

LISTERIOSIS Y EMBARAZO

Por el Dr. ISAAC HOROWITZ

El papel que se le atribuye a la *Listeria monocytógenes* como agente patógeno para la mujer embarazada o el producto de la concepción, aún no está dilucidado, negando su actividad algunos autores y exagerando su importancia otros.

Después de 10 años de haber iniciado la investigación de listeriosis en tocoginecología, en la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina de UBA, hemos evaluado con mucha prudencia nuestros resultados, tabulando y asociando los datos que nos ofrecía la clínica junto a la información del laboratorio. No siempre hubo concordancia de acuerdo con nuestras expectativas. Nuestras dudas e interrogantes fueron aumentando a medida que aumentaba nuestra experiencia, y hoy, si bien es cierto no disminuyó nuestro entusiasmo, creemos con modestia que esta *Corynebacteriácea* ni es tan virulenta ni es tan inofensiva. Creemos simplemente que con respecto a la mujer que está gestando, actúa como agente oportunista, asociada a otros factores y en determinadas circunstancias, como trataremos de explicar en el curso de esta exposición.

Durante el lapso ya mencionado, el Laboratorio de Listeriosis de la Cátedra, tuvo la oportunidad de estudiar a 3480 mujeres, en edad fértil, con antecedentes de aborto habitual, prematuros no viables, prematuros mortinatos, mortinatos a término y neonatos fallecidos durante el primer mes de vida. Estas pacientes, en su gran mayoría, fueron derivadas de distintos centros asistenciales públicos o privados de la Capital Federal, Gran Buenos Aires e interior del país. De esta cifra, sólo 390 pacientes consultaron directamente con nuestro equipo, y las hemos dividido en 2 grupos de acuerdo con las técnicas que se emplearon para el diagnóstico y los parámetros que se tuvieron en cuenta para seleccionarlas, tratarlas y hacer su seguimiento. A todas ellas se les descartó toxoplasmosis, brucelosis, sífilis, Chagas, diabetes o pre-diabetes, presencia de anticuerpos anti-Rh y disendocrinias. Al primer tercio de estas pacientes, o sea 130, se les investigó Mycoplasmosis y a 6 parejas se les realizaron estudios genéticos.

El primer grupo estaba compuesto por 246 mujeres, de las que se eligieron sólo 58 (23.57 %) para efectuarles el tratamiento, tomando en cuenta la bacteriología positiva (aislamiento en 10 mocos endocervicales y 1 placenta) y los títulos serológicos superiores a 1/400 para el antígeno ciliar "H" que consideramos el más específico. También se investigó el antígeno somático "O". La titulación se hizo por medio de la aglutinación rápida en placa, según la técnica de Seeliger.¹¹ No se tomaron en cuenta 188 pacientes con títulos inferiores a 1/800 o bacteriología negativa. Es necesario destacar que algunos aislamientos fueron acompañados por títulos de 1/200, o sea una dilución menor de lo que por convención se acepta como significativo. Este hallazgo lo hicimos notar en un trabajo anterior porque ya nos había llamado la atención.⁶ De esta serie, después de instituida la terapéutica, se embarazaron 25 pacientes (10,16 %) con un total de 33 partos.

El segundo grupo estaba compuesto por 144 mujeres, de las que se seleccionaron 90 (62,50 %), para tratarlas, y de esta serie se tomó en cuenta además de la bacteriología (aislamiento en 25 mocos endocervicales, 8 materias fecales, 2 meconios y 1 en restos embrioplacentarios posaborto), los títulos de 1/160 o superiores, obtenidos por medio de la aglutinación lenta en tubos para el antígeno "H" y la reacción de fijación del complemento por encima de 1/10. Recordemos que para la aglutinación en tubo se aceptan como significativos los títulos superiores a 1/320. No obstante, elegimos el título de 1/160 por las razones ya expuestas y porque además pudimos comprobar que este título estuvo acompañado por cultivos positivos en algunos casos o por reacciones de fijación del complemento elevadas, de hasta 1/80, en otros. De las 90 pacientes tratadas, se embarazaron 29 (20,13%) y se obtuvieron 35 partos. Los mocos siempre se recolectaron en la primera mitad del ciclo (fase proliferativa), teniendo el cuidado de hacer la toma, evitando la contaminación del hisopo con materiales del exocérnix o vagina. En pocos casos, y antes de iniciar la terapia, hicimos biopsias lineales de endometrio, en la primera y segunda mitad del ciclo, habiendo resultado la histopatología normal.

Si tomamos en cuenta a los dos grupos estudiados, podemos observar que de 390 mujeres que nos consultaron por infertilidad, se seleccionaron 148 (37,94 %) para recibir el tratamiento, de las cuales se embarazaron 54 (13,84 %), obteniéndose un total de 68 partos, debido a que algunas pacientes se embarazaron más de una vez.

CUADRO I

Pacientes de los grupos I y II que se embarazaron y tuvieron partos normales

<i>Grupo</i>	<i>Nº Pacientes</i>	<i>Tratadas</i>	<i>Embarazadas</i>	<i>Partos</i>	<i>%</i>
I	246	58	25	33	10.16
II	144	90	29	35	20.13
I-II	390	148	54	68	13.84

De las 94 pacientes restantes que recibieron tratamiento, 28 (7,17 %) no concluyeron con éxito sus embarazos pese a los controles favorables del laboratorio, 47 (12,05 %) no evidenciaron descenso de sus títulos, por lo que no se les autorizó el embarazo y 19 (4,87 %) o no quisieron embarazarse por temor a una nueva frustración o se desconectaron de nuestro equipo. Si bien es cierto, obtuvimos un 13,84% de resultados satisfactorios, también hubo que computar un 19,22 % de fracasos, manejándonos prácticamente con métodos de diagnóstico indirecto, de escasa especificidad y con títulos cuyos valores se fijaron empíricamente, ya que sólo se obtuvieron 47 cultivos positivos. De ahí que los datos estadísticos se elaboraron sobre el total de la muestra (390) y no únicamente sobre las pacientes que recibieron tratamiento (148), porque consideramos que ante la relatividad de los datos del laboratorio, debíamos también tener en cuenta los antecedentes de la clínica que se usaron como parámetros de selección. De no ser así, los éxitos hubieran alcanzado al 36,48 %.

El tratamiento se efectuó con ampicilina por vía oral a razón de 4 gramos diarios, divididos en 4 tomas, durante 10 días. Este esquema se repitió de una a seis veces tomando en cuenta el descenso de los títulos. Sólo se autorizó el embarazo cuando los títulos se mantenían sin tratamiento en 1/100 o 1/80 o menos, durante 6 meses como mínimo. Esto no significa que no se ensayaron otros esquemas terapéuticos con drogas únicas o asociadas. Indudablemente se adoptó el que usamos, porque fue el que más rápidamente provocó la seroconversión.

Durante el embarazo se realizaron titulaciones de los anticuerpos aglutinantes y se indicó tratamiento cuando se alteraba la curva. La ampicilina se usó desde el primer trimestre del embarazo cuando hubo necesidad de ello.

Las curvas serológicas durante el embarazo presentaron picos entre la 12a. a 14a. semanas, entre la 20a. a 22a. semanas y entre la 30a. a 32a.

semanas. Durante el parto también se produjo un pico en la mayoría de los casos. La primera elevación podría interpretarse como una respuesta a las modificaciones que introduce la placentación, el segundo y tercer picos correspondieron con las épocas de vacunación antipoliomielítica y antitetánica y el último pico se debería al stress del parto. (Figura 1). Las curvas serológicas posparto se mantuvieron sin va-

CURVA SEROLÓGICA MEDIA DE LOS EMBARAZOS DE LOS GRUPOS I Y II

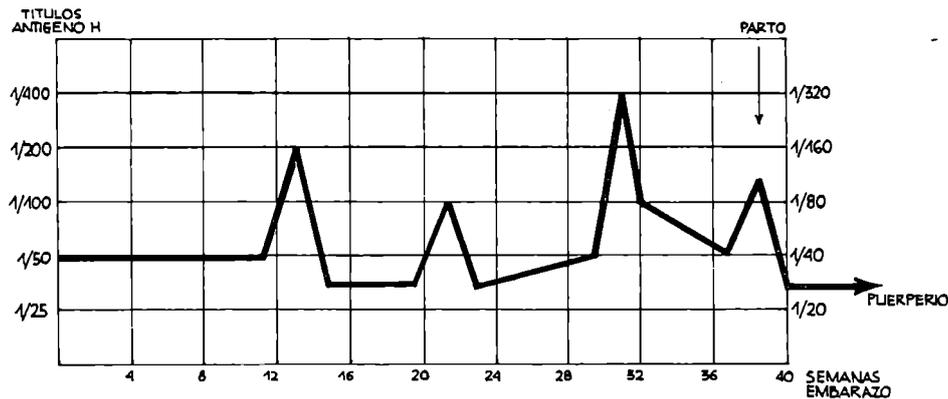


FIGURA 1

riantes durante 6 meses y no se elevaron a partir de la 6a. semana del puerperio, contrariamente a lo observado por Patocka¹⁰ y Mencikova.⁸

Los partos presentaron cierto grado de prematuridad (de 2 a 4 semanas) y el pretérmino no fue mayor como lo observaron otros autores. Los fetos nacieron vivos y sanos, sin presentar patología ni malformaciones. Los títulos serológicos de la sangre del cordón, resultaron siempre inferiores a los de la madre. Los estudios histopatológicos de placenta fueron prácticamente todos normales, excepto algunas en que se observaron discretas alteraciones (necrosis fibrinoide en los espacios intervellosos).

A algunas pacientes del primer grupo, que habían elevado significativamente sus títulos, a pesar del tratamiento, se les hizo amniocentesis para estudiar por inmunoelectroforesis el líquido amniótico. Se constató aumento de IgG y ausencia de IgM e IgA, lo que se interpretó como una respuesta inmunológica materna con pasaje de anticuerpos a través de la placenta.

Nunca hemos estudiado a las parejas masculinas, a pesar de que algunos cuerpos de trabajo hallaron listerias en semen y con menos fre-

cuencia en exudados uretrales, porque conceptúan a esta infección como una enfermedad de transmisión sexual.

Hasta aquí objetivamente, nuestra metodología y nuestros resultados. Ni los éxitos ni los fracasos, si así se los puede llamar, pudieron tener como única protagonista a la *Listeria monocytógenes*. Ya sabemos que la serología no tiene un valor absoluto, por el contrario posee un alto grado de inespecificidad, lo que la transforma en un elemento secundario para el diagnóstico. Sólo la bacteriología y en situaciones bien definidas, podría ser categórica, pero las dificultades para el aislamiento con las técnicas actuales, no responde a las exigencias de la clínica (lentitud en el desarrollo de los cultivos de algunos materiales, contaminación, etc.). Para complicar aún más el problema, Bojsen-Moller¹ ha demostrado que el 1 % de la población normal elimina cepas patógenas de *Listeria monocytógenes* por sus heces. Esta cifra se eleva al 26 % cuando el muestreo presenta sintomatología. Ortell⁹ tuvo la oportunidad de investigar a 12 profesionales del Instituto de Toxicología Industrial de la Universidad de Halle (República Federal Alemana) que nunca estuvieron en contacto con listerias y pudo demostrar que 11 de ellas eliminaban cepas patógenas por materias fecales, sin haber tenido nunca problemas con respecto a su fertilidad. Incluso una de las portadoras se embarazó durante esta investigación y tuvo un hijo sano que también eliminaba listerias en su meconio. Estas 11 portadoras sanas fueron controladas durante un tiempo prolongado y se le aislaron distintos serotipos en diferentes oportunidades. En todas ellas, la serología fue de 1/80 a 1/160 y la reacción de fijación del complemento fue siempre de 1/10. Esto último nos hace pensar que posiblemente la reacción de fijación del complemento sea el método indirecto de mayor especificidad y que se eleva cuando existen síntomas o patología aguda, desde el punto de vista clínico.

Con estos datos, ya nos atrevemos a inferir que este agente bacteriano es un oportunista que desarrollaría su acción patógena sobre el producto de la concepción, asociado a otros factores, pero posiblemente, nunca como única causa.

Basados en los hallazgos de Harrison y col.⁵ que consiguieron que el 17-betaestradiol inhibiese "in vitro" el desarrollo de los cultivos de *Listeria monocytógenes* y la actividad de su hemolisina, podemos suponer que cuando la Unidad Fetoplacentaria disminuye la producción de estrógenos, por diversas causas, puesto que los niveles estrogénicos de la madre son el fiel reflejo del estado del feto, la portadora sana puede transformarse en vehículo de agresión para su propio hijo, al no existir el freno que inhibiría la virulencia de la listeria. Desde que

Diczfalusy³ intentó esclarecer el complicado mecanismo de la producción de los esteroides por la ya mencionada Unidad Fetoplacentaria, diversos investigadores que estudiaron el tema, llegaron a la conclusión de que los precursores de los estrógenos se originan en un 90% en la corteza de las glándulas suprarrenales del feto y en un escaso 10% en las de la madre, a partir del sulfato de dehidroepiandrosterona (DHAS) que por la acción de la 16-alfa-hidroxilasa, se transforma en el hígado fetal en sulfato de 16-alfa-hidroxidehidroepiandrosterona, para finalmente, y por la acción distintas enzimas, metabolizarse en la placenta y convertirse en estrona (E_1), estradiol (E_2) y estriol (E_3). (Figura 2).

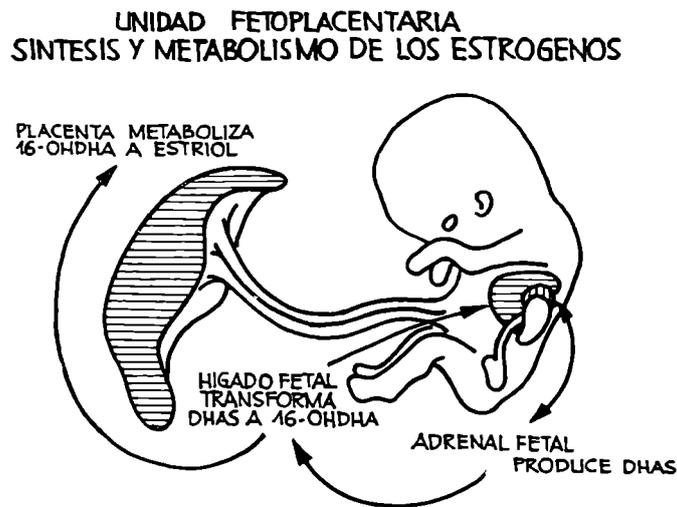


FIGURA 2

De los estrógenos, el estriol (E_3) urinario es el que se dosa con más frecuencia durante el embarazo, pero presenta el inconveniente de que sus cifras no siempre son confiables, debido a que hay que hacer varias determinaciones y además su eliminación puede disminuir por la acción de la ampicilina, lo que es muy importante durante el período perinatal o aumentar por la acción de algunos diuréticos o el simple reposo en cama, estas dos últimas situaciones, muy comunes durante la gestación.

Creemos que con la introducción del radioinmunoensayo en la práctica diaria, será mucho más seguro y confiable el dosaje de estradiol (E_2) en plasma, si se utiliza un método previamente standarizado, ya que las variaciones no sólo son importantes durante el curso del embarazo, sino durante el mismo día. Aún no hay acuerdo sobre las va-

riables de lo que se estima como máximo y mínimo normales, de acuerdo con los métodos que se emplean en la actualidad. Además, con el estradiol (E_2), estaríamos dosando directamente la hormona sexual objeto de nuestro interés en relación con la infección listérica. Algunos pocos dosajes que hemos realizado en los dos últimos trimestres del embarazo, corroboran nuestra hipótesis.

Otro elemento a tener en cuenta es que la listeria provoca diversos cuadros clínicos descritos por distintos autores (neurolisteriosis, septicemias, etc.), en individuos inmunodeprimidos por citostáticos o glucocorticoides como lo hicieron notar Louria y col.⁷ Ateniéndonos a este conocimiento y aceptando que cada vez se duda menos que la mujer embarazada aumenta el peso de su corteza suprarrenal a expensas de la hiperplasia de la zona fasciculada y que a medida que progresa con su embarazo, la secreción de cortisol o hidrocortisona aumenta según Uranga Imaz y Uranga Imaz (h.)¹², llegando a triplicar las cifras normales en el último trimestre y durante el parto (período perinatal), de acuerdo a Galvão-Teles y Burke⁴, no podemos desconocer la importancia de este factor. Para Botella-Llusiá², el cortisol tendría su origen en la placenta y secundariamente en la madre, produciéndose un descenso a las 40 semanas (final del embarazo) y en la hipermadurez. Sin embargo, la supresión de glucocorticoides en las embarazadas Addisonianas, hace disminuir a cifras no detectables el cortisol o la excreción de sus metabolitos urinarios. Esto afirma aún más la creencia del origen materno de esta hormona. Con lo dicho, no pretendemos afirmar que la mujer embarazada es una inmunodeprimida, pero de lo que no cabe duda es de que algunas colagenopatías y afecciones córticodependientes, mejoran durante el embarazo y otras enfermedades, entre ellas las infecciosas, salvo excepciones, empeoran.

Para concluir, creemos que hoy ya no se puede aceptar la acción patógena "per se" de la *Listeria monocytógenes* durante el embarazo, sino como agente oportunista asociado a otros factores, como hemos tratado de proponer.

Futuras investigaciones, algunas ya iniciadas, dilucidarán o no, de manera definitiva este problema médico vinculado a la infertilidad de la mujer. Pero al margen de todas las investigaciones, se impone hallar el método rápido, sencillo y seguro que nos permita efectuar el diagnóstico de la infección listérica, sin ninguna clase de dudas.

B I B L I O G R A F I A

1. BOJSEN-MOLLER, J.: Human listeriosis, diagnostic, epidemiological and clinical studies. *Acta Pathologica & Microbiologica Scandinavia*, suppl 229, 1972: 1-157.
2. BOTELLA-LLUSIÁ, J.: Citado por Sarasua. A. A. en Fisiopatología Placentaria - Area Hormonal y Citología. *Actas XXI Reunión Nacional Anual de la F.A.S.G.O. (Bahía Blanca - República Argentina)*. 1977: 41.
3. DICZFALUSY, E.: Steraid Metabolism in the Feto-Placental Unit. *Excerpta Medica Foundation - Amsterdam*. 1969:65.
4. GALVÃO-TELES y BURKE: citado por Hytten, F. E. y Lind, T. Indices para el diagnóstico durante el embarazo. Ed. CIBA-GEIGY Ltd., Basel (Suiza). 1974:71.
5. HARRISON, K. A.; SEAMAN, A. and WOODBINE, M.: Inhibition of *L. Monocytogenes* by oestradiol 17 beta. VI International Symposium of the Problems of Listeriosis (Nottingham - Inglaterra). *Problems of Listeriosis*. Edited by Malcolm Woodbine. Leicester University Press. 1975:38.
6. LIBONATTI, E. J.; MANZULLO, A.; HOROWITZ, I. y BALSECHI, E. E.: Evaluación clínica y terapéutica de la serología para listeriosis en tocoginecología. *Revista de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires*. LVII (774): 27, 1978.
7. LOURIA, D. B.; BLEVINS, A. and ARMSTRONG, D.: Listeria infections. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 174: 545, 1970.
8. MENCIKOVA, E.: Les listerioses neonatales. Abstr. 10th. Meeting Czch. Soc. Microbiol., 1956.
9. ORTELL, S.: Listeriosis in pregnancy and *Listeria monocytogenes* in laboratory workers. VI International Symposium of the Problems of Listeriosis (Nottingham - Inglaterra). *Problems of Listeriosis*. Edited by Malcolm Woodbine. Leicester University Press. 1975: 197.
10. PATOCKA, F. L.; HKOCUCAL, H. and MENCIKOVA, E.: Meitag zur Menschlichen Listeriose. *Schweiz. Med. Wochschr.* 86: 808, 1956.
11. SEELIGER, H. P. R.: Listeriosis. Ed. S. Karger, Basel (Suiza). 1961.
12. URANGA IMAZ, F. A. y URANGA IMAZ (h.), F. A.: *Obstetricia Práctica*. Editorial Intermédica. Buenos Aires. República Argentina. 1974: 97.