

# Listeriosis Invasiva en Unidades de Terapia Intensiva: revisión de una serie de casos

Darwin Tejera<sup>1\*</sup>, Fernanda Alonso<sup>2</sup>, Mario Silva<sup>2</sup>, Jorge Modernel<sup>2</sup>, Gino Limongi<sup>2</sup>,  
Mauricio Bertullo<sup>2</sup>, Fernando Villalba<sup>2</sup>, Mario Cancela<sup>2</sup>

## Resumen

Se describen las características clínicas de una serie de casos de infecciones por *Listeria monocytogenes* en una Unidad de Terapia Intensiva polivalente, en Montevideo, Uruguay. Se trata de un estudio retrospectivo, de una serie de casos de Listeriosis Invasiva ingresadas entre julio 2010 y julio 2013 a dicha Unidad. Se incluyeron todos los casos confirmados. Se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés.

Se encontraron 11 casos de Listeriosis Invasiva. En relación al sexo fueron 6 hombres y 5 mujeres, la media de edad fue de 62 años con un desvío estándar  $\pm 12$  años y un rango de 22 a 83 años. La media de APACHE II fue de 23 con un desvío estándar  $\pm 9$ . La mediana del tiempo de estadía en UTI fue de 8 días con un rango intercuartílico de 6. El requerimiento de asistencia respiratoria mecánica fue de 81,8%. Los factores predisponentes detectados fueron diabetes mellitus, enfermedad neoplásica, alcoholismo, inmunosupresión y/o corticoides y edad avanzada. Las presentaciones clínicas fueron: cinco meningitis, tres sepsis, una paciente obstétrica, una bacteremia por infección por catéter y una peritonitis espontánea. En todos los casos se detectaron factores predisponentes. El antibiótico más utilizado fue la ampicilina. La mortalidad global fue de 63% con una mortalidad estandarizada de 1.36. Se concluyó que la Listeriosis Invasiva se presentó en pacientes con uno o más factores predisponentes. El cuadro clínico más frecuente fue secundario a la infección del sistema nervioso central. Se asoció con una elevada mortalidad.

## Palabras clave

*Listeria monocytogenes*, terapia intensiva, mortalidad.

## Title

Invasive Listeriosis at Intensive Care Units: Review of a series of cases.

## Abstract

Clinical characteristics of patients admitted to a general Intensive Care Unit in Montevideo (Uruguay) due to *Listeria monocytogenes* infections are described. It is a retrospective study of cases admitted at the mentioned intensive care unit, during a period of three years from July 2010 to July 2013. All confirmed cases of invasive listeriosis were included. A descriptive analysis of the variables of interest was performed.

Eleven cases of invasive listeriosis were identified, 6 were men, 5 women. Mean age was 62 years with a standard deviation (SD)  $\pm 12$  years ranged from 22 to 83 years. Mean APACHE II was 23 with SD  $\pm 9$ . The median length of stay at ICU was 8 days with an interquartile range of 6. Mechanical ventilation was required in 81.8% cases. Diabetes mellitus, neoplastic disease, alcoholism, immunosuppression, prior corticosteroids therapy and age were predisposing factors detected in these

---

1. Centro de Tratamiento Intensivo, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

2. Asociación Española Primera de Socorros Mutuos, Uruguay.

\* Contacto: Darwin Tejera. E-mail: dtejerabrea@gmail.com

patients. The presenting forms were five as meningoencephalitis, three primary bacteremia, one with a central venous catheter infection, one in an obstetric patient and one as a spontaneous peritonitis in a cirrhotic patient. At least one of the predisposing factors mentioned previously were identified in all of the cases. The most commonly used antibiotic was ampicillin. Overall mortality was 63%.

We concluded that Invasive Listeriosis is an opportunistic infectious disease that usually appears in patients with one or more associated risk factors. The most common presentation is as a central nervous system infection and it is associated with high mortality rates.

### Key Words

*Listeria monocytogenes*, critical care, mortality.

### Introducción

La Listeriosis Invasiva (LI) es la infección grave producida por *Listeria monocytogenes*, un bacilo gram positivo, aerobio-anaerobio facultativo, no encapsulado, ampliamente distribuido en la naturaleza. *Listeria monocytogenes* es el agente responsable de la enfermedad en el hombre y se puede presentar en forma de brotes epidémicos o como casos esporádicos [1, 2]. Es una causa excepcional de enfermedad en la población general pero en determinados subgrupos de pacientes considerados de riesgo, como neonatos, embarazadas, ancianos y en personas con compromiso de la inmunidad celular, puede producir cuadros infecciosos graves con riesgo vital [3]. La incidencia anual de Listeriosis es de 0.6 a 6.2 casos por millón de habitantes, aunque la tasa anual de infección es 3 veces más alta en mayores de 70 años y 17 veces más alta en embarazadas [2, 4]. Se considera un agente oportunista con tasas de mortalidad en torno al 30% en los casos de LI [1]. La Listeriosis se puede presentar de forma no invasiva como cuadros de gastro-enterocolitis o de forma invasiva como infecciones perinatales, meningoencefalitis, sepsis grave o formas atípicas de la enfermedad, las que requieren habitualmente ingreso a la unidad de terapia intensiva (UTI) [5]. Los criterios diagnósticos de LI son la presencia de un síndrome clínico compatible, en general meningoencefalitis y/o sepsis grave en un paciente con factores favorecedores, confirmado por el aislamiento del microorganismo en líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o sangre [2].

A nivel nacional y regional hay datos publicados sobre series de casos o reportes epidemiológicos, pero no se encuentran datos publicados en Uruguay sobre la evolución de los pacientes que ingresan a la UTI [5, 6, 7].

El objetivo del trabajo es describir las características epidemiológicas, formas de presentación clínica, diagnósticas, terapéuticas y pronósticas de 11 casos de LI que ingresaron a una UTI polivalente de Montevideo, Uruguay.

### Materiales y métodos

Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de los casos de LI que ingresaron a la UTI polivalente de la Asociación Española entre julio de 2010 y julio de 2013. Se seleccionaron aquellos casos con diagnóstico de LI confirmado mediante cultivos positivos para *Listeria monocytogenes* en muestras de sangre, LCR, líquido de ascitis, líquido amniótico o restos ovulares. Se evaluaron datos demográficos, antecedentes personales, presentación clínica, estudios microbiológicos, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II), terapia antimicrobiana administrada y mortalidad. El tratamiento al ingreso se consideró adecuado cuando el o los antibióticos indicados presentaban cobertura tanto en sensibilidad como en la dosis administradas contra *Listeria monocytogenes*. La mortalidad considerada fue durante la estadía en la UTI.

Se resume brevemente cada uno de los casos y se realizó un análisis estadístico de frecuencias absolutas y relativas de las variables estudiadas.

## Resultados

En el período de estudio ingresaron a la UTI 1.571 pacientes, hallando 11 casos de LI. En relación al sexo eran 6 hombres y 5 mujeres, una media de edad de 62 años con un desvío estándar (DE)  $\pm$  12 años y un rango de 22 a 83 años. La media de APACHE II fue de 23 con un DE  $\pm$  9. La mediana de estadía en la UTI fue de 8 días con un rango intercuartílico de 6. El requerimiento de asistencia respiratoria mecánica (ARM) fue de 81,8%.

En cuanto a los antecedentes personales y los factores de riesgo, cinco casos (45,5%) presentaban diabetes mellitus, cuatro casos (36,4%) alcoholismo, cuatro casos (36,4%) estaban en tratamiento inmunosupresor con corticoides y/o quimioterápicos, tres casos (27,3%) presentaban enfermedad renal crónica, dos casos (18,2%) tumores sólidos, dos casos (18,2%) enfermedades autoinmunes, un caso (9,1%) Linfoma no Hodgkin y un caso de cirrosis hepática (9,1%). Una paciente estaba cursando un embarazo de 22 semanas.

Los 11 pacientes procedían de áreas urbanas. Ingresaron a la UTI con diagnóstico de LI confirmada cuatro pacientes, en cinco el diagnóstico se realizó durante la internación y en dos casos fue al egreso. Las formas clínicas de presentación fueron meningoencefalitis aguda en cinco casos, sepsis grave sin foco en tres casos, infección en el embarazo un caso, bacteriemia por catéter en paciente con linfoma un caso y peritonitis bacteriana espontánea en paciente cirrótico un caso. En 10 pacientes se aisló el microorganismo en hemocultivos. El promedio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de LI fue de 4 días con un DE  $\pm$  2. En dos pacientes se realizó diagnóstico previo de gastro-enterocolitis.

El tratamiento antibiótico empírico al ingreso cubría la infección por *Listeria monocytogenes* en 8 casos (72,7%) y luego de realizado el diagnóstico microbiológico, el plan antibiótico fue ajustado en todos los pacientes. La mortalidad de la serie fue 63% (7 pacientes fallecidos). La

mortalidad estandarizada (mortalidad observada/mortalidad esperada por APACHE II) fue de 1,36. Las causas de muerte de los pacientes fallecidos fueron directamente vinculadas a la LI. En la tabla 1 se resumen los datos más importantes de los 11 pacientes descritos.

## Discusión

La LI constituyó el 0.7% de los ingresos a UTI en el período estudiado. *Listeria monocytogenes* es considerado un patógeno oportunista que causa enfermedad invasiva incluyendo meningitis, meningoencefalitis o bacteriemia en pacientes inmunodeprimidos, en edades extremas de la vida como recién nacidos o adultos mayores y en mujeres embarazadas. Se conocen una serie de factores de riesgo asociados con el desarrollo de LI [8, 9]. En adultos sanos la exposición al microorganismo suele provocar un corto período de portador asintomático con eliminación posterior en las heces [3]. La infección suele ocurrir por la ingesta de alimentos contaminados [10]. En nuestro medio, si se sospecha una enfermedad transmitida por alimentos, es de notificación obligatoria al Ministerio de Salud Pública. No se han registrado en los últimos años brotes epidémicos pero si casos esporádicos como los que presentamos en nuestro trabajo.

En todos los casos presentados se encontró uno o más factores asociados al desarrollo de LI, principalmente la presencia de comorbilidades, alcoholismo, enfermedad neoplásica, corticoides e inmunosupresión.

La importancia de la inmunosupresión se puso de manifiesto en una revisión de 820 pacientes con LI en el SNC, de los cuales 97% fueron casos de meningoencefalitis, sin incluir pacientes embarazadas ni en período neonatal. Los principales factores predisponentes fueron la presencia de neoplasias malignas hematológicas y el trasplante renal. Sin embargo, en el 36% de los casos no se detectaron enfermedades subyacentes [11].

En los 5 casos de meningoencefalitis de nuestra serie, se aisló el microorganismo tanto en

Nº	Edad/ Sexo	Factores de riesgo	Presentación clínica	Sitio de aislamiento	Tratamiento	Evolución
1	58/M	Diabetes mellitus Linfoma	Dolor epigástrico Fiebre	HC Portacath	Ampicilina + Gentamicina	Curación
2	83/M	Diabetes mellitus Alcoholismo Neoplasma de próstata	Fiebre Chucho	HC	Ampicilina	Muerte
3	73/F	Alcoholismo Fumadora	Fiebre Delirium	HC LCR	Ampicilina	Curación
4	45/F	Lupus Corticoides Azatioprina	Fiebre Cefalea	HC LCR	Ampicilina	Muerte
5	74/M	Cirrosis Fumador	Diarrea Ascitis	Líquido peritoneal	No se realizó*	Muerte
6	80/F	Hipertensión Cardiopatía isquémica	Delirium	HC	Ampicilina	Muerte
7	72/M	Diabetes Neoplasma diseminado Quimioterapia	Convulsión	HC	No se realizó	Muerte
8	54/ M	Alcoholismo	Fiebre Cefalea Convulsión	HC LCR	Ampicilina + Cotrimoxazol	Muerte
9	71/M	Diabetes mellitus Alcoholismo	Fiebre Convulsión	HC LCR	Ampicilina + Gentamicina	Muerte
10	22/F	Embarazo 22 semanas	Disnea Fiebre	HC Restos ovulares Feto	Ampicilina + Gentamicina	Curación
11	52/F	Pioderma gangrenoso Corticoides Quimioterapia	Fiebre Cefalea Diarrea	HC LCR	Ampicilina + Gentamicina	Curación

**Tabla 1.** Características clínicas de pacientes con diagnóstico de Listeriosis Invasiva.

M: masculino. F: femenino. \*Diagnóstico post-mortem. HC: hemocultivos. LCR: líquido cefalorraquídeo.

LCR como en hemocultivos. El factor predisponente asociado con más frecuencia fue el alcoholismo y los casos fueron en pacientes mayores de 50 años a excepción de un caso en un paciente con inmunodepresión. *Listeria monocytogenes* es el tercer agente etiológico en frecuencia luego de *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* en cuadros de meningoencefalitis bacteriana comunitaria, causando el 4% de los casos [10]. La forma más común de presentación de la infección del SNC es la meningoencefalitis aguda siendo menos frecuentes los abscesos cerebrales y la rombencefalitis (encefalitis del tronco cerebral) [3]. La presentación clínica es de un cuadro de evolución subaguda y el síntoma más frecuente es la alteración de conciencia [10]. La meningoencefalitis ocurre con mayor frecuencia en recién nacidos menores de un mes, en adultos inmunodeprimidos, en mayores de 50 años y en pacientes alcoholistas [13, 14]. En 60 a 75% de las infecciones del SNC los hemocultivos son positivos. En pacientes pediátricos, se han descrito formas de presentación atípica, con el desarrollo de hidrocefalia aguda y disnatremias con compromiso del estado de conciencia [6].

En tres casos la forma de presentación fue con sepsis grave secundaria a bacteriemia sin foco primario detectado, dos eran pacientes diabéticos y portadores de enfermedad neoplásica. En huéspedes inmunodeprimidos la manifestación más frecuente de LI ha sido la bacteriemia sin foco evidente. Las manifestaciones clínicas son semejantes a las de la bacteriemia por otras etiologías [10, 15].

En nuestra serie, un paciente hematológico presentó bacteriemia secundaria a infección por catéter. El compromiso de la inmunidad celular es un factor favorecedor de infecciones por *Listeria monocytogenes*.

Otro de los casos analizados, fue el de una paciente que cursaba 22 semanas de embarazo, donde el cuadro clínico se presentó con shock e insuficiencia respiratoria severa con muerte fetal en la evolución en la UTI. La LI en el embarazo se produce con mayor frecuencia durante el tercer

trimestre [16]. En una serie retrospectiva de 11 pacientes de cuatro hospitales durante un período de 10 años, nueve pacientes se encontraban en el tercer trimestre y las dos restantes entre 17 y 18 semanas de gestación, respectivamente [10]. La presencia de bacteriemia sin invasión del SNC es la regla en mujeres embarazadas con LI [17]. Durante la gestación se produce un compromiso de la inmunidad celular (probablemente secundario a cambios hormonales), lo que genera mayor susceptibilidad al desarrollo de infecciones por microorganismos intracelulares como *Listeria monocytogenes*. La LI durante el embarazo frecuentemente produce aborto espontáneo o muerte fetal intrauterina [17].

*Listeria monocytogenes* es un agente poco frecuente de infecciones peritoneales, aunque se presenta habitualmente en pacientes cirróticos o en aquellos en diálisis peritoneal. Uno de los casos analizados fue un paciente cirrótico con ascitis y mayor de 75 años. En una revisión de 128 casos de peritonitis por *Listeria monocytogenes*, 86 pacientes eran cirróticos y la mortalidad fue del 27.3% [18].

El diagnóstico se confirma con la detección del microorganismo en sangre, LCR, líquido peritoneal, en restos ovulares o en líquido amniótico. El diagnóstico microbiológico se realiza mediante aislamiento en muestras exentas de flora microbiana residente, que son sembradas en medios enriquecidos rutinarios (agar sangre, chocolate, etc) y no presenta mayor dificultad de estudio. En cambio, el aislamiento a partir de muestras contaminadas por flora comensal requiere de una etapa de enriquecimiento previo, que actualmente es de muy bajo rendimiento. Debido a las variaciones morfológicas con la técnica de Gram, los morfotipos de *Listeria monocytogenes* pueden ser confundidos con difteroides o con algunos estreptococos. El diagnóstico serológico puede ser útil en algunos casos de enfermedad no invasiva durante epidemias alimentarias [9, 10].

El tratamiento recomendado es variable en función de los diferentes cuadros clínicos de la infección por *Listeria monocytogenes*, como la

gastroenteritis, infecciones del SNC, en el embarazo, sepsis grave, infecciones neonatales o localizadas. El tratamiento de primera línea de la LI es la ampicilina o la penicilina G. Son poco frecuentes los casos de resistencia in vitro a estos antimicrobianos. Estudios in vitro, han demostrado que hay un retraso en el efecto bactericida tanto de la ampicilina como de la penicilina G a concentraciones similares a las alcanzadas en el LCR. En base a estos resultados, se recomienda el tratamiento combinado de un beta-lactámico con un aminoglucósido cuyos efectos bactericidas son sinérgicos para el tratamiento de infecciones del SNC, endocarditis, infecciones en recién nacidos y en pacientes inmunocomprometidos [10, 13].

La alternativa a los beta-lactámicos en pacientes alérgicos es el Trimetoprim-sulfametoxazol. Tiene efecto bactericida y eficacia clínica demostrada para infecciones por *Listeria monocytogenes*. Se logran concentraciones bactericidas en LCR a dosis habituales. En algunos casos de meningoencefalitis la asociación de ampicilina con Trimetoprim-sulfametoxazol demostró ser más eficaz que la asociación ampicilina con gentamicina [19]. Del mismo modo en pacientes con enfermedad renal se prefieren estas terapias combinadas evitando el uso de aminoglucósidos. En pacientes embarazadas con bacteriemia se recomienda el uso de ampicilina en monoterapia dada la toxicidad de los aminoglucósidos y el Trimetoprim-sulfametoxazol. Otras opciones son el uso de meropenem, vancomicina o linezolid [20, 21].

En nuestra serie el tratamiento fue ampicilina sola o asociada con gentamicina o Trimetoprim-sulfametoxazol. La alta cobertura de *Listeria monocytogenes* encontrada al ingreso a UTI (8 casos), se explica por la alta frecuencia de meningitis en pacientes mayores de 50 años y con antecedentes de alcoholismo lo que justifica la cobertura empírica. En otros casos, como el paciente hemato-oncológico, cirrótico e inmunosuprimido con sospecha de infección grave, justifica el uso de antibióticos de amplio espectro de forma empírica (principalmente carbapenémicos) que son activos contra *Listeria monocytogenes*.

El tratamiento de las infecciones localizadas (linfadenitis, neumonía, empiema, miocarditis, endocarditis) debe ser individualizada después de considerar la ubicación de la infección, el estado inmunitario, embarazo, alergias a fármacos, función renal y hepática [10].

La duración del tratamiento antimicrobiano es controvertida. En pacientes inmunocompetentes se recomienda tratamiento por 2 semanas en casos de bacteriemias y 2 a 4 semanas en infecciones del SNC. En pacientes inmunodeprimidos, los que pueden tener mayor incidencia de recaídas aunque éstas son poco frecuentes, la duración del tratamiento es de 3 semanas en casos de bacteriemias y de 3 a 6 semanas en infecciones del SNC. En aquellos casos de encefalitis y abscesos cerebrales se debe prolongar el tratamiento por 8 semanas. La gentamicina se recomienda administrarla por 14 días y en casos graves o con respuesta clínica deficiente prolongarla hasta 21 días [10]. En casos de meningoencefalitis en que se inició tratamiento con dexametasona, esta debe suspenderse al confirmarse el diagnóstico de LI ya que no se tiene ningún beneficio demostrado en estos casos [21].

La mortalidad es variable y depende principalmente del estado inmunitario del paciente, la localización de la infección, la precocidad del diagnóstico y el inicio del tratamiento apropiado. Guevara et al. [22], en su estudio de pacientes con Listeriosis detectaron como factores de mortalidad la presencia de neoplasias hematológicas, alcoholismo, edad mayor o igual a 70 años, uso de glucocorticoides y enfermedad renal crónica. En pacientes con trasplante de órganos sólidos se mencionan tasas de mortalidad del 27% [23]. Las infecciones del SNC como meningoencefalitis o rombencefalitis presentan tasas de mortalidad de 13 a 43% con tratamiento. Las secuelas neurológicas son frecuentes en estos casos. Por otro lado, el serotipo de *Listeria monocytogenes* tipo 6 fue un predictor independiente de mortalidad en el estudio de Koopmans [24]. En un estudio de cohorte en Dinamarca, en adultos sobrevivientes de meningitis por *Listeria monocytogenes* se

detectó un aumento en la mortalidad relacionada con el cáncer en los cinco años posteriores. El grupo de pacientes con más de 50 años de edad presentaron el doble de riesgo para el diagnóstico de enfermedad neoplásica. Se recomendó en base a este estudio la detección de cáncer subyacente en pacientes mayores de 50 años de edad con meningitis por *Listeria monocytogenes* [25].

En la población general y principalmente en personas con mayor riesgo como los inmunodeprimidos, se recomiendan medidas generales para prevenir la infección por *Listeria*. Entre las recomendaciones generales de la Food and Drug Administration (FDA) destacamos la manipulación y lavado de alimentos y la higiene en lugares en que se preparan y conservan alimentos como cocinas y refrigeradores; en pacientes con factores de riesgo, principalmente inmunodeprimidos, además se recomienda una cocción adecuada en la preparación de carnes y/o embutidos, ingerir quesos elaborados con leche pasteurizada, evitar consumir mariscos refrigerados a menos que se encuentren en un plato bien cocido.

Observamos en el trabajo una mortalidad global elevada cuando se compara con la mortalidad estandarizada y la mencionada en otras publicaciones [9]. Algunos aspectos pueden explicar en parte estos resultados. El grupo de pacientes analizados era de mayor gravedad evidenciado por el alto nivel de APACHE II y el alto requerimiento de ARM. Por otro lado, la mayoría de los casos son meningitis y sepsis grave los que tiene mayor letalidad. Se observó que la mayoría de las muertes se produjeron en pacientes mayores de 70 años, lo que traduce que la edad podría ser un factor asociado a mortalidad. En los grupos de pacientes diabéticos y alcoholistas, la mortalidad también fue mayor. Los resultados publicados son de grupos heterogéneos de pacientes que no siempre ingresan a la UTI y evolucionan en otras áreas hospitalarias, en general cursando cuadros clínicos menos severos con menor mortalidad. Por otro lado, la elevada mortalidad puede vincularse a un ingreso tardío a la UTI.

## Conclusión

La LI se presentó en pacientes con uno o más factores predisponentes. El cuadro clínico más frecuente fue secundario a la infección del SNC, principalmente cuadros de meningoencefalitis. Los pacientes con LI ingresados en UTI presentaron una elevada mortalidad.

## Referencias

1. Lorber B. Listeriosis. Clin Infect Dis. 1997;24(1):1-9. <http://dx.doi.org/10.1093/clinids/24.1.1>
2. Bortolussi R. Listeriosis: a primer. CMAJ. 2008;179(8):795-7. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.081377>
3. Laguna-Del Estal P, Lledó-Ibáñez GM, Ríos-Garcés R, Pintos-Pascual I. Meningitis por *Listeria monocytogenes* en adultos. Rev Neurol. 2013;56(1):13-8.
4. Cherubin CE, Appleman MD, Heseltine P, Khayr W, Stratton CW. Epidemiological spectrum and current treatment of listeriosis. Rev Infect Dis. 1991;13(6):1108-14.
5. Salamano R, Braselli A, Hoppe A, Monteghirfo R, Silva T. Neurolisteriosis en adultos: a propósito de seis casos clínicos. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63(4):1063-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2005000600028>
6. Ávila A, Lezerovich D, Sabio-Paz V, Lenz M, Chede C, Varón J, et al. Meningitis de etiología poco habitual en niños. Arch Argent Pediatr. 2004; 102(3):208-10.
7. Sedano R, Fica A, Guíñez D, Braun S, Porte L, Dabanch J, et al. Infecciones por *Listeria monocytogenes*, una experiencia de dos décadas. Rev Chilena Infectol. 2013;30(4):417-25. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182013000400011>
8. Schuchat A, Deaver KA, Wenger JD, Plikaytis BD, Mascola L, Pinner RW, et al. Role of foods in sporadic listeriosis. I. Case-control study of dietary risk factors. The *Listeria* Study Group. JAMA. 1992;267(15):2041-5. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1992.03480150047035>
9. Ooi ST, Lorber B. Gastroenteritis due to *Listeria monocytogenes*. Clin Infect Dis. 2005;40(9):1327-32. <http://dx.doi.org/10.1086/429324>

10. Lorber B. *Listeria monocytogenes*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. Principles and practice of infectious diseases. 7a ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 2707-14.
11. 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.
12. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2004;351(18):1849-59. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040845>
13. 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. <http://dx.doi.org/10.1086/425368>
14. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;47(3):303-27. <http://dx.doi.org/10.1086/589747>.
15. Swaminathan B, Gerner-Smidt P. The epidemiology of human listeriosis. *Microbes Infect*. 2007;9(10):1236-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2007.05.011>
16. Lamont RF1, Sobel J, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Kim SK, et al. Listeriosis in human pregnancy: a systematic review. *J Perinat Med*. 2011;39(3):227-36. <http://dx.doi.org/10.1515/JPM.2011.035>
17. Mateus T, Silva J, Maia R, Teixeira P. Listeriosis during pregnancy: A Public Health Concern. *ISRN Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 [consultado 29 jun 2015];2013:851712. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3804396/> <http://dx.doi.org/10.1155/2013/851712>
18. Liatsos GD, Thanellas S, Pirounaki M, Ketikoglou I, Moulakakis A. *Listeria monocytogenes* peritonitis: presentation, clinical features, treatment, and outcome. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(10):1129-40.
19. Fernández-Guerrero ML, Torres R, Mancebo B, González-López JJ, Górgolas M, Jusdado JJ, et al. Antimicrobial treatment of invasive non-perinatal human listeriosis and the impact of the underlying disease on prognosis. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(7):690-5. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03616.x>
20. Gilbert DN, Moellering RC, Elliopulus GH, Chambers HF, Saag MS, editores. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 42a ed. Utah: Antimicrobial Therapy; 2012.
21. Manfredi R, Sabbatani S, Marinacci G, Salizzoni E, Chiodo F. *Listeria monocytogenes* meningitis and multiple brain abscesses in an immunocompetent host. Favorable response to combination linezolid-meropenem treatment. *J Chemother*. 2006;18(3):331-3.
22. 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(11):1507-15. <http://dx.doi.org/10.1086/598935>
23. Fernández-Sabé N, Cervera C, López-Medrano F, Llano M, Sáez E, Len O, et al. Risk factors, clinical features, and outcomes of listeriosis in solid-organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis*. 2009;49(8):1153-9. <http://dx.doi.org/10.1086/605637>.
24. Koopmans MM, Brouwer MC, Bijlsma MW, Bovenkerk S, Keijzers W, van der Ende A, et al. *Listeria monocytogenes* sequence type 6 and increased rate of unfavorable outcome in meningitis: epidemiologic cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013;57(2):247-53. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit250>.
25. Roed C, Engsig FN, Omland LH, Skinhoj P, Obel N. Long-term mortality in patients diagnosed with *Listeria monocytogenes* meningitis: a Danish nationwide cohort study. *J Infect*. 2012;64(1):34-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2011.10.003>