

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina



**EL TABACO FACTOR PROTECTOR DE
MENINGITIS EN PACIENTES CON
LISTERIOSIS**

Tutor clínico: **Dr. Eduardo Malmierca**

Tutor metodológico: **Alejandro Majali Martínez**

Servicio: **Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas**

Alumno: **María García Vallejo**

Hospital: **Hospital Universitario Infanta Sofía**

Fecha: **Abril 2025**

Agradecimientos

Me gustaría agradecer al Dr. Eduardo Malmierca, tutor clínico de este trabajo y profesor de la carrera. Durante las prácticas que realicé con él, tuve la oportunidad de aprender no solo sobre medicina, sino también sobre la importancia de la cercanía y calidez hacia cada paciente. Fue precisamente a partir de un paciente que atendimos juntos que nació la idea de este TFG, y su dedicación fue clave para que me animara a desarrollarla.

A Pilar y Julia, gracias por ser mucho más que compañeras de carrera. Su amistad ha sido un refugio y una alegría constante, estudiar medicina con ellas ha hecho que todo este camino tenga aún más sentido.

A Lucas, gracias por su apoyo durante todos estos años de carrera, por animarme en los momentos difíciles y por recordarme siempre la importancia de ejercer la medicina con cercanía y alegría.

Y sobre todo, mi más sincero agradecimiento a mis padres. Por mostrarme con su ejemplo que el esfuerzo y la constancia son claves para superar cualquier meta. Su apoyo incondicional y sus ánimos han sido un pilar fundamental durante todos estos años, haciendo mucho más fácil la carrera de Medicina, una verdadera carrera de fondo.

Índice

1.	RESUMEN Y PALABRAS CLAVES	1
2.	ABSTRACT AND KEYWORDS	2
3.	INTRODUCCIÓN.....	3
4.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	6
5.	METODOLOGÍA.....	7
	A. DISEÑO	7
	B. POBLACIÓN DE ESTUDIO	7
	C. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	7
	D. VARIABLES	8
	E. RECOGIDA DE DATOS	8
	F. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	9
6.	ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	9
7.	RESULTADOS	10
	A. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE ESTUDIO.....	10
	B. RESIDENCIA DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA DE ESTUDIO	11
	C. FUENTE DE INFECCIÓN EN ÁREA RURAL Y URBANA.....	12
	D. HÁBITO TABÁQUICO DE LA MUESTRA DE ESTUDIO	14
	E. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON MENINGITIS	15
	F. COMORBILIDADES DE LOS PACIENTES CON MENINGITIS	17
8.	DISCUSIÓN	18
	A. RESPUESTA AL PROBLEMA PLANTEADO Y CONFIRMACIÓN DE LA HIPÓTESIS	18
	B. COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS DEL OBJETIVO PRINCIPAL	19
	C. DISCUSIÓN DE RESULTADOS SECUNDARIOS Y COMPARACIÓN CON LA LITERATURA	20
	D. FORTALEZAS DEL ESTUDIO	25
	E. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	25
	F. POSIBLES SESGOS Y ESTRATEGIAS PARA MINIMIZARLOS	25
	G. APORTE PRINCIPAL DEL ESTUDIO.....	26
	H. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA Y FUTURAS INVESTIGACIONES	26
9.	CONCLUSIONES	28

10.	BIBLIOGRAFÍA	29
11.	ANEXOS	I
A.	ANEXO I: VARIABLES	I
B.	ANEXO II: RESOLUCIÓN POSITIVA DEL CEIM	IV

1. Resumen y palabras claves

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO PRINCIPAL: *Listeria monocytogenes* es una bacteria de transmisión alimentaria que puede provocar meningoencefalitis especialmente en pacientes inmunodeprimidos. Aunque hay numerosas publicaciones científicas sobre los factores de riesgo, los posibles factores protectores siguen siendo desconocidos. Dado que el tabaco muestra un efecto protector en la colitis ulcerosa, este estudio analiza si su consumo podría proteger frente al desarrollo de meningitis en pacientes con listeriosis, debido a su transmisión por vía digestiva.

MÉTODOS: El estudio incluyó a 39 pacientes, de los cuales 13 fueron diagnosticados de meningitis por *Listeria*, evidenciada en líquido cefalorraquídeo o sangre, y 26 del grupo control, compuesto por pacientes con listeriosis sin meningitis. El diseño utilizado fue un estudio de casos y controles, observacional y analítico, retrospectivo, realizado en pacientes del Hospital Universitario Infanta Sofía durante 15 años a través de historias clínicas del Departamento de Microbiología. Se calculó el Odds Ratio mediante el Test Exacto de Fisher para evaluar la asociación entre el tabaco y el desarrollo de meningitis.

RESULTADOS: Los pacientes con meningitis tenían una edad media de 64,4 años y una desviación estándar de 13,9 años, predominando los varones (76,9%) en comparación con el grupo control. La asociación entre el tabaco y el desarrollo de neurolisteriosis no mostró diferencias estadísticamente significativas obteniendo un OR de 2,85 (IC 95%: 0,407-20). El estudio evidenció que los pacientes con listeriosis que residían en zonas rurales tenían 10,3 veces más de probabilidad de desarrollar meningitis en comparación con los que vivían en zonas urbanas (OR: 10,3; IC 95%: 1,69-62,7; $p = 0,01^{**}$). La clínica más frecuente de los pacientes con neurolisteriosis fue la presencia de cefalea y romboencefalitis siendo ambas significativas para esta enfermedad.

CONCLUSIONES: Los hallazgos de este estudio no permitieron confirmar la hipótesis planteada de que el tabaco actúa como un factor protector de la meningitis en pacientes con listeriosis.

PALABRAS CLAVE: Meningitis; *Listeria monocytogenes*; Tabaco; Factor protector.

2. Abstract and keywords

INTRODUCTION AND MAIN OBJECTIVE: *Listeria monocytogenes* is a foodborne bacterium that can cause meningoencephalitis, especially in immunocompromised individuals. Although numerous scientific publications have addressed risk factors, possible protective factors remain unknown. Given that tobacco has shown a protective effect in ulcerative colitis, this study analyzes whether its consumption could protect against the development of meningitis in patients with listeriosis, due to its transmission via the digestive tract.

METHODS: The study included 39 patients, 13 of whom were diagnosed with listeriosis meningitis, evidenced in cerebrospinal fluid or blood, and 26 in the control group, composed of patients with listeriosis without meningitis. The design used was a retrospective, observational, and analytical case-control study, conducted on patients from the Hospital Universitario Infanta Sofia over 15 years through clinical histories from the Microbiology Department. The Odds Ratio was calculated using Fisher's Exact Test to evaluate the association between tobacco and the development of meningitis.

RESULTS: Patients with meningitis had a mean age of 64.4 years and a standard deviation of 13.9 years, with a predominance of males (76.9%) compared to the control group. The association between tobacco use and the development of neurolisteriosis did not show statistically significant differences, obtaining an OR of 2.85 (95% CI: 0.407-20). The study showed that patients residing in rural areas were 10.3 times more likely to develop bacterial meningitis compared to those living in urban areas (OR: 10.3; 95% CI: 1.69-62.7; $p = 0.01^{**}$). The most frequent clinical manifestations in patients with neurolisteriosis were headache and rhombencephalitis, both being significant for this disease.

CONCLUSIONS: The findings of this study did not allow confirmation of the hypothesis that tobacco acts as a protective factor.

KEYWORDS: Meningitis; *Listeria monocytogenes*; Tobacco; Protective factor.

3. Introducción

La *Listeria monocytogenes* (LM) es una bacteria anaerobia Gram positiva que tiene una alta presencia ambiental, pudiéndose encontrar en el suelo, en el agua y en la vegetación. La principal vía de transmisión es a través del consumo de alimentos crudos contaminados como pescados ahumados, carnes, verduras, lácteos no pasteurizados y quesos frescos (1).

Dentro de los factores atmosféricos, las condiciones de temperatura óptimas para el crecimiento de la *Listeria monocytogenes* está entre los 30°C y los 37°C, aunque puede llegar a sobrevivir desde temperaturas de congelación (-0,4°C) hasta temperaturas de 45°C (2,3).

Esta bacteria puede colonizar el tracto gastrointestinal, tanto de animales como de seres humanos, facilitando el transporte intermitente, lo que implicaría una exposición frecuente al germen (4). La *Listeria* se caracteriza por ser relativamente resistente a un pH gástrico entre 3,5 y 9,5, siendo más sensible a pH muy ácido (pH menor de 3,5) cuando se presenta de forma brusca (2,5).

Las sales biliares tienen propiedades antimicrobianas favoreciendo la destrucción de membranas bacterianas y dañando su ADN. Aunque para la mayoría de los patógenos las sales biliares son tóxicas, esta bacteria cuenta con diversos mecanismos para sobrevivir a este medio como la hidrolasa de sales biliares (bsh), el factor sigma B (sigB), el sistema de exclusión de bilis (bile) o el factor regulador positivo A (PrfA) entre otros (2).

La *Listeria monocytogenes* al ser una bacteria anaeróbica es más susceptible a condiciones aeróbicas. En el tracto digestivo hay variabilidad en la disponibilidad de oxígeno. Mientras que el estómago presenta un ambiente microaerofílico, en el intestino predomina un ambiente más anaeróbico, facilitando en este último la expresión de genes de invasión como *inlA*, incrementando la resistencia al ácido y a la bilis (2).

Una vez que el microorganismo invade las células epiteliales del tracto gastrointestinal, se disemina por vía hematógena a través de los ganglios linfáticos hacia el resto del organismo, con especial tropismo por el sistema nervoso central (SNC) y la placenta (6).

Generalmente afecta a pacientes inmunodeprimidos, pacientes con patología tumoral o enfermedades crónicas, neonatos, embarazadas, ancianos y ocasionalmente a pacientes

sanos, aunque en estos últimos suele darse un cuadro autolimitado de fiebre y gastroenteritis (7).

En las últimas dos décadas se ha registrado un incremento de la incidencia de listeriosis relacionado tanto por el aumento de la esperanza de vida de la población, incluyendo a los individuos inmunodeprimidos, como por los cambios en los hábitos alimentarios. Además, se ha sugerido que el uso creciente de inhibidores de la bomba de protones (IBP), que reducen la acidez gástrica, podría estar contribuyendo a una mayor susceptibilidad para la infección por *Listeria monocytogenes* (6).

Según la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), la incidencia acumulada (IA) de listeriosis en 2023 en Madrid fue de 0,69 casos/100.000 habitantes (8). En España ha habido un incremento tanto en el número de ingresos hospitalarios como en la mortalidad por listeriosis. Las hospitalizaciones pasaron de 5 por 1 millón de habitantes en el año 2000 a 8,9 en el 2021. De manera similar, el número absoluto de muertes por LM en España aumentó de manera significativa de 7,8 por cada 100.000 fallecidos en el 2000 a 18 por cada 100.000 en 2021 (9). A pesar de que en 2020 se produjo una disminución significativa, especialmente de las hospitalizaciones, debido a la pandemia de COVID-19, este aumento ha sido constante en los años posteriores (8).

A pesar de ser una enfermedad poco frecuente, la listeriosis puede presentar manifestaciones clínicas muy variadas, siendo en ocasiones letales. Debido al tropismo por la placenta, las embarazadas tienen mayor riesgo de abortos, partos prematuros, e infección del recién nacido (10).

La infección invasiva por LM puede causar sepsis, meningoencefalitis, rombencefalitis o abscesos cerebrales (7). La progresión de la enfermedad puede ser rápida, por ello es importante una sospecha clínica con un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado y eficaz, especialmente en poblaciones de riesgo.

La LM también tiene especial tropismo por las meninges y el parénquima cerebral, en particular por el tronco del encéfalo, representando alrededor de un tercio del total de casos de listeriosis. Tiene una elevada mortalidad y las secuelas neurológicas pueden afectar a más del 60% de los supervivientes, dando lugar a discapacidad intelectual, epilepsia, alteraciones motoras, pérdida de visión e ictus (11,12).

El diagnóstico de neurolisteriosis se confirma mediante el cultivo de muestras de sangre en pacientes con clínica de meningitis, o de líquido cefalorraquídeo (LCR), aunque

también es posible realizar una PCR para la detección de LM (13). En el LCR, es común encontrar pleocitosis, aunque en menor grado que en las meningitis causadas por otras bacterias, además de proteinorraquia y una relación glucosa LCR/sangre disminuida (14).

Se han demostrado algunos factores de riesgo para el desarrollo de neurolisteriosis como tener más de 50 años, el embarazo, la diabetes mellitus, el alcoholismo, el cáncer de órgano sólido, las enfermedades hepáticas o pacientes en tratamiento inmunosupresor (11).

La mayoría de los estudios que aporta la literatura analizan únicamente los factores de riesgo para el desarrollo de neurolisteriosis, no habiéndose encontrado publicaciones científicas sobre los posibles factores protectores para esta enfermedad.

El objetivo de este trabajo ha sido analizar si el tabaco pudiera ser un factor protector frente al desarrollo de meningitis en pacientes con listeriosis. Esta hipótesis parte de la conocida asociación protectora, observada en múltiples estudios, entre el tabaco y la colitis ulcerosa (CU), una enfermedad inflamatoria intestinal (15).

La literatura científica sugiere que una de las posibles causas de esta asociación protectora frente a la CU, es debido a diversos mecanismos fisiopatológicos. Los mecanismos propuestos son la modulación de la respuesta inmune inflamatoria en la que, la nicotina, al interactuar con receptores nicotínicos de acetilcolina $\alpha 7$ nAChR en células inmunes intestinales, podría suprimir la producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α (16).

Asimismo, la nicotina también podría influir en la integridad de la barrera intestinal, aumentando el moco intestinal y proporcionando protección frente a bacterias y antígenos (17). La nicotina además, contribuye a fortalecer la barrera intestinal reforzando las uniones estrechas y las uniones adherentes (18). Tanto el tabaco como la nicotina se han asociado a una mejor cicatrización de la mucosa (19).

Considerando que para el desarrollo de una listeriosis invasiva y la posible diseminación al SNC, es crucial la capacidad de la *Listeria monocytogenes* para atravesar la barrera intestinal y evadir las defensas locales, en este estudio se ha planteado si estos mecanismos intestinales en los que actúa el tabaco en la colitis ulcerosa, pudieran

interferir también en las etapas tempranas de la listeriosis, afectando así, al riesgo de progresión al SNC.

4. Hipótesis y objetivos

Hipótesis

El tabaco es un factor protector frente al desarrollo de meningitis por *Listeria monocytogenes* en pacientes con listeriosis.

Objetivo principal

Calcular el Odds Ratio (OR) de la asociación entre el consumo de tabaco y el desarrollo de meningitis por *Listeria monocytogenes* en una población con listeriosis, pacientes del Hospital Universitario Infanta Sofía.

Objetivos secundarios

1. Comparar la prevalencia de pacientes con neurolisteriosis en las áreas rurales con respecto a las áreas urbanas y analizar en ambos grupos cuál ha sido la fuente de infección más prevalente.
2. Describir las diferentes manifestaciones clínicas de los pacientes con neurolisteriosis.
3. Calcular el OR de cada una de las comorbilidades que se han presentado en los pacientes para el desarrollo de meningitis.

5. Metodología

a. Diseño

Para dar respuesta a los objetivos propuestos se ha realizado un estudio epidemiológico descriptivo-analítico, observacional, retrospectivo y longitudinal, desde la apertura del hospital en 2008 hasta 2023.

Se trata de un estudio de casos y controles, donde los casos fueron pacientes con listeriosis que han desarrollado meningitis, incluyendo, tanto pacientes con diagnóstico de *Listeria* en sangre con signos de meningitis, como pacientes con diagnóstico de *Listeria* por el LCR. Los controles fueron pacientes con listeriosis sin diagnóstico de meningitis.

Se estableció una relación de 1:2 entre casos y controles.

b. Población de Estudio

Pacientes con listeriosis que fueron atendidos en el Hospital Universitario Infanta Sofía desde la apertura del hospital en 2008 hasta el 2023.

Los criterios de inclusión fueron aquellos pacientes mayores de edad en los que se evidenció *Listeria monocytogenes* en el LCR o en sangre, a través de un cultivo o PCR.

Los criterios de exclusión fueron aquellos pacientes en los que, teniendo listeriosis, no se pudo determinar si presentaban o no meningoencefalitis por *Listeria monocytogenes*.

c. Cálculo del tamaño muestral

El cálculo de la estimación del tamaño muestral se realizó a través de la calculadora GRANMO (versión 8.0 mayo 2024). El tamaño muestral necesario para la confirmación de la hipótesis anteriormente mencionada, se calculó a través de la fórmula del apartado de Proporciones-Odds Ratio (estudios de casos-contróles).

Se aceptó un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80%. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística, en España hay una prevalencia de fumadores del 24%. Con una razón 1:2, los resultados indicaron que sería necesario una muestra de 6040 casos y 12080 controles para detectar un OR mínimo de 0.9. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%.

PROPORCIONES: Odds Ratio (Estudios de Casos-Controles)

Riesgo Alfa ☒ 0.05 ☐ Otro

Tipo de contraste ☐ Unilateral ☒ Bilateral

Poder estadístico ☒ 0.80 ☐ Otro

Proporción de controles expuestos al factor	0.24
Odds ratio mínima a detectar	0.9
Razón entre el número de controles y de casos	2
Tasa de sustitución prevista (por defecto es 0)	0

 Limpia

 **Calcula**  Limpia Resultados  Descargar

cambia el idioma de los resultados ☐ ☒ ☐ ☐

2025-04-20 11:12:38

Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un poder estadístico superior a 0,8 en un contraste bilateral se precisan **6040** casos y **12080** controles, para detectar una Odds Ratio mínima de 0,9. Se asume que la tasa de expuestos en el grupo control será del 0,24. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%.

d. Variables

Las variables principales del estudio fueron la presencia o ausencia de meningitis por *Listeria monocytogenes* y el hábito tabáquico (fumador/no fumador).

Como variables secundarias se incluyeron variables sociodemográficas como la edad (en años), el sexo (varón/mujer) y el lugar de residencia (rural/urbano). También se registraron las posibles fuentes de infección, la sintomatología presentada y las comorbilidades asociadas. Las variables están especificadas en el Anexo I.

e. Recogida de datos

Los datos fueron obtenidos a partir de las historias clínicas del Departamento de Microbiología. Estos datos fueron volcados a una hoja de Excel, donde el tutor se encargó de hacer la pseudonimización de la base de datos. Se realizaron dos bases de datos; una que contenía los datos identificativos (custodiada por el tutor), y otra sin datos identificativos (utilizada por el estudiante). La base de datos sin datos identificativos fue la empleada para realizar el análisis estadístico del estudio.

f. Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se utilizaron las frecuencias absolutas (n) y relativas (%) para expresar las variables cualitativas; para expresar las variables cuantitativas se utilizaron la media $\pm$ desviación estándar (DS) debido a que las variables resultaron normales en la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk.

Para los análisis bivariados, se calculó la frecuencia esperada de cada una de las variables para saber si emplear la función de Chi cuadrado o el Test Exacto de Fisher.

Para evaluar la asociación entre el consumo de tabaco y el desarrollo de meningitis por *Listeria monocytogenes*, se llevó a cabo un análisis bivariado mediante el cálculo del OR, empleando el Test Exacto de Fisher.

Se estableció un umbral de significación estadística para valores de $p < 0,05$. El análisis de los datos se realizó con las herramientas estadísticas que proporciona el programa Jamovi.

6. Aspectos éticos y legales

El protocolo obtuvo el informe favorable por la Comisión de Investigación del Hospital Universitario Infanta Sofía, a fecha 17/12/2024. Se adjunta la resolución en Anexo II.

Se solicitó la exención de la obtención del consentimiento informado debido a que se trataba de un estudio retrospectivo.

El proyecto fue llevado a cabo respetando las normativas en materia de bioética según la declaración de Helsinki, el informe de Belmont, el convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

El estudio se desarrolló conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

7. Resultados

En el periodo del estudio se encontraron 42 aislamientos microbiológicos de *Listeria monocytogenes* y se revisaron las historias clínicas de pacientes diagnosticados con *Listeria* y atendidos en el Hospital Universitario Infanta Sofía entre 2008 y 2023. Un total de 3 pacientes fueron excluidos del estudio debido a que, a pesar de haberse detectado *Listeria monocytogenes* en los hemocultivos y tener clínica neurológica, no quedó aclarado por sus clínicos si se trataba de una listeriosis meningoencefálica o no, siendo imposible clasificarlos en el grupo de casos o en el de los controles. Finalmente se obtuvo una muestra de 39 pacientes (Figura 1).

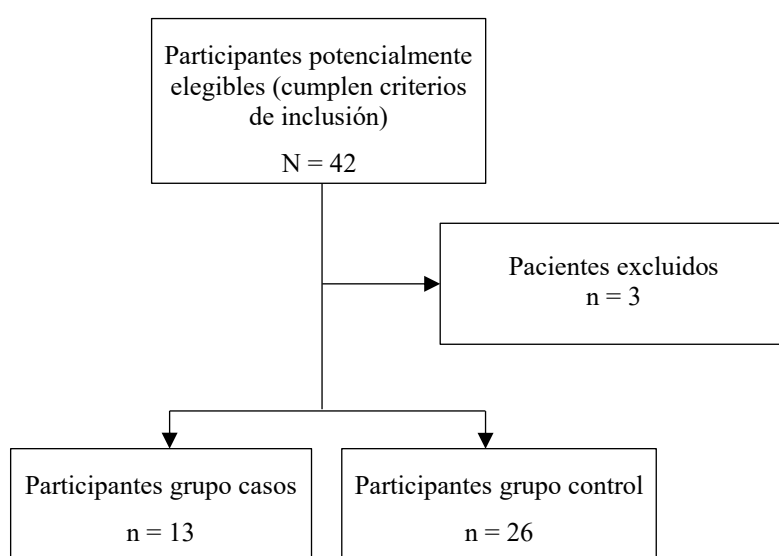


Fig 1. Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de los pacientes de estudio.

a. Descripción de la muestra de estudio

En el estudio se incluyeron un total de 39 pacientes diagnosticados de listeriosis, de ellos, 13 desarrollaron meningitis (grupo casos) y 26 no presentaron esta complicación (grupo control).

En la tabla 1 se resumen las características sociodemográficas entre pacientes con y sin meningitis. En el análisis de las características sociodemográficas se observó diferencias en la distribución por sexo entre ambos grupos. En el grupo con meningitis se observó una mayor proporción de varones (76,9% n=10) en comparación con el grupo control (46,2% n=12). Sin embargo, esta diferencia en la distribución por sexo no fue estadísticamente significativa ($p = 0,068$).

En cuanto a la edad de los pacientes en ambos grupos se observó una distribución normal. En el grupo con meningitis la edad estaba comprendida entre los 36 y los 88 años, con una media de 64,4 años y una desviación estándar de 13,9 años. En el grupo sin meningitis, las edades oscilaban entre 25 y 96 años, con una media de 60,6 años y una desviación estándar de 21,6 años.

Tabla 1. Características sociodemográficas entre pacientes con y sin meningitis.

		Meningitis (n:13)	No meningitis (n:26)	Total (N:39)	p-valor
Sexo (n, %)	Varón	10 (76,9)	12 (46,2)	22 (56,4)	0,068
	Mujer	3 (23,1)	14 (53,8)	17 (43,6)	
Edad	Media $\pm$ DE	64,4 $\pm$ 13,9	60,6 $\pm$ 21,6	-	-
	Mín-máx	36-88	25-96		

n: número absoluto de pacientes; %: porcentaje dentro del grupo (meningitis/no meningitis); DE: Desviación estándar. Grupo control: no meningitis.

b. Residencia de los pacientes de la muestra de estudio

Se analizó la relación entre el lugar de residencia (rural o urbana) y la presencia de meningitis por *Listeria* entre los pacientes con listeriosis. Estos resultados se detallan en la Tabla 2 y se visualizan en la Figura 2. En el área rural se observó una mayor proporción de pacientes con meningitis (46,2% n=6), en comparación con los pacientes sin meningitis (7,7% n=2). En cambio, en el medio urbano predominaron los pacientes sin meningitis (92,3%, n=24) en comparación con el grupo con meningitis (53,8%, n=7). Estas diferencias en la distribución fueron estadísticamente significativas según el Test Exacto de Fisher ($p = 0,01^{**}$).

Para cuantificar la fuerza de esta asociación, se calculó el Odds Ratio (OR). Se evidenció que los pacientes con listeriosis que residían en zonas rurales tenían 10,3 veces más de probabilidad de desarrollar meningitis en comparación con los que vivían en zonas urbanas (OR: 10,3; IC 95%: 1,69-62,7; $p = 0,01^{**}$).

Tabla 2. Comparación del lugar de residencia de los pacientes con y sin meningitis.

Residencia	Meningitis (n:13)	No meningitis (n:26)	Total (N:39)	OR (IC 95%)	p-valor
Rural (n, %)	6 (46,2)	2 (7,7)	8 (20,5)	10,3 (1,69-62,7)	0,01**
Urbano (n, %)	7 (53,8)	24 (92,3)	31 (79,5)	-	

n: número absoluto de pacientes; %: porcentaje dentro del grupo (meningitis/no meningitis); OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; Grupo control: no meningitis. Valor p calculado mediante Test Exacto de Fisher (** $p \leq 0,01$).

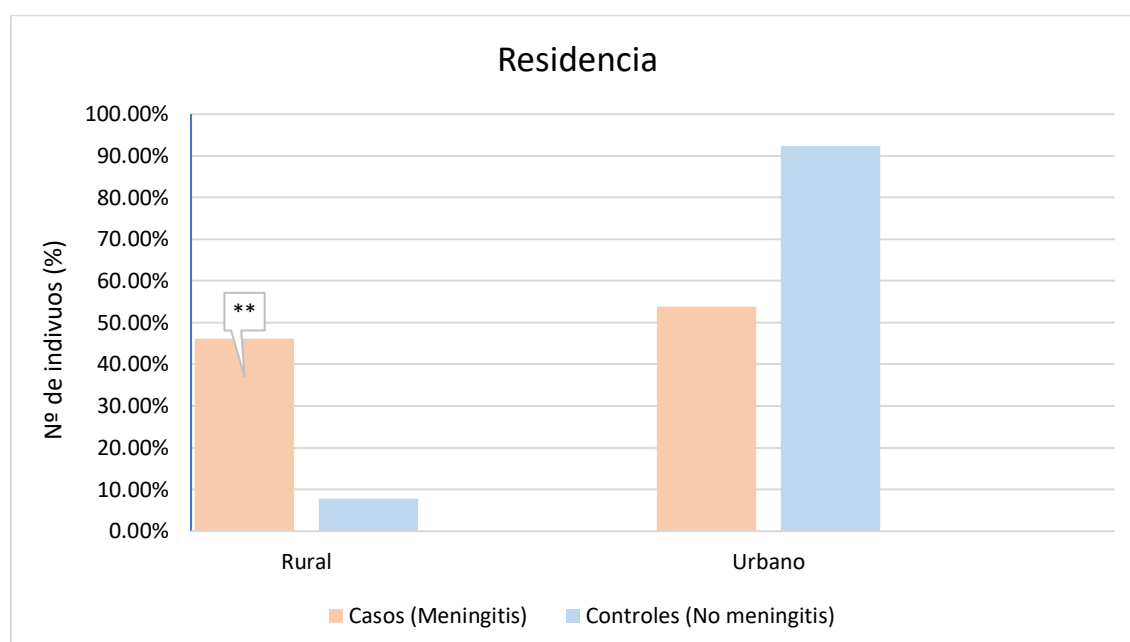


Fig. 2 Proporción de pacientes con meningitis y sin meningitis en el área rural y urbana. (** $p \leq 0,01$ asociación entre el desarrollo de meningitis en pacientes con listeriosis que residían en zona rural en relación a los que residían en zonas urbanas).

c. Fuente de infección en área rural y urbana

Al analizar la fuente de infección en áreas rurales y urbanas de los pacientes con meningitis (n=13) se observó que este dato solo estaba recogido en las historias clínicas de 6 pacientes, de los cuales solo un paciente residía en zona urbana. Por dicho motivo, se analizó la fuente de infección de todos los pacientes con listeriosis, tuvieran o no

meningitis, para ver si existían diferencias estadísticamente significativas entre áreas rurales y urbanas. La frecuencia de cada fuente de infección quedó reflejada en la fig. 3.

Se analizaron 39 pacientes con listeriosis. La fuente de infección solo constaba en las historias clínicas de 17 pacientes (43,6%), en los 22 restantes (56,4%) no estaba registrada (indicado como N/C), tal como se detalla en la Tabla 3.

En la figura 3 se detalla que de los 8 pacientes del área rural, la fuente de infección más frecuente entre las conocidas fue la ingesta de verduras (25% n=2) y lácteos (25% n=2), seguida de carnes (12,5% n=1). Mientras que en el área urbana predominó la ingesta de carnes (19,4% n=6), seguida de verduras (12,9% n=4), pescados (3,2% n=1) y lácteos no pasteurizados (3,2% n=1).

Al comparar la frecuencia de cada fuente de infección entre las áreas rural y urbana mediante el Test Exacto de Fisher, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las fuentes analizadas (lácteos no pasteurizados: $p = 0,183$; pescados ahumados: $p = 1,000$; carnes: $p = 0,183$; verduras: $p = 1,000$) (Tabla 3).

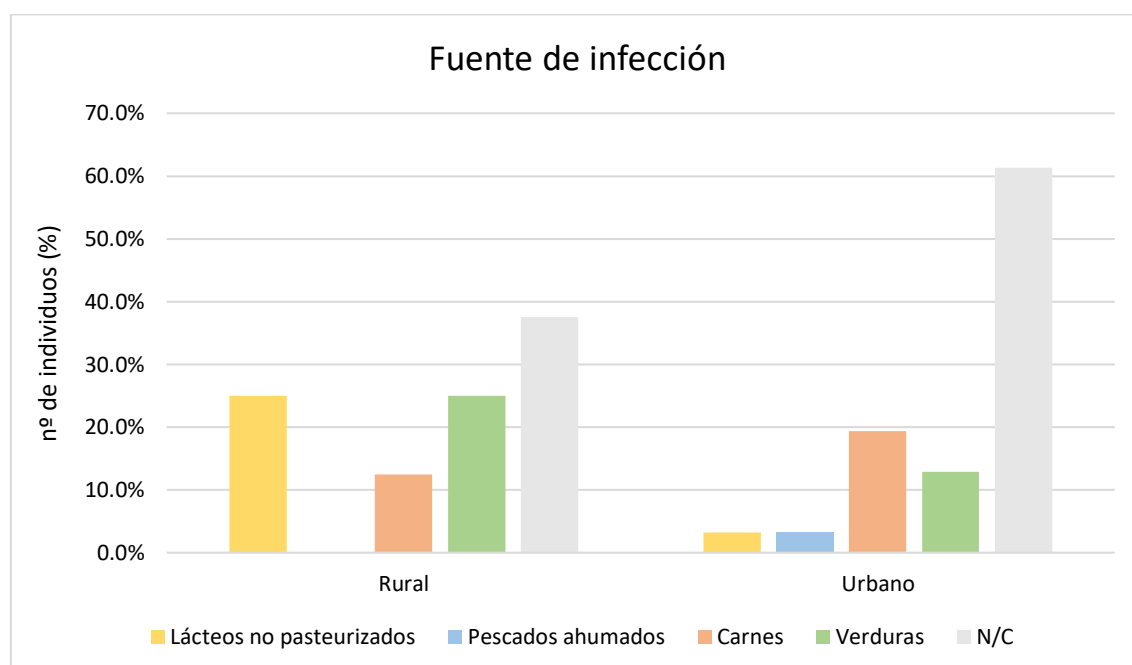


Fig. 3 Frecuencia de cada fuente de infección entre las áreas rural y urbana.

Tabla 3. Fuente de infección en pacientes en zonas rurales y urbanas en pacientes con listeriosis.

Fuente de infección	Rural (n:8)	Urbano (n:31)	Total (N:39)	p-valor
Lácteos no pasteurizados (n, %)	2 (25)	1 (3,2)	3 (7,7)	0,183
Pescados ahumados (n, %)	0 (0)	1 (3,2)	1 (2,6)	1,000
Carnes (n, %)	1 (12,5)	6 (19,4)	7 (18)	0,183
Verduras (n, %)	2 (25)	4 (12,9)	6 (15,4)	1,000
N/C (n, %)	3 (37,5)	19 (61,3)	22 (56,3)	-

n: número absoluto de pacientes; %: porcentaje de la fuente de infección en cada zona (rural y urbana). Valor p calculado mediante Test Exacto de Fisher.

d. Hábito tabáquico de la muestra de estudio

Se comparó la frecuencia del hábito tabáquico entre pacientes con y sin meningitis. Se analizó una muestra final de 34 pacientes, tras excluir a 5 por falta de datos sobre el hábito tabáquico en sus historias clínicas.

Del total de la muestra, 14,7% fueron fumadores (n=5) y 85,3% no fumadores (n=29). Como se detalla en la Tabla 4, los no fumadores predominaron tanto en el grupo con meningitis (76,9%) como en el grupo sin meningitis (90,5%).

Se calculó el Odds Ratio (OR) para cuantificar la asociación (tabla 5), observándose que la probabilidad de desarrollar meningitis fue 2,85 veces mayor en fumadores comparado con no fumadores (OR: 2,85; IC 95%: 0,407-20) aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa según el Test Exacto de Fisher ($p = 0,348$).

Tabla 4. Comparación del hábito tabáquico de los pacientes con y sin meningitis.

	Meningitis (n:13)	No meningitis (n:21)	Total (N:34)	p-valor
Fumador n (%)	3 (23,1)	2 (9,5)	5 (14,7)	0,348
No fumador n (%)	10 (76,9)	19 (90,5)	29 (85,3)	

n: número absoluto de pacientes; %: porcentaje dentro del grupo (meningitis/no meningitis); Grupo control: no meningitis. Valor p calculado mediante Test Exacto de Fisher.

Tabla 5. Relación entre ser fumador y presentar meningitis.

	OR (IC 95%)	p-valor
Fumador	2,85 (0,407-20)	0,348

OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; Valor p calculado mediante Test Exacto de Fisher.

e. Manifestaciones clínicas de los pacientes con meningitis

Se comparó la frecuencia de las diferentes manifestaciones clínicas entre pacientes con meningitis (n=13) y sin meningitis (n=26), utilizando el test exacto de Fisher para todas las comparaciones excepto para síntomas inespecíficos, donde se empleó la prueba de Chi-cuadrado. Los detalles de esta comparación están representados en la tabla 6 y en la fig. 4.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la presencia de gastroenteritis aguda (GEA) (15,4% en meningitis vs 30,8% en controles; $p = 0,445$), náuseas y/o vómitos (38,5% vs 19,2%; $p = 0,253$), ni absceso cerebral (15,4% vs 0,0%; $p = 0,105$).

Sin embargo, se encontraron diferencias significativas en los siguientes síntomas neurológicos. La cefalea fue notablemente más frecuente en el grupo con meningitis, presentándose en el 46,2% de estos pacientes, en comparación con solo el 11,5% del grupo sin meningitis ($p=0,039^*$). La rombencefalitis también se asoció

significativamente con el grupo de meningitis, presentándose en el 23,1% de estos pacientes frente a ninguno en el grupo control ($p = 0,031^*$).

Además, la presentación de síntomas inespecíficos fue significativamente más común en el grupo sin meningitis (61,5%) que en el grupo con meningitis (23,1%) ($p = 0,023^*$).

Tabla 6. Manifestaciones clínicas entre pacientes con y sin meningitis.

Clínica	Sí/No	Meningitis	No meningitis	Total	p-valor
GEA n (%)	Sí	2 (15,4)	8 (30,8)	10 (25,6)	0,445
	No	11 (84,6)	18 (69,2)	29 (74,4)	
Náuseas/Vómitos n (%)	Sí	5 (38,5)	5 (19,2)	10 (25,6)	0,253
	No	8 (61,5)	21 (80,8)	29 (74,4)	
Cefalea n (%)	Sí	6 (46,2)	3 (11,5)	9 (23,1)	0,039*
	No	7 (53,8)	23 (88,5)	30 (76,9)	
Rombencefalitis n (%)	Sí	3 (23,1)	0 (0,0)	3 (7,7)	0,031*
	No	10 (76,9)	26 (100%)	36 (92,3)	
Absceso cerebral n (%)	Sí	2 (15,4)	0 (0,0)	2 (5,1)	0,105
	No	11 (84,6)	26 (100%)	37 (94,9)	
Síntomas inespecíficos n (%)	Sí	3 (23,1)	16 (61,5)	19 (48,7)	0,023*
	No	10 (76,9)	10 (38,5)	20 (51,3)	

n: número absoluto de pacientes; %: porcentaje dentro del grupo (presencia/ausencia de la clínica); Grupo control: no meningitis. GEA: Gastroenteritis. Valor p calculado mediante Test Exacto de Fisher ($* p < 0,05$) para todas las variables excepto para síntomas inespecíficos que se calculó mediante Chi-cuadrado ($* p < 0,05$).

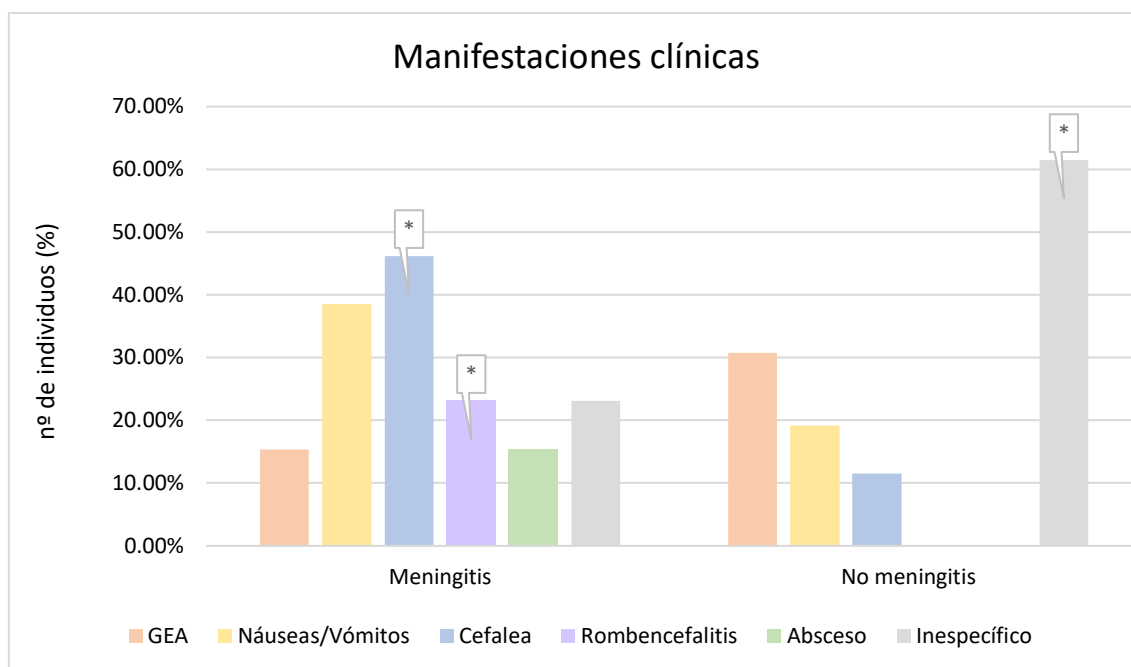


Fig 4. Manifestaciones clínicas de los pacientes con y sin meningitis. (* $p < 0,05$ indica diferencias significativas en la frecuencia de las manifestaciones clínicas entre pacientes con y sin meningitis)

f. Comorbilidades de los pacientes con meningitis

Se examinó la asociación entre la presencia de comorbilidades: enfermedad de riesgo cardiovascular (ERCV) donde se incluyeron HTA y/o DM, insuficiencia renal crónica (IRC) o insuficiencia hepática (IH), estado inmunosupresor y la presencia de meningitis mediante el cálculo de Odds Ratio (OR) (Tabla 7).

Se observó que ninguna de las comorbilidades analizadas demostró tener una asociación estadísticamente significativa con desarrollo de meningitis. Se observó $p > 0,05$ en todas las comorbilidades.

Los OR calculados fueron los siguientes: para la ERCV, el OR fue de 1,87 (IC 95%: 0,48-7,26; $p = 0,365$); para la IRC o IH, el OR fue de 0,84 (IC 95%: 0,201-3,5; $p = 1,000$); y para el estado inmunosupresor, el OR fue de 0,606 (IC 95%: 0,148-2,49; $p = 0,485$).

Basado en estos análisis bivariados, ninguna de las comorbilidades estudiadas pudo ser identificada como un factor de riesgo o protección estadísticamente significativo para el desarrollo de meningitis en esta muestra.

Tabla 7. Asociación entre comorbilidades y el desarrollo de meningitis.

Comorbilidades	OR (IC 95%)	p-valor
ERCV	1,87 (0,48-7,26)	0,365
IRC o IH	0,84 (0,201-3,5)	1,000
Estado inmunosupresor	0,606 (0,148-2,49)	0,485

ERCV: Enfermedad de riesgo cardiovascular (HTA y/o DM); IRC: insuficiencia renal crónica; IH: insuficiencia hepática; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; Grupo control: no meningitis; Valor p calculado mediante Chi-cuadrado para todas las variables excepto para IRC o IH, que se calculó mediante Test Exacto de Fisher.

8. Discusión

A continuación, se discuten los hallazgos principales de este estudio sobre la listeriosis en pacientes del Hospital Universitario Infanta Sofía (2008-2023) contrastándolos con la bibliografía existente. Se abordará la hipótesis principal sobre el papel del tabaco como factor protector de neurolisteriosis, así como los resultados en relación con la residencia (rural/urbana), las fuentes de infección, las manifestaciones clínicas y las comorbilidades, discutiendo tanto los análisis específicos del grupo con meningitis como aquellos referidos a la muestra total de pacientes con listeriosis.

a. Respuesta al problema planteado y confirmación de la hipótesis

El objetivo principal de este trabajo fue analizar si el consumo de tabaco actúa como factor protector frente al desarrollo de meningitis por *Listeria monocytogenes* en pacientes con listeriosis, al igual que lo hace en otras enfermedades como la colitis ulcerosa.

La baja frecuencia de fumadores en la muestra, especialmente en pacientes con meningitis (9,5% n=3), limitó la capacidad para detectar una asociación estadísticamente significativa entre el tabaquismo y la meningitis ($p = 0,348$).

Por tanto, los hallazgos de este estudio no permitieron confirmar la hipótesis planteada de que el tabaco fuera un factor protector. Tampoco se pudo confirmar que fuera un factor de riesgo para el desarrollo de meningitis por *Listeria monocytogenes*. Aunque se obtuvo

un Odds Ratio de 2,85, el intervalo de confianza asociado resultó ser muy amplio e incluyó la unidad, con un valor de $p = 0,348$. Por tanto, la asociación entre el tabaquismo y la meningitis no alcanzó significación estadística en esta muestra.

b. Comparación con otros estudios del objetivo principal

Hasta la fecha, no se han identificado estudios en la literatura científica que respalden la hipótesis de que el tabaco sea un factor protector frente al desarrollo de meningitis en pacientes con listeriosis. Existe una notable escasez de investigaciones centradas en la identificación y análisis de factores protectores frente a esta complicación ya que la literatura ha abordado predominantemente el estudio de los posibles factores de riesgo asociados al desarrollo de esta enfermedad.

Algunos autores han relacionado la exposición al humo del tabaco como un factor de predisposición a meningitis por bacterias como el *Streptococcus pneumoniae* o la *Neisseria meningitidis*, con una probabilidad 3,65 veces mayor de contraer meningitis en comparación con una persona no expuesta (20).

A pesar de que esta asociación parece contraria a la hipótesis de este estudio, hay que considerar que estas bacterias se transmiten fundamentalmente por vía respiratoria mientras que la *Listeria monocytogenes* en adultos es transmitida por alimentos contaminados.

Respecto al tabaco, se ha observado que puede actuar como factor protector de la colitis ulcerosa, una enfermedad intestinal inflamatoria (15).

Se realizó una búsqueda bibliográfica con el fin de identificar los mecanismos fisiopatológicos a nivel gastrointestinal propuestos para explicar el efecto protector del tabaquismo en la colitis ulcerosa (CU). Se identificaron vías y procesos que podrían guardar cierta similitud con la patogenia de la infección por *Listeria monocytogenes*.

La literatura científica ha intentado dar explicación a los mecanismos por los que el tabaco protege frente a la CU, sin encontrar evidencia que respalde un mecanismo concreto. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las interleucinas IL-13 e IL-5 junto con las células T natural killer son fundamentales en la cascada inflamatoria que caracteriza a la colitis ulcerosa (CU). El TNF- α es producido por diversas células inmunitarias activadas, como macrófagos y linfocitos T, presentes en la mucosa intestinal inflamada (21).

Hay autores que han descrito que la *Listeria monocytogenes* puede utilizar dos vías para poder atravesar la barrera intestinal, por vías transcelular y paracelular (22). El paso por la vía transcelular esta favorecido a través de la unión LAP-Hsp60 que facilita la translocación de la *Listeria* a través de la barrera epitelial. Esta interacción activa la vía de señalización del Factor Nuclear kappa B (NF- κ B) que conduce, a su vez, a la activación de la Quinasa de Cadena Ligera de Miosina (MLCK) abriendo las uniones intercelulares, particularmente las uniones estrechas (Tight Junctions, TJs), lo que incrementa la permeabilidad paracelular. La *Listeria monocytogenes* utiliza la proteína de superficie Internalina A (InlA) para mediar la invasión transcelular. La InlA se une específicamente a la E-cadherina, una molécula de adhesión celular clave del hospedador, favoreciendo la entrada de la bacteria directamente en el citoplasma de la célula epitelial (23).

Algunos autores sugieren la hipótesis que el tabaquismo o la nicotina puedan influir en el equilibrio de ciertas citocinas y modular la función de subpoblaciones inmunitarias específicas, alterando así la respuesta inflamatoria global en la mucosa digestiva (21).

c. Discusión de resultados secundarios y comparación con la literatura

- Factores sociodemográficos (edad y sexo) y riesgo de meningitis:

La edad media de presentación de meningitis del estudio realizado (n=13) fue $64,4 \pm 13,9$ años. Otros autores han observado que la edad más prevalente de los pacientes con meningitis estaba comprendida entre 45 - 64 años (24).

En cuanto a la distribución por sexo, se observó un predominio de varones entre los pacientes con neurolisteriosis, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas, mientras que en listeriosis sin meningitis predominaron ligeramente las mujeres.

Algunos estudios como el de Herrador et al. (2019) encontraron también una mayor frecuencia de meningitis por LM en varones respecto de mujeres pero con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) (24).

Según el informe epidemiológico sobre la situación de la listeriosis en España en el 2023 de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, la presencia de listeriosis en la edad reproductiva (15 - 44 años) fue un 80% más frecuente en las mujeres (8).

Las pequeñas diferencias observadas con respecto a estos trabajos podrían deberse al limitado tamaño muestral de nuestro estudio.

- **Residencia rural vs. urbana y riesgo de meningitis:**

Los resultados de este estudio indican que el riesgo de meningitis por *Listeria monocytogenes* es 10,3 veces mayor en pacientes con listeriosis que residen en áreas rurales que en aquellos que residen en áreas urbanas. Este resultado sugiere que el entorno rural podría ser un factor de riesgo importante a tener en cuenta para el desarrollo de esta complicación.

Este resultado coincide con estudios previos que han investigado la distribución ambiental de *Listeria monocytogenes*. Un estudio realizado en Noruega (25) demostró que la *Listeria monocytogenes* se aislaba significativamente con mayor frecuencia en ambientes agrícolas/ganaderos (32%) y áreas urbanas (14%) que en áreas naturales como bosques y montañas (2%).

Otros estudios, aunque no han especificado si se trataba de áreas rurales o urbanas, han detectado más brotes de *Listeria monocytogenes* asociados a la exposición a animales o al consumo de productos no pasteurizados (26).

- **Fuentes de infección:**

En el área rural destacó como fuente de infección más frecuente el consumo de lácteos no pasteurizados y verduras, mientras que en el área urbana destacó el consumo de carnes y verduras, con una frecuencia bastante menor en pescados ahumados y lácteos, sin llegar a alcanzar significación estadística. Este estudio se vio muy limitado por la alta proporción de datos no registrados en las historias clínicas (56,4% N/C).

La literatura científica revisada no diferencia la procedencia (rural o urbana) de los pacientes infectados en relación con las diversas fuentes de infección. El enfoque predominante se centra en el origen etiológico o la fuente primaria de los casos.

Mughini-Gras et al. (2024) mostraron en su estudio realizado en Países Bajos, que los casos de listeriosis se atribuyeron fundamentalmente a carne fresca de vacuno y pollo seguida por salmón ahumado y carne de vacuno procesada (27).

Ariel Gianecini et al. (2024) recogieron las fuentes de infección más frecuentes durante un periodo de cinco años en Argentina. Los aislamientos de origen alimentario se obtuvieron, principalmente, de productos cárnicos listos para el consumo y embutidos, seguidos de ensaladas y vegetales congelados (28).

Otros autores como Niu et al. (2024), recogieron las fuentes de infección más frecuentes durante un periodo de nueve años en China, identificando el helado como la fuente de infección más frecuente entre las embarazadas con un OR 2,09. Para el resto de su muestra observaron que el consumo de platos fríos chinos, compuesto por alimentos crudos y cocidos, fue la mayor fuente de infección OR de 3,17 con diferencias estadísticamente significativas en ambos resultados (29).

Los resultados de nuestro estudio concuerdan con la literatura científica en lo que respecta al tipo de fuente de infección. Si bien, los estudios revisados no establecieron distinciones entre áreas rurales y urbanas.

- Manifestaciones clínicas:

El análisis de la clínica neurológica en los pacientes con meningitis reveló una asociación estadísticamente significativa con la presencia de cefalea y rombencefalitis. Por el contrario, la presentación de síntomas inespecíficos fue significativamente más común en el grupo sin meningitis, lo que refuerza la importancia de la sospecha clínica para el diagnóstico precoz.

Por otro lado, no se pudo demostrar la significación de presentar clínica gastrointestinal ni abscesos en los pacientes con meningitis.

Estos datos concuerdan con la literatura científica al identificar los síntomas neurológicos en los pacientes con meningitis.

En nuestro estudio se observó que el 33,3% de los pacientes con listeriosis presentaron meningitis. De manera análoga, en el estudio de Corral et al. (2024), donde se analizó una muestra de 194 pacientes con listeriosis, el 36,6% de ellos tuvieron afectación del SNC siendo, junto con la bacteriemia (37,1%) las presentaciones clínicas más frecuentes. El 21% de los pacientes se limitó a clínica gastrointestinal (30).

Coincidiendo con los resultados del estudio de Kiss et al. (2024), los síntomas neurológicos focales y cefalea fueron los síntomas más frecuentes en pacientes con

meningitis de forma estadísticamente significativa. Mientras que los síntomas gastrointestinales (GEA, náuseas y/o vómitos) no mostraron significación en estos pacientes (12).

Con respecto a la presencia de abscesos cerebrales en pacientes con meningitis, se han observado diferencias con algunos autores. Nuestro estudio observó de forma no significativa, que el 15,4% de los pacientes con neurolisteriosis presentaron abscesos cerebrales. Mientras que otros autores datan que solo el 2% de los pacientes con neurolisteriosis tuvieron abscesos cerebrales (31). De manera similar, en un meta-análisis de 5894 casos se observó que solo el 0,4% de su muestra presentó abscesos cerebrales (32). Es posible que las diferencias observadas respecto a estos estudios se deban al limitado tamaño de la muestra (absceso cerebral: 2/13 pacientes con meningitis).

- Comorbilidades:

En este estudio, los análisis bivariados de las comorbilidades clásicamente consideradas factores de riesgo para la neurolisteriosis, incluyendo enfermedades cardiovasculares (ERCV), insuficiencia renal crónica (IRC) y/o hepática (IH) y estados de inmunosupresión, no mostraron una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de esta patología (todos los valores de $p > 0,05$). Basado en estos análisis bivariados, ninguna de las comorbilidades estudiadas pudo ser identificada como un factor de riesgo estadísticamente significativo para el desarrollo de meningitis en esta muestra.

En lo referente a la ERCV, que incluye la Diabetes Mellitus (DM) y/o la Hipertensión Arterial (HTA), en nuestro estudio estos pacientes tenían 1,87 más probabilidades de desarrollar meningitis, coincidiendo con los resultados publicados por otros autores.

Haixia Qu et al. (2024) muestran en sus resultados que la DM por sí misma no es un factor de riesgo independiente para la neurolisteriosis pero contribuye con otras comorbilidades como neoplasias, lupus, disfunción inmune para aumentar el riesgo de la misma (33).

En un estudio prospectivo de los Países Bajos describieron que los pacientes con DM tenían un riesgo 2 veces mayor de desarrollar meningitis bacteriana, sin embargo, la proporción de pacientes con meningitis por *Listeria monocytogenes* entre diabéticos y no diabéticos fue similar (6% en pacientes con DM vs. 5% en pacientes sin DM), no encontrando diferencias significativas ($p = 0.729$) (34).

Los resultados parecen coincidir también con los encontrados por otros autores como Kiss et al. (2024), que teniendo una muestra de 28 pacientes, reportó que tanto la DM como la HTA parecían conferir cierto riesgo para el desarrollo de neurolisteriosis, pero estas asociaciones tampoco alcanzaron significación estadística (12).

Si bien en nuestro estudio se obtuvo un Odds Ratio de 0,61 para los pacientes inmunosuprimidos, la interpretación de estos valores se ve limitada. Esto se debe a la ausencia de significación estadística y a la amplitud de los intervalos de confianza, impidiendo extraer conclusiones definitivas.

Algunos estudios mostraron una asociación estadísticamente significativa con neurolisteriosis en pacientes en estado inmunosupresor. Estas diferencias podrían deberse a que la totalidad de la muestra de dicho estudio estaba inmunodeprimida (12).

Otros autores observaron que la neurolisteriosis estaba frecuentemente relacionada con otra comorbilidad, en su mayoría asociada a algún tipo de inmunosupresión (11).

En el estudio de Koopmans et al. (2023) mostraron que los pacientes inmunodeprimidos tenían un riesgo 8 veces mayor de desarrollar una infección del SNC por *Listeria monocytogenes* (14).

En nuestro estudio, la asociación entre neurolisteriosis y la presencia combinada de IRC y/o IH obtuvo un OR de 0,84. No obstante, este hallazgo no alcanzó significación estadística y, por tanto, debe interpretarse con cautela. Esta falta de significación contrasta con algunos estudios científicos que han identificado una asociación estadísticamente significativa para la IRC ($p = 0,01$), pero no para la IH (12).

En cambio, otros estudios como el de Koopmans et al. (2023), mostraron que los pacientes con enfermedad hepática crónica tenían un riesgo 5 veces superior de desarrollar una infección del SNC por *Listeria monocytogenes* comparado con otros patógenos (14).

Las diferencias observadas con respecto a otros estudios podrían deberse a que el tamaño muestral limitó la capacidad de detectar efectos significativos para estas variables individualmente consideradas en el análisis bivariado.

d. Fortalezas del estudio

A pesar de no confirmar la hipótesis principal, este trabajo aborda el estudio de un posible factor protector frente a la neurolisteriosis, un campo donde la investigación se ha centrado predominantemente en los factores de riesgo.

Se hizo el estudio sobre una enfermedad que, a pesar de tener una baja incidencia, presenta una alta morbimortalidad en la población.

Se recogieron los datos de todos los pacientes con listeriosis que fueron atendidos en el hospital desde su apertura.

e. Limitaciones del estudio

- Debido a la baja incidencia de la listeriosis, la principal limitación de este estudio fue el reducido tamaño muestral. A pesar de haber recogido los datos de los pacientes atendidos en el hospital durante 15 años desde su apertura, este tamaño muestral fue pequeño (13 casos de meningitis/39 listeriosis). Esto limitó el poder obtener resultados concluyentes sobre la hipótesis principal y dificultó la detección de asociaciones significativas para las comorbilidades analizadas.
- Los resultados se recogieron de un único hospital (Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid), lo que podría no ser representativo de la población general (validez externa).
- Dado que se trató de un estudio retrospectivo, la información de las historias clínicas fue registrada por diversos profesionales sanitarios. Al no estar protocolizada la recogida de datos para este estudio, se observó una ausencia de la información sobre el hábito tabáquico y sobre la fuente de infección que, en más de la mitad de los casos (56,4%) no fue recogida.

f. Posibles sesgos y estrategias para minimizarlos

- Sesgo de selección: Al tratarse de un estudio unicéntrico realizado en el Hospital Universitario Infanta Sofía (Madrid) existe la posibilidad de que la muestra no fuera representativa de la población general de pacientes con listeriosis. Se ha intentado minimizar mediante criterios de inclusión y exclusión basados en el diagnóstico microbiológico confirmado.

- Sesgo de información: Debido a que los datos fueron recogidos de forma retrospectiva basados en historias clínicas, algunos datos como el tiempo de exposición y el índice paquete año (IPA) fueron imprecisos e incompletos en las historias clínicas no pudiendo tener en cuenta este dato y pudiendo afectar a la precisión de los resultados solo se pudo recoger el dato de si era o no fumador. Los pacientes en los que se desconocía si eran o no fumadores se excluyeron del estudio.
- Sesgo de clasificación: Se quiso analizar si había diferencias geográficas para el desarrollo de neurolisteriosis, para ello se clasificaron a los pacientes según su lugar de residencia (rural o urbano) sin tener en cuenta el lugar donde se infectó el paciente en ese momento ya que este dato en algunas historias clínicas era impreciso o estaba ausente. Esto pudo justificar el amplio IC que se obtuvo en los resultados para esta asociación (OR: 10,3 ; IC: 1.69-62.7) proporcionando cierta incertidumbre para dicha asociación.

g. Aporte principal del estudio

A pesar de no haber podido confirmar que el tabaco fuera un factor protector frente a meningitis en pacientes con listeriosis, este trabajo aporta información sobre las características epidemiológicas, fuentes de infección, comorbilidades y clínica presentada en los pacientes con listeriosis del área norte de Madrid adscritos al Hospital Universitario Infanta Sofía desde los años 2008-2023.

Un hallazgo especialmente relevante de este estudio fue la asociación estadísticamente significativa entre residir en una zona rural y un mayor riesgo de desarrollar meningitis por *Listeria monocytogenes* en aquellos pacientes con listeriosis.

h. Implicaciones para la práctica clínica y futuras investigaciones

Dada la falta de significación estadística y al limitado tamaño muestral del estudio entre la influencia del tabaco y la neurolisteriosis, no debe descartarse a priori dicha asociación. Al tratarse de una enfermedad de baja incidencia, se aconseja realizar estudios multicéntricos con muestras considerablemente mayores, para poder establecer posibles asociaciones, tanto de riesgo como de protección, frente a meningitis por *Listeria monocytogenes*.

Dado que esta enfermedad es de transmisión alimentaria y tiene una alta morbilidad y mortalidad, en la práctica clínica es fundamental el recoger de forma exhaustiva y sistemática los datos epidemiológicos sobre la fuente de infección y el lugar de exposición. Esto permitirá una mejor vigilancia y control de la enfermedad.

Los sanitarios deberían considerar la residencia en zona rural como un factor que incrementa el riesgo de desarrollo de meningitis en pacientes diagnosticados de listeriosis, especialmente en aquellos con comorbilidades asociadas, requiriendo un seguimiento más estrecho para su diagnóstico precoz.

Para futuras investigaciones, sería importante investigar los motivos por los que las zonas rurales, de esta región, parecen tener mayor riesgo de neurolisteriosis, incluyendo análisis detallados de exposición y fuentes de infección, mejorando para ello la recogida protocolizada de datos epidemiológicos en estos pacientes.

Clínicamente, los resultados refuerzan la importancia de una alta sospecha de neurolisteriosis ante síntomas como cefalea o signos de meningitis, sobre todo, en pacientes con comorbilidades asociadas.

9. Conclusiones

De los resultados analizados en respuesta a los objetivos planteados sobre pacientes con neurolisteriosis del Hospital Universitario Infanta Sofía, se pueden deducir las siguientes conclusiones:

Respecto al objetivo principal:

- Este estudio no encontró asociación estadísticamente significativa entre el consumo de tabaco y el desarrollo de meningitis por *Listeria monocytogenes* en pacientes con listeriosis, por lo que no pudo confirmar la hipótesis de que el tabaco actúe como factor protector en esta población, habiendo, no obstante, obtenido una muestra por debajo del cálculo de tamaño muestral realizado.

Respecto a los objetivos secundarios:

1. Se observó que residir en una zona rural se asoció de manera estadísticamente significativa con un riesgo más de diez veces mayor de desarrollar meningitis en pacientes con listeriosis en comparación con residir en una zona urbana. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las fuentes de infección de listeriosis entre las áreas rurales y urbanas.
2. Se identificó que, de forma estadísticamente significativa, la presencia de cefalea y rombencefalitis fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes en el grupo de pacientes con meningitis por *Listeria*, mientras que los síntomas inespecíficos fueron significativamente más frecuentes en aquellos sin meningitis.
3. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las comorbilidades estudiadas (enfermedad de riesgo cardiovascular, insuficiencia renal/hepática, y estado inmunosupresor) y el desarrollo de meningitis por *Listeria* en la muestra analizada.

10. Bibliografía

1. Matle I, Mbatha KR, Madoroba E. A review of *Listeria monocytogenes* from meat and meat products: Epidemiology, virulence factors, antimicrobial resistance and diagnosis. Onderstepoort J Vet Res [Internet]. 9 de octubre de 2020 [citado 9 de abril de 2025];87(1). Disponible en: <http://www.ojvr.org/index.php/OJVR/article/view/1869>
2. Davis ML, Ricke SC, Donaldson JR. Establishment of *Listeria monocytogenes* in the Gastrointestinal Tract. Microorganisms. 10 de marzo de 2019;7(3):75.
3. Ravindhiran R, Sivarajan K, Sekar JN, Murugesan R, Dhandapani K. *Listeria monocytogenes* an Emerging Pathogen: a Comprehensive Overview on Listeriosis, Virulence Determinants, Detection, and Anti-Listerial Interventions. Microb Ecol. noviembre de 2023;86(4):2231-51.
4. Schlech WF. Epidemiology and Clinical Manifestations of *Listeria monocytogenes* Infection. Fischetti VA, Novick RP, Ferretti JJ, Portnoy DA, Braunstein M, Rood JI, editores. Microbiol Spectr. 31 de mayo de 2019;7(3):7.3.3.
5. Makariti IP, Grivokostopoulos NC, Skandamis PN. Effect of oxygen availability and pH on adaptive acid tolerance response of immobilized *Listeria monocytogenes* in structured growth media. Food Microbiol. octubre de 2021;99:103826.
6. C. de la Calle Cabrera. *Listeria monocytogenes*: epidemiología, clínica y tratamiento. Pediatría Integral. 2019;XXIII(8):429.e1-429.e6.
7. Beamonte Vela BN, Garcia-Carretero R, Carrasco-Fernandez B, Gil-Romero Y, Perez-Pomata MT. *Listeria monocytogenes* infections: Analysis of 41 patients. Med Clínica. julio de 2020;155(2):57-62.
8. Informe epidemiológico sobre la situación de la listeriosis en España. Año 2023. [Internet]. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III; 2023. Disponible en: https://cne.isciii.es/documents/d/cne/informe_listeria_2023_final
9. Vázquez E, de Gregorio-Vicente O, Soriano V, Álvarez-Domínguez C, Corral O, Moreno-Torres V. Increased incidence and mortality from *Listeria monocytogenes* infection in Spain. Int J Infect Dis [Internet]. 2024;145(107089). Disponible en: <https://www.ijidonline.com/action/showPdf?pii=S1201-9712%2824%2900160-7>
10. Kuang L, Lai Y, Gong Y. Analysis of listeriosis infection cases during pregnancy

among 70 131 deliveries. J Obstet Gynaecol Res. enero de 2022;48(1):66-72.

11. Cela R, Martínez M, Jesús A, Martín V. Infección de *Listeria monocytogenes* en el Sistema Nervioso Central: patogénesis celular, diagnóstico y factores de riesgo.

12. Kiss R, Marosi B, Korózs D, Petrik B, Lakatos B, Szabó G. Clinical and microbiological characteristics and follow-up of invasive *Listeria monocytogenes* infection among hospitalized patients: real-world experience of 16 years from Hungary. 2024; Disponible en: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12866-024-03478-z#citeas>

13. Fotopoulou ET, Jenkins C, Painset A, Amar C. *Listeria monocytogenes*: the silent assassin. J Med Microbiol [Internet]. 2024;73(001800). Disponible en: <https://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/jmm/73/3/jmm001800.pdf?expires=1744299502&id=id&accname=guest&checksum=6E005C141503DA5DDEF8484628C63BA1>

14. Koopmans MM, Brouwer MC, Vázquez-Boland JA. Human Listeriosis. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2023;36(1). Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10035648/>

15. Díez C, Fernández-Gómez MJ, Martín-Vallejo J. Efecto del consumo de tabaco en las enfermedades inflamatorias intestinales: metaanálisis. FarmaJournal. 25 de noviembre de 2022;7(2):19-28.

16. Lakhan SE, Kirchgessner A. Anti-inflammatory effects of nicotine in obesity and ulcerative colitis. J Transl Med. diciembre de 2011;9(1):129.

17. Kannichamy V, Antony I, Mishra V, Banerjee A, Gandhi AB, Kaleem I, et al. Transdermal Nicotine as a Treatment Option for Ulcerative Colitis: A Review. Cureus [Internet]. 22 de octubre de 2020 [citado 15 de abril de 2025]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/42364-transdermal-nicotine-as-a-treatment-option-for-ulcerative-colitis-a-review>

18. Nakajima A, Shibuya T, Sasaki T, Lu YJ, Ishikawa D, Haga K, et al. Nicotine Oral Administration Attenuates DSS-Induced Colitis Through Upregulation of Indole in the Distal Colon and Rectum in Mice. Front Med. 13 de diciembre de 2021;8:789037.

19. Kastratovic N, Markovic V, Arsenijevic A, Volarevic A, Zdravkovic N, Zdravkovic M, et al. The Effects of Combustible Cigarettes and Electronic Nicotine

Delivery Systems on Immune Cell-Driven Inflammation and Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *Nicotine Tob Res.* 1 de marzo de 2025;27(3):542-52.

20. Kabanunye MM, Adjei BN, Gyaase D, Nakua EK, Afriyie SO, Enuameh Y, et al. Risk factors associated with meningitis outbreak in the Upper West Region of Ghana: A matched case-control study. Borrow R, editor. *PLOS ONE*. 26 de agosto de 2024;19(8):e0305416.

21. Lynch WD, Hsu R. Ulcerative Colitis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 20 de abril de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459282/>

22. Drolia R, Bhunia AK. Crossing the Intestinal Barrier via Listeria Adhesion Protein and Internalin A. *Trends Microbiol.* mayo de 2019;27(5):408-25.

23. Drolia R, Tenguria S, Durkes AC, Turner JR, Bhunia AK. Listeria Adhesion Protein Induces Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction for Bacterial Translocation. *Cell Host Microbe*. abril de 2018;23(4):470-484.e7.

24. Herrador Z, Gherasim A, López-Vélez R, Benito A. Listeriosis in Spain based on hospitalisation records, 1997 to 2015: need for greater awareness. *Eurosurveillance* [Internet]. 23 de mayo de 2019 [citado 19 de abril de 2025];24(21). Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.21.1800271>

25. Fagerlund A, Idland L, Heir E, Møretrø T, Aspholm M, Lindbäck T, et al. Whole-Genome Sequencing Analysis of *Listeria monocytogenes* from Rural, Urban, and Farm Environments in Norway: Genetic Diversity, Persistence, and Relation to Clinical and Food Isolates. Dudley EG, editor. *Appl Environ Microbiol.* 22 de marzo de 2022;88(6):e02136-21.

26. Haley BJ, Sonnier J, Schukken YH, Karns JS, Van Kessel JAS. Diversity of *Listeria monocytogenes* Within a U.S. Dairy Herd, 2004–2010. *Foodborne Pathog Dis.* octubre de 2015;12(10):844-50.

27. Mughini-Gras L, Paganini JA, Guo R, Coipan CE, Friesema IHM, Van Hoek AHAM, et al. Source attribution of *Listeria monocytogenes* in the Netherlands. *Int J Food Microbiol.* enero de 2025;427:110953.

28. Gianecini RA, Cipolla L, Rocca F, Campos J, Poklepovich T, Prieto M. Caracterización molecular de aislamientos de *Listeria monocytogenes* de origen humano

y alimentario en Argentina, 2018-2023. *Rev Argent Microbiol.* julio de 2024;56(3):329-35.

29. Niu Y, Li W, Xu B, Chen W, Qi X, Zhou Y, et al. Risk factors associated with food consumption and food-handling habits for sporadic listeriosis: a case-control study in China from 2013 to 2022. *Emerg Microbes Infect.* 31 de diciembre de 2024;13(1):2307520.

30. Corral L, De Los Santos I, Quereda C, Acebrón F, Ruíz-Garbajosa P, Muriel A, et al. Non-perinatal listeriosis: Changes in frequency, clinical spectrum and prognostic factors. *Enfermedades Infecc Microbiol Clin Engl Ed.* enero de 2024;42(1):24-9.

31. 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.* mayo de 2017;17(5):510-9.

32. Brouwer MC, Coutinho JM, Van De Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess: Systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 4 de marzo de 2014;82(9):806-13.

33. Qu H, Wang Y, Diao H, Ren G, Wang Z, Shang J, et al. Clinical characteristics of 15 patients with listeria meningitis in adult. *Heliyon.* enero de 2024;10(1):e23755.

34. Van Veen KEB, Brouwer MC, Van Der Ende A, Van De Beek D. Bacterial meningitis in diabetes patients: a population-based prospective study. *Sci Rep.* 15 de noviembre de 2016;6(1):36996.

11. Anexos

a. Anexo I: Variables

Nombre de variable	Tipo de variable	Unidades/Categorías de la variable	Aclaraciones
VARIABLES PRINCIPALES			
Meningitis	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	
Fumador	Cualitativa nominal dicotómica	Fumador sí/ no	
OTRAS VARIABLES			
Cantidad de tabaco consumido	Cuantitativa continua	Índice de paq/año (nº cigarrillos al día x nº de años fumando/20)	
Tiempo de fumador	Cuantitativa discreta	Años	
Exfumador	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	
VARIABLES SOCIO-DEMOGRÁFICAS			
Edad	Cuantitativa discreta	Años	
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino/Masculino	
Residencia	Cualitativa nominal dicotómica	Rural/ Urbano (Alcobendas o San Sebastián)	Para ello se mirará el código postal

FUENTE DE INFECCIÓN			
Quesos frescos o leche no pasteurizada	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	
Pescados ahumados	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	
Carne	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	
Verduras	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	
COMORBILIDADES			
Embarazo	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/ No	
Presencia de enfermedades de riesgo cardiovascular (ERCV)	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	Diabetes (DM) y/o Hipertensión (HTA). Considerando HTA: ≥140/90 mmHg
Insuficiencia renal crónica (IRC) y/o hepática	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/ No	
Estado inmunosupresor	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/ No	VIH con CD4 <200 cel/mm ³ y/o tratamiento inmunosupresor

VARIABLES CLÍNICAS			
Inespecífico	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/ No	
Náuseas/Vómitos	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/ No	
Gastroenteritis	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/ No	
Cefalea	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/ No	
Rombencefalitis	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	
Absceso cerebral	Cualitativa nominal dicotómica	Sí/No	

b. Anexo II: Resolución positiva del CEIm

INFORME COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN 17 DE DICIEMBRE DE 2024

TITULO: El tabaco factor protector de meningitis en pacientes con listeriosis

INVESTIGADOR PRINCIPAL HUIS: Eduardo Malmierca Corral

INVESTIGADOR UEM: María García Vallejo

SERVICIO O UNIDAD: Medicina Interna

CLASIFICACIÓN: No-EPA

COMENTARIOS DEL GRUPO EVALUADOR:

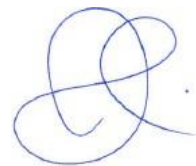
Una vez revisado el contenido del proyecto presentado por los evaluadores de la Comisión, no existen aspectos metodológicos a corregir en el protocolo presentado o que impidan su realización en nuestro centro.

CONCLUSIÓN:

El proyecto puede llevarse a cabo en el centro hospitalario.



Dr. Jorge F. Gómez Cerezo
Presidente de la Comisión de Investigación



Olga M. Reillo Sánchez
Secretaria de la Comisión de Investigación