

Meningoencefalitis por *Listeria monocytogenes*

Meningoencephalitis due to *Listeria monocytogenes*

Andrés Santiago Aristizábal Gómez (1), Yuliet Cartagena Agudelo (2), Carolina Monsalve Muñoz (2), Jorge Ignacio Celis Mejía (3)

RESUMEN

La neurolisteriosis se presenta principalmente como meningitis o meningoencefalitis, en menor frecuencia romboencefalitis o absceso cerebral. Es la principal causa de muerte entre todas las meningitis bacterianas y se asocia con una alta tasa de discapacidad neurológica. Para su diagnóstico se deben tener en cuenta la edad y los factores de riesgo, principalmente individuos mayores de 50 años y con condiciones de inmunosupresión. Las ayudas diagnósticas son clave para lograr el aislamiento de Lm, donde el cultivo de LCR tiene la mejor sensibilidad. Aunque faltan estudios que demuestren la superioridad de los estudios moleculares, el FilmArray-MEP parece ser prometedor en el aislamiento rápido y preciso de los principales microorganismos involucrados en la meningitis piógena, entre estos Lm. La IRM cerebral es el estudio de elección para el diagnóstico de romboencefalitis. La piedra angular del tratamiento sigue siendo ampicilina, cuya asociación con aminoglucósido podría disminuir la mortalidad.

PALABRAS CLAVE: meningitis; inmunosupresión; grupos de edad; ampicilina (DeCS).

SUMMARY

Neurolisteriosis presents mainly as meningitis or meningoencephalitis, to a lesser extent rhombencephalitis or brain abscess frequency. It is the leading cause of death among all Bacterial meningitis and is associated with a high rate of neurological disability. For your diagnosis must take into account age and risk factors, mainly over 50 years and with immunosuppression conditions. Diagnostic aids are key to achieving the isolation of Lm, where CSF culture has the best sensitivity. Although studies are lacking demonstrating the superiority of molecular studies, the Film Array-MEP appears to be promising in fast and accurate isolation of the main microorganisms involved in pyogenic meningitis, among these Lm. Brain MRI is the study of choice for the diagnosis of rhombencephalitis. The cornerstone of treatment remains ampicillin, and its association with aminoglycoside could decrease mortality.

KEYWORDS: meningitis; immunosuppression; age groups; ampicillin (MeSH).

INTRODUCCIÓN

La *Listeria monocytogenes* (Lm) es un bacilo gram positivo que puede infectar tanto a animales como a seres humanos. Se adquiere por el consumo de alimentos contaminados que puede causar listeriosis, con un amplio espectro de síndromes que puede ir de la gastroenteritis autolimitada hasta infecciones diseminadas como bacteriemia y sepsis.

La Lm tiene un tropismo especial por el sistema nervioso central (SNC), puede producir: meningitis, meningoencefalitis aguda y con menos frecuencia, abscesos cerebrales y romboencefalitis (1,2). Afecta especialmente a poblaciones vulnerables con condiciones de inmunosupresión, adultos mayores, al igual que mujeres en embarazo y neonatos (3). A pesar de su baja frecuencia, su tasa de mortalidad es la

(1) Neurólogo, Universidad CES, Medellín, Colombia; Sección Neurología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

(2) Residente de IV año de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

(3) Profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia; neurólogo, Servicio de Neurología, Clínica CardioVID, Medellín, Colombia.

más elevada entre las especies bacterianas que producen meningitis (1,4).

EPIDEMIOLOGÍA

El género *Listeria* agrupa un conjunto de bacterias ubicuas, aisladas en muestras de tierra en ambientes rurales y urbanos de todo el mundo. Sus reservorios son la tierra y los tractos intestinales de animales asintomáticos (5), en tanto que su modo de transmisión es el consumo de alimentos contaminados, entre los cuales los de mayor riesgo son los ofrecidos en charcuterías (productos delicatessen), salchichas, patés y carnes para untar, leche no pasteurizada, comida de mar ahumada y crustáceos cocinados listos para consumir (3,6). Se han descrito diferentes brotes en todo el mundo por consumo de vegetales, ensalada de col y leche pasteurizada. Y la bacteria ha sido aislada en diferentes tipos de queso (feta, blanco, fresco, brie, camembert, azul, panela, campesino y cuajada) (7,8).

La *Lm* es la tercera especie infecciosa que causa meningitis bacteriana en adultos, por detrás de *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* (4). La incidencia anual de meningitis por *Lm* es 0,03-0,13 casos por 100 000 habitantes (9), sin embargo, en países como los Estados Unidos ha disminuido hasta en 46% por mejores técnicas en el procesamiento de alimentos, prácticas de alimentación seguras y educación (10). Casi todos los casos de meningitis por *Lm* son esporádicos (1,9), afecta a edades extremas como neonatos o adultos mayores de 50 años (9,11-14) y su incidencia es mayor en el sexo masculino (9,15). Los principales factores de riesgo para infección invasiva y neurolisteriosis son condiciones que comprometen la inmunidad celular (tabla 1) (1,4,14). Aunque no es frecuente, la neurolisteriosis puede afectar a pacientes jóvenes y sin factores de riesgo (9,11-14). La mortalidad por *Lm* es la más alta entre todas las causas de meningitis bacteriana, según estudios se ubica entre 17 y 30% (1,4,11,12,15,16), asociada probablemente con edad avanzada y estados de inmunosupresión; hasta 2/3 de las fatalidades ocurren en pacientes mayores de 65 años (16).

FISIOPATOLOGÍA

El género *Listeria* incluye 17 especies conocidas, de las cuales *Lm* es el principal agente de las infecciones en seres humanos (17). Se trata de una bacteria gram positiva, no formadora de esporas, anaerobia facultativa, regularmente en forma de bacilo corto. La temperatura óptima de crecimiento es alrededor de los 30 a 37° C, pero puede crecer hasta 4° C (6).

La ingestión de inóculos de *Lm* presentes en alimentos contaminados permite su ingreso al tracto gastrointestinal, donde infecta a enterocitos y macrófagos residentes de la

mucosa (18), ingresa a su citoplasma y allí logra sobrevivir y replicarse. Muchos pacientes no desarrollan manifestaciones clínicas, pero algunos pueden presentar infección primaria intestinal y producir un cuadro de enteritis. Según sus propiedades intrínsecas, la bacteria y sus mecanismos de virulencia pueden escapar a la sangre y causar bacteriemia e infección de órganos distantes como el SNC (3,19). Las proteínas de superficie bacteriana internalinas A y B permiten la unión con receptores celulares y la inducción de la endocitosis mediada por receptor; además, favorecen su internalización dentro de endosomas. Las enzimas listeriolisina-O y fosfolipasa C posibilitan que la bacteria escape del endosoma hacia el citoplasma y en el interior de la célula inducen la polimerización de proteínas de actina. Gracias a su proteína de superficie ActA, logran movilidad y propulsión ejerciendo presión sobre la membrana celular e invaden células vecinas (3,5).

Se proponen varios mecanismos implicados en la invasión al SNC: por vía circulatoria, la *Lm* penetra directamente células endoteliales de la barrera hematoencefálica; otro mecanismo es el “troyano”, en el que la bacteria, aprovechándose de su localización intracelular en macrófagos, es transportada a las meninges y el parénquima cerebral. Se especula que por la vía neuronal retrógrada, a través de los nervios craneales (principalmente el trigémino), accede al tallo encefálico y genera romboencefalitis (19).

La respuesta inmunológica de tipo celular es la más importante para erradicar la infección por *Lm*. Los productos microbianos permiten el reclutamiento de macrófagos al lugar de infección y promueven su diferenciación en células dendríticas; estas últimas producen óxido nítrico por la sintasa inducible y el factor de necrosis tumoral (TNF), lo cual genera aniquilamiento bacteriano. Las células natural killer producen interferón, al igual que TNF, y activan más macrófagos que en conjunto con los neutrófilos son directamente listericidas (3,18).

CUADRO CLÍNICO

El espectro de síndromes clínicos en la infección por *Lm* es muy amplio: desde un cuadro de gastroenteritis febril hasta una enfermedad invasiva que generalmente se asocia con uno o varios factores de riesgo.

La gastroenteritis febril aguda se ha descrito ampliamente en brotes epidémicos. Luego de consumir alimentos contaminados con *Lm* se puede desencadenar un cuadro agudo y autolimitado de fiebre, malestar general, dolor abdominal y diarrea no sanguinolenta; es infrecuente que se presente enfermedad invasiva (3). La infección de órganos o sistemas diferentes del tracto gastrointestinal se denomina enfermedad invasiva y puede dar lugar a infecciones materno-fetales, bacteriemia y compromiso del SNC.

En la enfermedad maternofetal, las gestantes tienen 17 veces más riesgo de infección, siendo más frecuente en el tercer trimestre. El cuadro clínico suele ser de gastroenteritis aguda y el compromiso obstétrico se manifiesta por trabajo de parto prematuro, amnionitis y pérdida fetal.

La listeriosis diseminada y la neurolisteriosis son presentaciones raras, incluso en conjunto con bacteriemia. La transmisión al feto se da por diseminación transplacentaria o por inoculación a través de los tractos vaginal o gastrointestinal de la madre.

Los neonatos pueden presentar meningitis, bacteriemia y sepsis, con mortalidad del 20% al 30% (3). La bacteriemia es la principal causa de listeriosis invasiva (3) y la mayoría de los casos son esporádicos (9). Es más frecuente en adultos mayores (3), al igual que en inmunocomprometidos (1), y en los pacientes con factores de riesgo, la mortalidad es cercana al 50% (9). Existen reportes de casos de infecciones cutáneas, endocarditis, infecciones endovasculares, artritis séptica, osteomielitis, peritonitis, adenitis, infección urinaria y neumonía por *Lm* (3).

NEUROLISTERIOSIS

La infección del SNC por *Lm* puede ser fatal sin tratamiento antibiótico, además de conducir a desenlaces neurológicos desfavorables si dicho tratamiento es inadecuado o se inicia de manera tardía (14). Se requiere alta sospecha para su diagnóstico, la clave está en la edad y los factores de riesgo. Los estudios evidencian al menos una condición de inmunosupresión en el 56-90% de los afectados (11-13,15,16) (tabla 1). En todo paciente mayor de 50 años que presente fiebre, cefalea, alteración del estado de conciencia y rigidez de nuca, con una evolución aguda, y que además presente condición de inmunosupresión, debe sospecharse meningitis por *Lm*. Si además presenta crisis epilépticas, alteración en nervios craneales o signos de focalización, el compromiso del parénquima cerebral o del tallo encefálico debe descartarse. En la tabla 2 se describen las manifestaciones clínicas más frecuentes en neurolisteriosis. Debe tenerse en cuenta que los pacientes inmunocomprometidos pueden experimentar síntomas atípicos o ausencia de manifestaciones clásicas como cefalea, déficit neurológico focal o la triada clásica de meningitis (4).

Síndromes neurológicos

No existe una definición universal sobre los procesos clínico-patológicos en neurolisteriosis. Tradicionalmente se han clasificado como meningitis, meningoencefalitis, encefalitis, encefalitis del tallo (romboencefalitis) y absceso cerebral. En un estudio llevado a cabo por Arslan et al. se define meningitis como signos de irritación meníngea asociados

Tabla 1. Factores de riesgo para neurolisteriosis
Fuente: Autores

Tratamiento inmunosupresor (a)
Trasplante renal
Trasplante hepático
Cáncer de órgano sólido (b)
Neoplasia hematológicas (c)
Enfermedad renal crónica en hemodiálisis
Cirrosis
Diabetes mellitus
Alcoholismo
Infección por virus de inmunodeficiencia humana
Enfermedades autoinmunes (d)
Esplenectomía
a) Corticosteroides, azatioprina, terapia biológica.
b) Pulmón, colon, hígado.
c) Linfoma, leucemia linfóide.
d) Enfermedad de chron, purpura trombocitopénica, lupus.

con hallazgos inflamatorios en el LCR como pleocitosis, hipoglucorraquia o incremento de proteínas. La encefalitis se define por el compromiso del estado conciencia, crisis convulsivas, déficit neurológico focal o compromiso radiológico del parénquima cerebral. Y se denomina romboencefalitis al compromiso del mesencéfalo, protuberancia o cerebelo en la imagen por resonancia magnética (IRM), y clínicamente por compromiso de nervios craneales, signos cerebelosos (ataxia, temblor) o hemiparesia (14).

De estos síndromes el más frecuente es la meningoencefalitis, que representa el 84% de los casos. En el estudio prospectivo MONALISA la meningitis aislada se presentó solamente en el 13% (1). El tiempo de evolución casi siempre es agudo, de 1-7 días desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico. La mayoría de los casos presenta fiebre al inicio o durante la evolución. La cefalea es un síntoma variable, descrito en el 46-97% de los pacientes. Según los estudios, la descripción de signos meníngeos hace referencia específicamente a rigidez de nuca, la cual se presenta en 2/3 de los casos. Más de la mitad presentan alteración de la conciencia. La triada de meningitis (fiebre, rigidez de nuca y alteración del estado de conciencia) se presenta aproximadamente en el 50% (1,4,11,12,14,15,20,21). En comparación con la meningitis por *S. pneumoniae* o por *N. meningitidis*, en la ocasionada por *Lm* la fiebre, la cefalea y la alteración del estado mental son menos frecuentes y se presentan menos signos meníngeos al momento del diagnóstico (14,15).

Hasta el 30% de los pacientes puede presentar crisis convulsivas, que representan un factor independiente de mortalidad. Estas, fisiopatológicamente, están relacionadas

Tabla 2. Manifestaciones clínicas en neurolisteriosis Fuente: Autores

Referencia	Charlier (1)	Amaya (4)	Mylonakis (15)	Brouwer (11)	Pelegrín (12)	Laguna (13)	Lim (21)	Arslan (14)
Muestra	252	43	820	30	59	16	36	100
Edad (media ± DE)	67 ± 16	67 ± 16	54	65 ± 18	64 ± 30	66 ± 18	63,5 ± 10	57 ± 41
Tiempo entre el primer síntoma y el diagnóstico	2 (1 a 4)	2 (2)	3	-	-	1 a 6	-	5 (1 a 30)
Fiebre	244 (97%)	39 (91%)	339 (92%)	27 (90%)	54 (92%)	14 (87%)	-	96 (96%)
Rigidez de nuca	163 (65%)	30 (70%)	-	22 (73%)	-	-	-	75 (75%)
Alteración del estado de conciencia	-	-	238 (65%)	21 (70%)	44 (75%)	11 (68%)	-	70 (70%)
Triada meningitis (a)	-	21 (49%)	-	13 (43%)	46 (78%)	8 (50%)	-	49 (49%)
Cefalea	-	29 (67%)	167 (46%)	22 (73%)	42 (72%)	13 (81,2%)	-	97 (97%)
Déficit neurológico focal (b)	101 (40%)	14 (32%)	67 (18%)	11 (37%)	15 (25%)	-	5 (13,9%)	31 (31%)
Disfunción cerebelosa	11 (4%)	5 (12%)	55 (17%)	2 (7%)	-	-	0	16 (16%)
Crisis convulsiva	46 (18%)	4 (9%)	19 (5%)	2 (7%)	7 (12%)	2 (12%);	5 (13%)	31 (31%)
Antecedente de inmunosupresión	216 (86%)	29 (68%)	292(63%)	20 (67%)	5 (8%)	10 (62%)	12 (33%)	54 (54%)
Mortalidad	30%	29%	27%	5 (17%)	14 (24%)	2 (12%)	4 (11%)	25 (25%)

a) Fiebre, rigidez de nuca, alteración en el estado mental.

b) Hemiparesia, monoparesia, alteración pares craneales, afasia, déficit sensitivo en extremidad.

con irritación de la corteza cerebral, ya sea por meningitis, encefalitis, o por absceso cerebral (14).

El déficit neurológico se produce por lesiones inflamatorias o colecciones del parénquima y afecta las estructuras neuroanatómicas elocuentes. En los estudios se evidencia la presencia de signos focales entre el 13% y el 42% y signos cerebelosos en el 17% de los casos. La presencia de signos motores o sensitivos focales, crisis convulsivas o déficit visual campimétrico siempre debe hacer sospechar absceso cerebral, el cual ocupa el 10% de las infecciones por Lm (22).

La romboencefalitis se presenta en el 9-18% (12,14) de los casos y debe sospecharse siempre si se presenta ataxia cerebelosa o compromiso de nervios craneales. Las náuseas y el vómito son síntomas frecuentes de esta entidad; muchos pacientes pueden progresar a falla respiratoria (14). El tiempo de evolución de estos procesos patológicos suele ser tardío, con una evolución subaguda o crónica (incluso meses) antes del diagnóstico (1,4,11,12,14,15, 20,21).

El compromiso de nervios craneales se presenta en alrededor del 20%. En tal caso, siempre debe aumentar la

sospecha de romboencefalitis, aunque la inflamación leptomeningea alrededor del tallo encefálico también lo puede ocasionar. Con mayor frecuencia están comprometidos los nervios facial (VII), abducens (VI), vestibulococlear (VIII) y motor ocular común (III). El compromiso del resto de nervios craneales también se ha descrito (1, 14). Hasta un 5% de los pacientes puede presentar compromiso de múltiples nervios craneales (14).

DIAGNÓSTICO

Las ayudas diagnósticas son indispensables en el enfoque de la neurolisteriosis, se deben tomar muestras de sangre para hemocultivos y hacer punción lumbar para el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR). En el hemograma, los pacientes con esta enfermedad presentan leucocitosis, alrededor de 12000 células/mm³, a expensas de los polimorfonucleares neutrófilos (PMN) (1,14,15); hasta el 80% de los casos presenta linfopenia (< 1500 células/mm³) (1). La elevación de la proteína C reactiva es variable, con valores medios

entre 1,2 mg/dL (5-339 mg/dL) (14) ya 11,3 mg/dL (23-203 mg/dL) (1).

Líquido cefalorraquídeo

La respuesta inflamatoria meníngea o cerebral puede derivar en hipertensión endocraneana, con presión de apertura media de 27 cmH₂O (150-400 cmH₂O) (11). Casi todos los pacientes presentan elevación de leucocitos. Diferentes estudios describen pleocitosis con medias de 400 células/mm³ (174-1117 células/mm³) (1), y alrededor del 70% son PMN (1,13-15). Casi siempre se presenta elevación de proteínas, con media entre 210 y 260 mg/dL (1,13,14). En un 80% hay consumo de glucosa (13), con una concentración media de 39 mg/dL (0-130 mg/dL) (14) y con relación glucosa LCR/sangre de 0,31 (0,22-0,51) (1). Los pacientes con meningitis por Lm tienen un menor recuento absoluto de leucocitos, un porcentaje de neutrófilos inferior y una más baja concentración de glucosa y de proteínas, en comparación con lo que se presenta en meningitis por otras especies bacterianas (13,15). Por esta razón, no se puede descartar Lm con base solamente en los parámetros citológicos y bioquímicos del LCR (4). En el absceso cerebral los parámetros citológicos y bioquímicos del LCR suelen ser normales (22).

Estudios microbiológicos y moleculares

La Lm puede ser aislada de diferentes tejidos o líquidos corporales. Si con la coloración de gram se visualizan bacilos gram positivos cortos, aumenta la sospecha de infección por Lm (6). Sin embargo, la sensibilidad de las muestras en fresco de LCR es muy baja, siendo positivas tan solo en el 30% (4,11,14). La Lm crece en medios de cultivos convencionales formando colonias pequeñas (incubación de 1-2 días) con un pequeño halo de beta hemólisis (6). En meningoencefalitis, el cultivo del LCR tiene mayor rendimiento que el hemocultivo. La positividad en LCR es del 80-94% (1,12-15) y en sangre de 35-73% (12,14,15). En absceso cerebral los hemocultivos tienen mayor utilidad: son positivos hasta en el 90%, en comparación con el 33% en LCR (22).

Existen diferentes técnicas moleculares basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el aislamiento de Lm. En el medio se encuentra disponible el FilmArray Meningitis/Encephalitis panel (FilmArray-MEP), el cual detecta los 14 microorganismos principales involucrados en meningitis y encefalitis aguda (23,24). Tiene un límite de detección ligeramente alto para *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Listeria monocytogenes* y *Streptococcus agalactiae* en comparación con PCR convencional, e igual o mejor comparado con cultivo de LCR (25).

Un estudio observacional prospectivo que analizó 130 muestras de LCR aleatorias con FilmArray-MEP, identificó al menos un microorganismo en el 25% de las muestras, en comparación con el 6% de aislamientos por cultivo y el 3% por examen directo. En el estudio en mención se aisló Lm por medio de FilmArray-MEP en tres pacientes, de los cuales un solo cultivo fue positivo y ningún examen directo (26). Reportes de caso describen el aislamiento de Lm en LCR por medio de FilmArray-MEP en pacientes con meningitis y romboencefalitis (27,28).

Imágenes

La IRM cerebral, de mayor sensibilidad para el diagnóstico de meningoencefalitis y romboencefalitis por Lm, alcanza el 63% para compromiso meníngeo y parenquimatoso (14). Existen estudios reportan hallazgos por tomografía de cráneo (TAC) en tan solo el 20-40% de los casos (11,14,15). En meningoencefalitis se observa realce leptomeníngeo difuso, asociado con lesiones corticales o subcorticales focales hiperintensas en T2/FLAIR. También se pueden observar complicaciones secundarias como infartos cerebrales por vasculitis o vasoespasmo (29), hemorragia intracerebral, ventriculitis e hidrocefalia aguda (30). Aunque es infrecuente, se ha reportado mielitis por Lm (31).

En la romboencefalitis se puede observar hiperintensidades focales o difusas en las secuencias T2/FLAIR asociadas con realce nodular o difuso con el medio de contraste en mesencéfalo, puente, bulbo o estructuras cerebelosas (31,32). Los diagnósticos diferenciales de romboencefalitis por Lm son esclerosis múltiple, neuromielitis óptica, síndromes paraneoplásicos, encefalitis de Bickerstaff, síndrome de Behçet, lupus eritematoso sistémico, tumores primarios (gliomas) o metastásicos (32).

En absceso cerebral, la TAC de cráneo contrastada tiene un rendimiento diagnóstico similar a la IRM cerebral contrastada. La mayoría son únicos y de localización supratentorial. En comparación con abscesos piógenos, la Lm tiene predilección por ganglios basales y tronco encefálico (22). Hay varias publicaciones de casos con múltiples abscesos cerebrales por Lm (22,33).

TRATAMIENTO

Hasta la fecha no existen estudios aleatorizados que demuestren la efectividad del tratamiento antibiótico en neurolisteriosis. Sin embargo, la piedra angular siguen siendo las penicilinas y las aminopenicilinas (34,35) (tabla 3). En estudios in vitro, los antibióticos betalactámicos en combinación con los aminoglucósidos tienen un efecto sinérgico que aumenta la muerte bacteriana (3,36). Existe contro-

Tabla 3. Tratamiento antibiótico recomendado en neurolisteriosis. Fuente: Autores

Antibiótico (a)	Dosis
Ampicilina (b)	2 gramos cada 4 horas
Penicilina cristalina (b)	4 millones de unidades cada 4 horas
Gentamicina (c)	5 mg/kg día, dividido cada 8 horas
TMP/SMX (d)	10-20 mg/kg día, dividido cada 6 a 12 horas
Meropenem	2 gramos cada 8 horas

- La ruta de administración siempre debe ser intravenosa.
- Tratamiento de elección de primera línea.
- A consideración del médico tratante y vigilando siempre la función renal.
- Trimetoprim/sulfametoxazol. Dosis basadas en componente trimetoprim.

versia sobre la adición de aminoglucósidos al tratamiento convencional con ampicilina, algunos estudios describen desenlaces negativos como, por ejemplo, falla renal aguda (4). Sin embargo, un estudio prospectivo reciente demostró mayor tasa de supervivencia en pacientes tratados con un betalactámico asociado con aminoglucósido (1).

Las guías recomiendan adicionar ampicilina o penicilina G al tratamiento antibiótico empírico convencional de la meningitis bacteriana aguda en pacientes mayores de 50 años o con factores de riesgo para infección por Lm. Una vez logrado el aislamiento bacteriano se debe reducir el espectro antibiótico, y en el caso de Lm continuar el tratamiento con ampicilina o penicilina G. El uso de gentamicina puede iniciarse a consideración del médico tratante, con cautela en pacientes con falla renal. En casos de romboencefalitis se recomienda suministrar terapia combinada con ampicilina y gentamicina (14). En situaciones especiales, la terapia de segunda línea puede ser trimetoprim-sulfametoxazol o meropenem. La Lm es intrínsecamente resistente a las cefalosporinas, por lo tanto, estas no son de elección (3,5). No se recomienda tampoco el uso de corticosteroides (dexametasona) para el tratamiento rutinario de meningitis por Lm (37).

Aunque no existe evidencia contundente sobre la duración del tratamiento antibiótico en neurolisteriosis, se recomienda un mínimo de 21 días para casos de meningitis (34,35,37). Las infecciones focales como abscesos y romboencefalitis deben ser tratadas durante 6-8 semanas (3).

PRONÓSTICO

El porcentaje de pacientes con secuelas neurológicas y discapacidad varía según los estudios, del 13% al 68% (1,2,14,15). Las secuelas más frecuentes son el déficit motor focal y la alteración persistente del estado de conciencia, seguidos por la disfunción cerebelosa y del nervio vestibulococlear (1). La romboencefalitis por Lm es la entidad clínico-patológica que se asocia con mayor riesgo de secuelas neurológicas, aproximándose a un 63% (12). Es improbable que se presenten recaídas de neurolisteriosis; en un solo estudio reportan un 7% (15).

Ciertos factores de riesgo aumentan la mortalidad en neurolisteriosis. Las condiciones de inmunosupresión severa (SIDA, malignidad, trasplante) y el tratamiento antibiótico inadecuado aumentan la mortalidad hasta el 40% (15,20). Igualmente, la presencia de hidrocefalia (12), crisis epilépticas y el retraso en el tratamiento se han reportado como factores independientes para mortalidad por neurolisteriosis (14). Es significativamente mayor en pacientes con hemocultivos positivos y los que reciben dexametasona (1).

CONCLUSIONES

La neurolisteriosis se presenta principalmente como meningitis o meningoencefalitis, y en menor frecuencia romboencefalitis o absceso cerebral. Es la principal causa de muerte entre todas las meningitis bacterianas y se asocia con una alta tasa de discapacidad neurológica. Para su diagnóstico es necesario tener en cuenta la edad y los factores de riesgo, principalmente individuos mayores de 50 años y con condiciones de inmunosupresión. Las ayudas diagnósticas son clave para lograr el aislamiento de Lm; el cultivo de LCR tiene la mejor sensibilidad. Aunque faltan estudios que demuestren la superioridad de los estudios moleculares, el FilmArray-MEP parece ser prometedor en el aislamiento rápido y preciso de los principales microorganismos involucrados en la meningitis piógena, entre estos Lm. La IRM cerebral es el estudio de elección para el diagnóstico de romboencefalitis. La piedra angular del tratamiento sigue siendo la ampicilina, su asociación con aminoglucósido podría disminuir mortalidad.

Conflicto de interés

No se informó ningún conflicto de intereses potencial relevante para este artículo.

REFERENCIAS

1. 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(5):510-9. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30521-7.
2. Arslan F, Ertan G, Emecen AN, Fillatre P, Mert A, Vahaboglu H. Clinical Presentation and cranial MRI findings of *Listeria monocytogenes* encephalitis: a literature review of case series. *The Neurologist.* 2018;23(6):198-203. doi: 10.1097/NRL.0000000000000212.
3. Johnson JE, Mylonakis E. *Listeria monocytogenes*. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editores. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* 9.a ed. Elsevier; 2020. p. 2543-9.
4. Amaya-Villar R, García-Cabrera E, Sulleiro-Igual E, Fernández-Viladrich P, Fontanals-Aymerich D, et al. Three-year multicenter surveillance of community-acquired listeria monocytogenes meningitis in adults. *BMC Infect Dis.* 2010;10(1):324. doi: 10.1186/1471-2334-10-324.
5. *Microbiol Spectr.* 2018;6(4). doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0031-2017.
6. Wellinghausen N. *Listeria* and *Erysipelothrix*. En: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, editores. *Manual of clinical microbiology.* Vol 1, 11 ed. American Society of Microbiology; 2015. p. 462-73.
7. Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect.* 2007;9(10):1236-43. doi: 10.1016/j.micinf.2007.05.011.
8. Ocampo Ibáñez ID, González C, Moreno SL, et al. Presencia de *Listeria monocytogenes* en quesos frescos artesanales comercializados en Cali-Colombia. *Acta Agronómica.* 2019;68(2):108-14. doi: 10.15446/ag.v68n2.77185.
9. Koopmans MM, Bijlsma MW, Brouwer MC, van de Beek D, van der Ende A. *Listeria monocytogenes* meningitis in the Netherlands, 1985–2014: A nationwide surveillance study. *J Infect.* 2017;75(1):12-9. doi: 10.1016/j.jinf.2017.04.004.
10. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, Zell ER, Lynfield R, Hadler JL, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *N Engl J Med.* 2011;364(21):20162025. doi: 10.1056/NEJMoa1005384.
11. Brouwer M, van de Beek D, Heckenberg S, Spanjaard L, Gans J. Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults. *Clin Infect Dis.* 2006;43(10):1233-8. doi: 10.1086/508462.
12. Pelegrín I, Moragas M, Suárez C, Ribera A, Verdaguer R, Martínez-Yelamos S, et al. *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis in adults: analysis of factors related to unfavourable outcome. *Infection.* 2014;42(5):817-27. doi: 10.1007/s15010-014-0636-y.
13. Laguna del Estal P, Lledó Ibáñez GM, Ríos Garcés R, Pintos Pascual I. Meningitis por *Listeria monocytogenes* en adultos. *Rev Neurol.* 2013;56(01):13. doi: 10.33588/rn.5601.2012446.
14. Arslan F, Meynet E, Sunbul M, Sipahi OR, Kurtaran B, Kaya S, et al. The clinical features, diagnosis, treatment, and prognosis of neuroinvasive listeriosis: a multinational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(6):1213-21. doi: 10.1007/s10096-015-2346-5.
15. Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*: 33 Years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore).* 1998;77(5):313-36. doi: 10.1097/00005792-199809000-00002.
16. Herrador Z, Gherasim A, López-Vélez R, Benito A. Listeriosis in Spain based on hospitalisation records, 1997 to 2015: need for greater awareness. *Eurosurveillance.* 2019;24(21). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.21.1800271.
17. Orsi RH, Wiedmann M. Characteristics and distribution of *Listeria* spp., including *Listeria* species newly described since 2009. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016;100(12):5273-87. doi: 10.1007/s00253-016-7552-2.
18. D'Orazio SEF. Innate and adaptive immune responses during *Listeria monocytogenes* Infection. *Microbiol Spectr.* 2019;7(3). doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0065-2019.
19. Disson O, Lecuit M. Targeting of the central nervous system by *Listeria monocytogenes*. *Virulence.* 2012;3(2):213-21. doi: 10.4161/viru.19586.
20. Thønnings S, Knudsen JD, Schönheyder HC, Søgaard M, Arpi M, Gradel KO, et al. Antibiotic treatment and mortality in patients with *Listeria monocytogenes* meningitis or bacteraemia. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(8):725-30. doi: 10.1016/j.cmi.2016.06.006.
21. Lim S, Chung DR, Kim YS, Sohn KM, Kang SJ, Jung SI, et al. Predictive risk factors for *Listeria monocytogenes* meningitis compared to pneumococcal meningitis: a multicenter case–control study. *Infection.* 2017;45(1):67-74. doi: 10.1007/s15010-016-0939-2.
22. Moragas M, Martínez-Yelamos S, Murillo Ó, Fernández-Viladrich P. Absceso cerebral del adulto por *Listeria monocytogenes*: presentación de 6 casos y revisión de la literatura médica. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(2):87-94. doi: 10.1016/j.eimc.2009.01.011.
23. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, Cullison J, Daly J, Holt S, et al. Multicenter evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol.* 2016;54(9):2251-61. doi: 10.1128/JCM.00730-16.
24. Piccirilli G, Chierighin A, Gabrielli L, Giannella M, Squarzone D, Turello G, et al. Infectious meningitis/encephalitis: evaluation of a rapid and fully automated multiplex PCR in the microbiological diagnostic workup. *New Microbiol.* 2018;41(2):118-25.
25. Nestor D, Thulin Hedberg S, Lignell M, Skovbjerg S, Mölling P, Sundqvist M. Evaluation of the FilmArray™ Meningitis/Encephalitis Panel with Focus on Bacteria and *Cryptococcus* spp. *J Microbiol Methods.* 2019;157:113-6. doi: 10.1016/j.mimet.2019.01.003.
26. Cailleaux M, Pilmis B, Mizrahi A, Lourtet-Hascoet J, Van JN, Alix L, et al. Impact of a multiplex PCR assay (FilmArray®) on the management of patients with suspected central nervous system infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(2):293-7. doi: 10.1007/s10096-019-03724-7.
27. Cobo F, Borrego J, Rodríguez-Granger J, Puertas A, Sampedro A, Navarro-Marí JM. Detection of bacterial pathogens in sterile fluids with the FilmArray Meningitis/Encephalitis identification system. *Rev Española Quimioter.* 2019;32(1):85-6.
28. Richards RJ, Simon MS, Phillips CD, Lief L, Jenkins SG, Satlin MS. Rapid detection of *Listeria monocytogenes* rhombencephalitis in an immunocompetent patient by multiplexed PCR. *BMJ Case Rep.* 2018:bcr-2018-225575. doi: 10.1136/bcr-2018-225575.
29. Kobayashi T, Tadokoro H, Odai T, Hibino T, Waki K. A

- Delayed cerebral vasospasm with infarction is secondary to *Listeria monocytogenes* meningitis: MRI and MRA are diagnostically useful. *Intern Med.* 2015;54(22):2935-298. doi: 10.2169/internalmedicine.54.5010.
30. Ito H, Kobayashi S, Iino M, Kamei T, Takanashi Y. *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis presenting with hydrocephalus and ventriculitis. *Intern Med.* 2008;47(4):323-4. doi: 10.2169/internalmedicine.47.0509.
31. Castro A, Hernández O, Uribe CS, Guerra A, Uruña P. Encefalitis del tallo cerebral y mielitis por *Listeria monocytogenes*: caso clínico y revisión del tema. *Biomédica.* 2013;33(3):343-9. doi: 10.7705/biomedica.v33i3.1482.
32. Giménez-Muñoz Á, Campello I, Pérez Trullén JM, Alfaro J, Sánchez Valiente S, Sanz Moncasi P. Rhombencephalitis due to *Listeria monocytogenes*: a clinicopathologic study of a case. *The Neurologist.* 2015;20(6):97-100. doi: 10.1097/NRL.0000000000000060.
33. Zúñiga M, Miranda A, Oñate J, Martínez E, Bolívar G. Múltiples abscesos cerebrales por *Listeria monocytogenes* en un paciente con infección por el virus de inmunodeficiencia humana, primer caso descrito en Colombia. *Infectio.* 2011;15(1):44-8. doi: 10.1016/S0123-9392(11)70075-3.
34. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39(9):1267-84. doi: 10.1086/425368.
35. Chaudhuri A, Martin P, Kennedy P, Andrew Seaton R, Portegies P, Bojar M, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol.* 2008;15(7):649-59. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02193.x.
36. Hof H, Nichterlein T, Kretschmar M. Management of listeriosis. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10(2):345-57. doi: 10.1128/CMR.10.2.345.
37. van de Beek D, Cabellos C, Dzapova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007.