriosis confirmados por cultivo en dos hospitales universitarios de Madrid. Los objetivos del estudio han sido conocer la incidencia de listeriosis a lo largo de las últimas cuatro décadas y la frecuencia de las diferentes presentaciones clínicas, así como estudiar factores de mortalidad intrahospitalaria en estos pacientes.

## Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo multicéntrico no intervencionista de pacientes con diagnóstico microbiológico de listeriosis.

### Pacientes

Se seleccionaron pacientes atendidos en dos hospitales universitarios de Madrid, mediante búsqueda en los registros informatizados de informes clínicos con el término «listeria» y en los registros informatizados de los servicios de microbiología de pacientes con cultivos positivos para *L. monocytogenes*. En el primer hospital se localizaron pacientes con diagnóstico de listeria desde 1993 y en el segundo desde 1977. Los registros de microbiología incluían cultivos positivos desde 2011, en el primer hospital, y desde 1993 en el segundo.

Se trata de dos hospitales universitarios terciarios. En ambos se realizan trasplantes de precursores hematopoyéticos y en el

hospital 2 se realizan trasplantes renales y hepáticos. En ninguno de ellos se realiza atención obstétrica.

### Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico microbiológico de infección por *L. monocytogenes* mediante cultivo de una muestra normalmente estéril en alguno de los dos hospitales (listeriosis invasiva). No se incluyeron casos de listeriosis gestacional (aislamiento de *L. monocytogenes* en mujeres embarazadas, fetos o neonatos) y casos demostrados solo por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

### Recogida de datos

Se revisaron los informes clínicos e historias clínicas de los pacientes con criterios de inclusión. Cuando fue necesario se consultó el programa Horus de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid para conocer datos clínicos y evolutivos.

Se recogieron las siguientes variables:

Variables epidemiológicas: sexo, edad al diagnóstico, año de diagnóstico de infección por *Listeria*, hospital de diagnóstico.

Antecedentes personales: hipertensión arterial, cardiopatía, neumopatía, factores de inmunosupresión (diabetes mellitus, tratamientos inmunosupresores incluyendo la quimioterapia, enfermedad tumoral sólida sin tratamiento quimioterápico, enfermedad hematológica, cirrosis hepática, enfermedad renal crónica estadio 3 o superior, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y cifra de linfocitos CD4 en el momento del diagnóstico, alcoholismo, trasplante de órgano sólido).

Variables relacionadas con la infección por *L. monocytogenes*: lugar de aislamiento de *L. monocytogenes*, localización de la enfermedad primaria por *L. monocytogenes*, tratamiento recibido y su duración y mortalidad intrahospitalaria.

### Definiciones

Bacteriemia aislada: hemocultivos positivos sin infección focal demostrada.

Meningitis: pacientes con más de cinco células en líquido cefalorraquídeo (LCR), manifestaciones clínicas compatibles con síndrome meníngeo y aislamiento de *L. monocytogenes* en LCR o hemocultivo.

Rombencefalitis: pacientes con síntomas o signos de afectación de tronco del encéfalo o cerebelo y aislamiento de *L. monocytoge-*

nes en LCR o hemocultivo. Se excluyeron casos con ataxia aislada explicable por ototoxicidad por aminoglucósidos.

**Absceso cerebral:** lesión cerebral con captación o realce anular de contraste en prueba de imagen y aislamiento de *L. monocytogenes* en LCR, material del absceso o hemocultivo.

**Otras infecciones focales:** infección focal demostrada por estudios complementarios y cultivo de *L. monocytogenes* en una muestra adecuada o en hemocultivo.

### Inmunosupresión

El grado de inmunosupresión de los pacientes se clasificó de acuerdo con los siguientes criterios:

**Grave:** infección por el VIH con linfocitos CD4 menores de  $200/\text{mm}^3$ , tratamiento con inmunosupresores o quimioterapia, enfermedades hematológicas o trasplante de órgano sólido. El tratamiento con corticoides se considera inmunosupresor con dosis equivalente igual o mayor de 20 mg de prednisona al día durante más de 30 días.

**Leve:** diabetes mellitus, enfermedad tumoral sólida, cirrosis hepática, enfermedad renal crónica estadio 3 o superior, alcoholismo (consumo medio de más de cinco o seis unidades al día o 50 g de etanol puro), infección por el VIH con linfocitos CD4 mayores de  $200/\text{mm}^3$ .

**Sin inmunosupresión:** no cumple criterios para ser clasificado en ninguno de los anteriores.

### Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentan como frecuencia absoluta y relativa. Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación típica.

Las variables continuas se compararon mediante la prueba *t* de Student. Para el contraste de hipótesis entre dos variables cualitativas se utilizó la prueba de  $\chi^2$  de Pearson o el test exacto de Fisher cuando fue necesario.

Se calculó la incidencia anual por 10.000 ingresos durante los años del estudio en la serie global y en los dos hospitales por separado.

Para evaluar la tendencia temporal en la incidencia de listeriosis durante los años del estudio se planteó un modelo de regresión de Poisson, calculando la razón de incidencia (RI) para la serie global y para cada hospital por separado.

Para contrastar el efecto del periodo del tiempo en la proporción de diferentes variables cualitativas (pacientes inmunodeprimidos, presentaciones clínicas, mortalidad) se realizó un contraste de linealidad utilizando el estadístico de Mantel Haenszel de tendencia lineal. Los periodos analizados fueron 1977-1999, 2000-2010, 2011-2021.

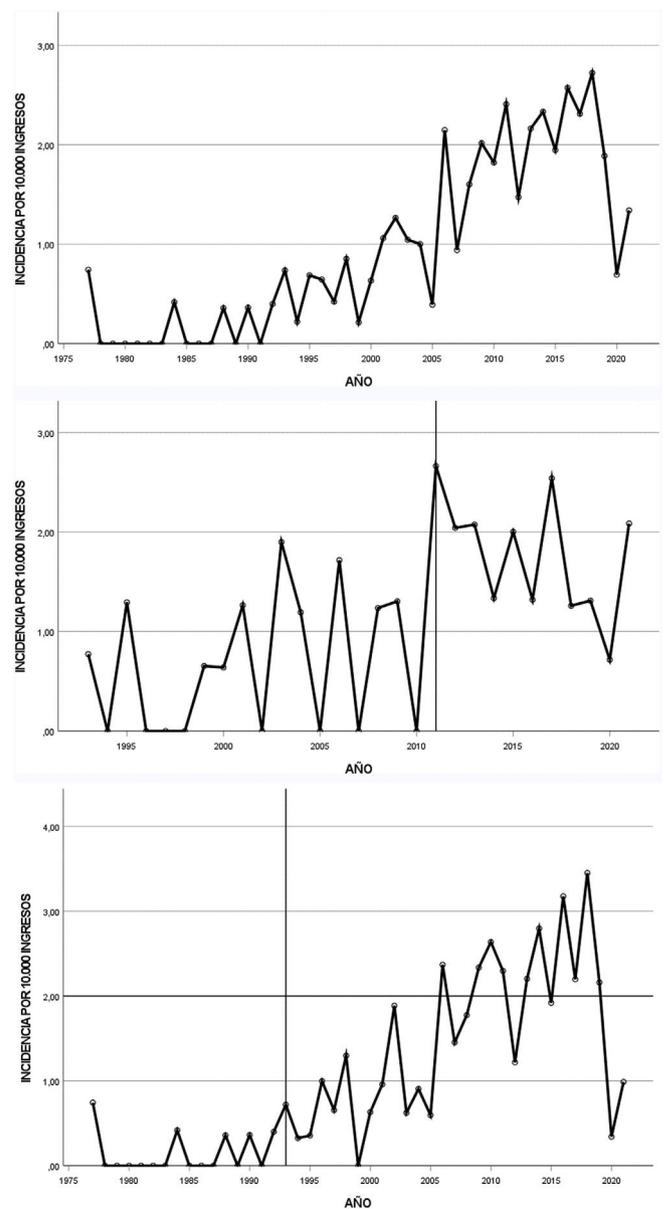
La significación estadística se estableció con una  $p < 0,05$ .

Para la evaluación de los factores pronósticos se realizó un modelo de regresión logística binaria. Se incluyeron en el modelo máximo variables presentes al ingreso con significación en el análisis univariable y otras variables de relevancia clínica (edad, sexo, inmunosupresión). Para evaluar la discriminación del modelo se calculó el área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristics*).

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS Statistics V. 27 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.).

### Aprobación del Comité de Ética

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de los hospitales participantes.



**Figura 1.** A: Incidencia anual de listeriosis por 10.000 ingresos entre 1977 y 2021 en dos hospitales de Madrid. B: Incidencia anual en el hospital 1. C: Incidencia anual en el hospital 2. Las líneas verticales marcan el año a partir del cual se disponen de registros informatizados de microbiología en cada hospital.

## Resultados

### Frecuencia de listeriosis

Durante el periodo de estudio se recogieron 194 pacientes diagnosticados de listeriosis, 51 en el primer hospital y 143 en el segundo. La incidencia de listeriosis por 10.000 ingresos durante el periodo de estudio se expone en la figura 1. Se demostró un aumento significativo de la incidencia por ingresos a lo largo del estudio, tanto en el conjunto de la serie (RI 1,07, IC 95% 1,05-1,08,  $p < 0,001$ ), como en cada uno de los hospitales por separado (hospital 1: RI 1,06, IC 95% 1,02-1,09,  $p = 0,003$ ; hospital 2; RI 1,07, IC 95% 1,05-1,08,  $p < 0,001$ ). En el año 2020 hubo una gran caída de casos, coincidiendo con el confinamiento por la pandemia de COVID-19.

**Tabla 1**  
Datos clínicos de los 194 pacientes con listeriosis

Varones [n (%)]	139 (71,6)
Edad (años) [media (desviación típica)]	66,89 (15,42)
< 18 años [n (%)]	1 (0,5)
18–49 años [n (%)]	18 (14,4)
50–64 años [n (%)]	43 (22,2)
65–79 años [n (%)]	76 (39,2)
> 80 años [n (%)]	46 (23,7)
Antecedentes personales [n (%)]	
Tratamiento inmunosupresor	91 (46,9)
Hipertensión arterial	89 (45,9)
Cardiopatía	58 (29,9)
Diabetes	57 (29,4)
Tumor sólido	42 (21,6)
Cirrosis	40 (20,6)
Enfermedad oncohematológica	28 (14,4)
Neumopatía	27 (13,9)
Enfermedad renal crónica	24 (12,4)
Alcoholismo	22 (11,3)
Infección por VIH (CD4 < 200)	10 (5,2)
Trasplante	5 (2,6)
Sin patología de base	12 (6,2)
Inmunodepresión [n (%)]:	160 (82,5)
Leve	65 (33,5)
Grave	95 (49,0)
Lugar de aislamiento de <i>L. monocytogenes</i> [n (%)]	
Hemocultivo	144 (72,7)
LCR	58 (29,9)
Líquido ascítico	14 (7,2)
Otros	10 (5,2)
Localización de la listeriosis invasiva [n (%)]	
Bacteriemia aislada	72 (37,1)
Afectación del SNC	71 (36,6)
Peritonitis bacteriana espontánea	15 (8,2)
Gastroenteritis aislada	14 (10,8)
Colecistitis	4 (2,1)
Infección respiratoria	3 (1,5)
Infección de prótesis vascular	3 (1,5)
Infección de prótesis articular	2 (1,0)
Endocarditis	2 (1,0)
Tratamiento [n (%)] (n = 188)	
Cualquier fármaco antilisteria	172 (91,5)
Ampicilina	161 (85,6)
Gentamicina	87 (46,3)
Cotrimoxazol	31 (16,5)
Meropenem	14 (7,4)
Tiempo de tratamiento en días [media (desviación típica)]	
Ampicilina	16,85 (12,37)
Gentamicina	6,17 (9,35)
Cotrimoxazol	2,45 (7,94)
Exitus intrahospitalario [n (%)]	48 (24,7)

LCR: líquido cefalorraquídeo; SNC: sistema nervioso central; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

### Datos clínicos de pacientes con listeriosis

Las características de los pacientes se presentan en la [tabla 1](#). Hubo predominio de varones (71,6%) y la media de edad fue de 66,9 (15,4), con un 83,5% mayores de 50 años.

Un total de 160 pacientes (82,5%) presentaron algún grado de inmunosupresión. Se definió como inmunosupresión grave en 95 pacientes (49%) y leve en 65 pacientes (33,5%). Estaban en tratamiento con corticoides 37 pacientes. La edad media fue superior en pacientes sin inmunodepresión que en aquellos con inmunodepresión ( $73,2 \pm 18,3$  vs.  $65,2 \pm 14,4$ ,  $p = 0,009$ ). A lo largo del periodo de estudio no aumentó el porcentaje de pacientes inmunodeprimidos (81,8% en 1977–1999, 80,5% en 2000–2009, 81,6% en 2010–2021,  $p = 0,62$ ).

Se documentó la obtención de hemocultivos en 180 pacientes (92,8%). En 144 pacientes (74,2%) se aisló *L. monocytogenes* en hemocultivo, de los cuales 72 (37,1%) cursaron clínicamente

con bacteriemia aislada. Hubo 71 pacientes (36,6%) con afectación del SNC: de ellos 69 (97,2%) casos con meningitis, siete (9,9%) con absceso cerebral y seis (8,5%) con rombencefalitis. Se realizó prueba de imagen craneal en 66 pacientes con neurolisteriosis (93%) (62 tomografía computarizada, 40 resonancia magnética). La edad media fue menor en pacientes con afectación del SNC que en el resto ( $62,8 \pm 16,1$  vs.  $69,3 \pm 14,6$ ,  $p = 0,005$ ). No hubo diferencias en la presencia de inmunosupresión entre pacientes con y sin afectación del SNC. Presentaron gastroenteritis 21 pacientes (10,8%): todos ellos tuvieron hemocultivos positivos (14 casos, 7,2%) o presentaron cuadros de otras infecciones focales demostradas por cultivo (siete casos asociados a meningitis). Otras infecciones focales afectaron a 32 pacientes (16,5%). Hubo 15 casos de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) asociada a cirrosis (7,7%), 14 de ellos diagnosticados con aislamiento en líquido ascítico, el restante con hemocultivo positivo. Otras infecciones focales fueron menos frecuentes: colecistitis cuatro casos; infección respiratoria e infección de prótesis vascular, tres cada una; endocarditis e infección de prótesis articular, dos cada una; miopericarditis, absceso perianal, absceso abdominal, absceso hepático e infección de herida quirúrgica, uno cada una. La frecuencia de algunas formas clínicas cambió a lo largo del estudio: aumentó la frecuencia de bacteriemia aislada (22,7% en 1977–1999, 31,9% en 2000–2010, 43,7% en 2011–2021,  $p = 0,023$ ) y gastroenteritis (0% en 1977–1999, 8,7% en 2000–2010, 14,6% en 2011–2021,  $p = 0,036$ ), mientras que disminuyó la frecuencia de afectación del sistema nervioso (59,1% en 1977–1999, 44,9% en 2000–2010, 26,2% en 2011–2021,  $p = 0,001$ ) y peritonitis (13,6% en 1977–1999, 11,6% en 2000–2010, 3,9% en 2011–2021,  $p = 0,04$ ). No hubo diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de las diferentes formas clínicas de listeriosis entre pacientes con y sin inmunodepresión. La frecuencia de las formas clínicas de presentación fue similar en los dos hospitales, con la excepción de más frecuencia en el hospital 1 de rombencefalitis (cuatro de 51 vs. dos de 143,  $p = 0,042$ ) y de gastroenteritis (10 de 51 vs. 11 de 143,  $p = 0,007$ ).

No se pudo conocer cuál fue el tratamiento en seis pacientes y ocho pacientes no fueron tratados con antibióticos, tres de ellos por decisión clínica ante situación terminal por la enfermedad de base. En total, 172 pacientes (91,5%) recibieron al menos un antibiótico con actividad frente a *L. monocytogenes*: ampicilina 86,5% (asociada a gentamicina en el 46,3% y a cotrimoxazol en el 16,5%), meropenem 7,4%, levofloxacino 4,3%, linezolid 3,2%, otros 2,1%.

### Mortalidad

Fallecieron durante el ingreso 48 pacientes (24,7%). La mortalidad no cambió significativamente a lo largo del periodo de estudio (36,4% en 1977–1999, 27,9% en 2000–2010, 20,4% en 2011–2021,  $p = 0,084$ ) y fue similar en los dos hospitales (10 de 51, 19,6%, vs. 38 de 142, 26,8%,  $p = 0,311$ ).

Para analizar variables asociadas a mortalidad se incluyeron en el análisis univariable todas las variables disponibles. Las variables asociadas a mortalidad en el total de pacientes en el análisis univariable se muestran en la [tabla 2](#). La mortalidad fue significativamente menor en los pacientes que recibieron cualquier tratamiento con efecto antilisteria, específicamente ampicilina y gentamicina. Sin embargo, en pacientes tratados con ampicilina, el recibir tratamiento con gentamicina no supuso diferencias en mortalidad ( $p = 0,418$ ).

En el análisis multivariable para factores presentes al ingreso asociados a mortalidad fueron factores independientes la edad (OR 1.027, IC 95% 1.003–1.056) y la presencia de tumor sólido (OR 3.525, IC 95% 1.652–7.524). El área bajo la curva ROC fue de 0,684.

**Tabla 2**  
Variables asociadas a mortalidad intrahospitalaria en el análisis univariable en pacientes con listeriosis

	<b>Exitus</b> (n = 48)	<b>No exitus</b> (n = 146)	<b>Valor de p</b>
Edad [media (DT)]	70,6 (13,5)	65,6 (15,8)	0,053
Hemocultivos positivos [n (%)]	41 (91,1%)	102 (76,1)	0,032
Aislamiento en LCR [n (%)]	9 (18,8)	49 (33,8)	0,049
Afectación del SNC [n (%)]	11 (22,9)	60 (41,4)	0,021
Meningitis [n (%)]	11 (22,9)	58 (40)	0,032
Tumor sólido [n (%)]	18 (37,5)	24 (16,6)	0,02
Cualquier tratamiento antilisteria (n = 188) [n (%)]	31 (72,1)	141 (97,9)	< 0,001
Tratamiento con ampicilina (n = 188) [n (%)]	26 (60,5)	135 (93,8)	< 0,001
Tratamiento con gentamicina (n = 188) [n (%)]	12 (27,9)	75 (52,1)	0,005

DT: desviación típica; SNC: sistema nervioso central.

## Discusión

En este estudio se ha analizado una amplia serie de casos de listeriosis no gestacional en adultos, con casos incluidos mediante estrictos criterios. La incidencia anual de listeriosis por 10.000 pacientes ingresados demuestra una tendencia creciente a lo largo del periodo de estudio en los dos hospitales participantes. Esta tendencia ya había sido demostrada en un estudio a nivel nacional, mediante el análisis de hospitalizaciones con el conjunto mínimo básico de datos<sup>7</sup> y en diversos países europeos y no europeos<sup>6,8</sup>. Aunque las causas de este fenómeno todavía no están del todo claras, se cree que puede haber influido el envejecimiento de la población, un aumento del número de las personas con factores de riesgo para la infección por *L. monocytogenes*, un mayor consumo de comidas precocinadas y los efectos de los cambios en el modo de procesamiento, distribución y preparación de los alimentos que han tenido lugar estas últimas décadas<sup>6,7</sup>. Destaca el hecho de que a lo largo del estudio han aumentado los casos de bacteriemia aislada, al tiempo que han disminuido los casos de afectación del SNC. En el aumento de casos podría contribuir una mayor frecuencia de toma de hemocultivos en épocas más recientes, si bien es cierto que en ambos hospitales la toma de hemocultivos en la evaluación de cuadros febriles ha sido un hecho rutinario durante el periodo de estudio y que el porcentaje de hemocultivos positivos no varió a lo largo del tiempo de estudio.

En esta serie se constata una caída brusca en el número de casos en 2020, coincidente con el confinamiento por la pandemia de COVID-19, una caída ya descrita en los EE. UU.<sup>12</sup> A este descenso han podido contribuir la extensión de las medidas sanitarias aplicadas para prevenir la transmisión del SARS-CoV-2, el cierre de los restaurantes y una menor detección de la infección por *Listeria* debido al colapso sanitario<sup>12</sup>.

En este estudio se halla un claro predominio de varones (72%) en pacientes con listeriosis. Este hallazgo ya había sido descrito con anterioridad por otros autores que, a diferencia de nuestro estudio, sí han incluido casos de listeriosis gestacional<sup>2,4,7,9</sup>. No se conoce cuál es el mecanismo para una mayor susceptibilidad a la infección por *L. monocytogenes* en el sexo masculino. La media de edad es elevada (67) y similar a la de otras series<sup>2,4,8,10,13,14</sup>, en relación con el mayor riesgo de listeriosis con la edad.

Hemos comprobado la frecuente asociación de listeriosis no gestacional con factores de inmunosupresión, con una frecuencia, el 83%, en el rango más alto de los estudios publicados<sup>2,4,7,8,10,11,15</sup>, que van desde el 48,8% en un estudio de California<sup>15</sup> al 90,7% en el estudio MONALISA<sup>2</sup>. Casi la mitad de ellos tienen inmunodepresión grave (infección por VIH con CD4 menores de 200/mm<sup>3</sup>, trasplantados, tratamientos inmunosupresores y quimioterápicos, enfermedad oncohematológica) y el resto uno o más de otros factores asociados (diabetes, alcoholismo, hepatopatía, enfermedad renal). Sin embargo, la comparación de las cifras de pacientes con inmunosupresión en los diferentes trabajos es difícil por la

diferencia de condiciones incluidas como inmunosupresión en ellos. Así, en el estudio de California<sup>15</sup> los criterios para inmunosupresión son similares a nuestros criterios de inmunosupresión grave y no incluyen la diabetes, enfermedad renal o hepática o el alcoholismo, mientras que en el estudio MONALISA<sup>2</sup> se incluyen estas enfermedades y pacientes con edad mayor de 70 años. En este sentido creemos que es útil nuestro criterio de diferenciar pacientes con inmunosupresión grave y leve.

Las formas más frecuentes de presentación de la listeriosis son la bacteriemia aislada y la neurolisteriosis, con más de un tercio de los casos cada una, siendo menos frecuentes otras infecciones focales. Destacamos que la *L. monocytogenes* debe incluirse en el diagnóstico diferencial etiológico de la PBE y cómo la listeria es capaz de infectar prótesis vasculares o articulares y producir otras infecciones intrabdominales. Comparando con el estudio MONALISA, un estudio prospectivo multicéntrico en Francia que incluyó 818 pacientes, en la presente serie la frecuencia relativa de bacteriemia es menor y la de infecciones focales mayor, porque en dicho estudio solo contemplamos infecciones focales si el aislamiento de *L. monocytogenes* se produce en material del propio foco, mientras que otras infecciones focales con hemocultivos positivos eran clasificadas como bacteriemia<sup>2</sup>. Otros estudios también han comunicado una frecuencia mayor de bacteriemia y menor de infecciones focales<sup>4,10,11</sup>, pero un estudio israelí utilizando criterios parecidos al presente estudio ha mostrado frecuencias similares a lo aquí descrito<sup>14</sup>. No es infrecuente que los pacientes con listeriosis tengan gastroenteritis además de bacteriemia u otras infecciones focales. En este estudio un 10,8% tuvieron gastroenteritis, un porcentaje ligeramente menor que el obtenido en otras series<sup>2,5</sup>, que oscila en torno al 19% de los casos totales.

En nuestro estudio, el 7,7% de los pacientes con listeriosis invasiva no gestacional tuvieron PBE, una cifra superior a lo comunicado en otros estudios, en los que se presenta entre el 1,6 y el 2,8% de los casos<sup>2,11,13</sup>. La *L. monocytogenes* es una causa muy infrecuente de PBE, sin presencia en grandes series de PBE, a pesar del incremento reciente de las PBE por grampositivos<sup>16,17</sup>. Solo en un centro de Egipto se comunicó una alta incidencia (24,4%) de listeria como causa de PBE<sup>18</sup>.

La mortalidad intrahospitalaria en este estudio ha sido del 24,7%, en el rango de lo comunicado previamente<sup>8,10,11</sup>. En el estudio MONALISA la mortalidad a los tres meses fue mayor (39,6%)<sup>2</sup>. El haber restringido la evaluación de la mortalidad a la mortalidad intrahospitalaria sin duda ha contribuido a unas tasas más bajas en nuestro estudio. Creemos que la mortalidad intrahospitalaria puede ser mejor reflejo de la mortalidad atribuible a *L. monocytogenes*, pues muchos pacientes con cáncer fallecieron poco tiempo tras el alta con curación de la listeriosis. Hasta un 16% de los pacientes supervivientes de listeriosis fallecen en el primer año<sup>10</sup>.

En el estudio MONALISA numerosos factores independientes se han asociado a mortalidad a los tres meses en la listeriosis en general. Destacan edad, factores relacionados con la gravedad del cuadro

sistémico y presencia de neoplasia activa<sup>2</sup>. El tratamiento con fármacos antilisteria es factor protector. En nuestro estudio se confirma la mayor edad y la presencia de tumor sólido como factores independientes previos al ingreso para mortalidad intrahospitalaria en la listeriosis, con un aceptable poder de discriminación (área bajo la curva ROC 0,684). Otros estudios han replicado estos hallazgos y han encontrado otros factores como alcoholismo, tratamiento corticoideo, enfermedad pulmonar, enfermedad renal o enfermedad cardiovascular<sup>8,10,12,13</sup>.

El presente estudio tiene las limitaciones de los estudios retrospectivos, que incluyen la limitación en la obtención de datos y la variabilidad en el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes. La estrategia de búsqueda de casos no garantiza que se hayan recuperado todos los casos de listeriosis en los hospitales participantes en el periodo de estudio. Además, la estrategia de búsqueda ha variado entre los dos hospitales al disponer de menos años de registro de cultivos positivos en el Servicio de Microbiología en uno de ellos. Por ello, la incidencia apreciada en los primeros años de estudio puede ser menor de la real. Por el contrario, son fortalezas de este estudio el amplio número de casos de listeriosis estudiados, los estrictos criterios de inclusión, además del gran número de variables analizadas.

En conclusión, el presente estudio demuestra un aumento progresivo de la incidencia de listeriosis en las cuatro últimas décadas en nuestro medio, con una caída en el número de casos en 2020, coincidente con la pandemia de COVID-19. Como en otros estudios, la mayoría de los pacientes con listeriosis no asociada a embarazo son varones, mayores de 50 años y con algún factor de inmunosupresión. Las presentaciones clínicas más frecuentes de la listeriosis fueron la bacteriemia aislada y la infección del SNC, con más de un tercio de los casos cada una, seguida de PBE asociada a cirrosis y gastroenteritis. Un cuarto de los pacientes con listeriosis falleció durante su ingreso en el hospital. Fueron factores independientes asociados a mortalidad intrahospitalaria en pacientes con listeriosis la edad y la presencia de tumor sólido.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Farber JM, Peterkin PI. *Listeria monocytogenes*: a food-borne pathogen. *Microbiol Rev*. 1991;55:476–511, <http://dx.doi.org/10.1128/mr.55.3.476-511.1991>.

- Charlier C, Perrodeau E, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONA-LISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:510–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30521-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30521-7).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: *Listeria* illnesses, deaths, and outbreaks—United States, 2009–2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62:448–52.
- Gerner-Smidt P, Ethelberg S, Schiellerup P, Christensen JJ, Engberg J, Fussing V, et al. Invasive listeriosis in Denmark 1994–2003: a review of 299 cases with special emphasis on risk factors for mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:618–24, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01171.x>.
- Skogberg K, Syrjänen J, Jahkola M, Renkonen OV, Paavonen J, Ahonen J, et al. Clinical presentation and outcome of listeriosis in patients with and without immunosuppressive therapy. *Clin Infect Dis*. 1992;14:815–21, <http://dx.doi.org/10.1093/clinids/14.4.815>.
- Allerberger F, Wagner M. Listeriosis: a resurgent food-borne infection. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:16–23, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03109.x>.
- Herrador Z, Gherasim A, López-Vélez R, Benito A. Listeriosis in Spain based on hospitalization records, 1997 to 2015: need for greater awareness. *Euro Surveill*. 2019;24:1800271, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.21.1800271>.
- Choi MH, Park YJ, Kim M, Seo YH, Kim YA, Choi JY, et al. Increasing incidence of listeriosis and infection-associated clinical outcomes. *Ann Lab Med*. 2018;38:102–9, <http://dx.doi.org/10.3343/alm.2018.38.2.102>.
- Nolla-Salas J, Anto JM, Almela M, Renkonen OV, Paavonen J, Ahonen J. Incidence of listeriosis in Barcelona Spain, in 1990. The Collaborative Study Group of Listeriosis of Barcelona. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1993;12:157–61.
- Rivera-Izquierdo M, Galicia-García MD, Láinez-Ramos-Bossini AJ, Redruello-Guerrero P, Fernández-Martínez NF. Risk factors associated with early mortality after recovery from severe listeriosis: a multicenter 17-year longitudinal study. *Infection*. 2022;1–11, <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-022-01872-1>.
- Vallejo P, Cilla C, López-Olaizola M, Vicente D, Marimón JM. Epidemiology and clinical features of listeriosis in Gipuzcoa, Spain, 2010–2020. *Front Microbiol*. 2022;13:894334, <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2022.894334>.
- Ray LC, Collins JP, Griffin PM, Shah HJ, Boyle MM, Cieslak PR, et al. Decreased incidence of infections caused by pathogens transmitted commonly through food during the COVID-19 pandemic - Foodborne Diseases Active Surveillance Network, 10 U.S Sites, 2017–2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1332–6, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7038a4>.
- Maertens de Noordhout C, Devleeschauwer B, Maertens de Noordhout A, Blocher J, Haagsma JA, Havelaar AH, et al. Comorbidities and factors associated with central nervous system infections and death in non-perinatal listeriosis: a clinical case series. *BMC Infect Dis*. 2016;16:256, <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1602-3>.
- Siegman-Igra Y, Levin R, Weinberger M, Golan Y, Schwartz D, Samra Z, et al. *Listeria monocytogenes* infection in Israel and review of cases worldwide. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:30510, <http://dx.doi.org/10.3201/eid0803.010195>.
- Guevara RE, Mascola L, Sorvillo F. Risk factors for mortality among patients with nonperinatal listeriosis in Los Angeles County, 1992–2004. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1507–15, <http://dx.doi.org/10.1086/598935>.
- Marciano S, Díaz JM, Dirscwolf M, Gadano A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcome and treatment strategies. *Hepat Med*. 2019;11:13–22, <http://dx.doi.org/10.2147/HMER.S164250>.
- Fiore M, Maraolo AE, Gentile I, Borgia G, Leone S, Sansone P, et al. Current concepts and future strategies in the antimicrobial therapy of emerging Gram-positive spontaneous bacterial peritonitis. *World J Hepatol*. 2017;9:1166–75, <http://dx.doi.org/10.4254/wjvh9.i30.1166>.
- El Sayed Zaki M, Shabrawy EL, El-Eshmamy WO, Aly Eletreby MMS. The high prevalence of *Listeria monocytogenes* peritonitis in cirrhotic patients of an Egyptian Medical Center. *J Infect Public Health*. 2011;4:211–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2011.06.002>.