



Universidad de Oviedo

Trabajo Fin de Grado

Grado de Enfermería

“Repercusión de la Listeriosis en gestantes”

Nombre del Autor/a

Elena Miranda Cuesta

Nombre Tutor/a

Carlos Olano Álvarez

NombreCotutor/a

Mónica Gómez Malmierca



Universidad de Oviedo
Universidá d'Oviéu
University of Oviedo

CARLOS OLANO ÁLVAREZ, Doctor en Biología por la Universidad de Oviedo.
Profesor Ayudante Doctor en el Depto. Biología funcional, Área de Microbiología,
Universidad de Oviedo.

MARÍA GÓMEZ MALMIERCA, Doctor en Biología por la Universidad de León.
Investigadora contratada adscrita al Depto. Biología Funcional, Área de
Microbiología, Universidad de Oviedo.

CERTIFICAN:

Que el Trabajo Fin de Grado presentado por D/Dña. ELENA MIRANDA CUESTA
titulado “Repercusión de la Listeriosis en gestantes”, realizado bajo la dirección de
D o Dña. Carlos Olano Álvarez, reúne a mi (o nuestro) juicio las condiciones
necesarias para ser admitido como Trabajo Fin de Grado de Enfermería-

Y para que así conste dónde convenga, firman la presente certificación en Oviedo
a 6 de abril de 2020.

Vº Bº

Vº Bº

Fdo. CARLOS OLANO ÁLVAREZ

Director/Tutor del Proyecto

Fdo. MÓNICA GÓMEZ MALMIERCA

Cotutor del Proyecto



ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. ABSTRACT	5
3. INTRODUCCIÓN	6
1. HISTORIA.....	6
2. CARACTERÍSTICAS DE LA <i>LISTERIA MONOCYTOGENES</i>	7
3. TRANSMISIÓN Y HUÉSPEDES DE LA ENFERMEDAD.....	8
4. JUSTIFICACIÓN.....	10
5. OBJETIVOS	11
6. METODOLOGÍA	11
7. DESARROLLO.....	12
1. ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN.....	12
2. EPIDEMIOLOGÍA	15
3. SINTOMATOLOGÍA	18
3.1. SINTOMATOLOGÍA EN GESTANTES	19
3.2. SINTOMATOLOGÍA EN NEONATOS	20
3.3. SINTOMATOLOGÍA EN INMUNODEPRIMIDOS.....	22
4. DIAGNÓSTICO.....	22
5. TRATAMIENTO.....	25
6. PREVENCIÓN.....	28
6.1. PREVENCIÓN EN LA INDUSTRIA ALIMENTARIA	29
6.2. MEDIDAS GENERALES DE PREVENCIÓN	30
6.3. GESTIÓN DE CASOS.....	31
8. COMENTARIOS INTERÉS PRÁCTICA CLÍNICA	32
1. BIOFILMS, UN DESAFÍO PARA LA INDUSTRIA ALIMENTARIA.....	32
2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER EMPLEANDO <i>LISTERIA MONOCYTOGENES</i>	34
9. BIBLIOGRAFÍA.....	36



1. RESUMEN

Listeria monocytogenes es una bacteria que sobrevive en condiciones adversas, facilitando así su propagación. Es responsable de causar una enfermedad denominada "Listeriosis" y se suele contraer a partir de alimentos contaminados por dicho microorganismo.

La listeriosis es una enfermedad de transmisión alimentaria en la mayoría de los casos, cuya incidencia ha aumentado en los últimos años significativamente llegando a suponer en la actualidad un gran problema para la salud pública.

Generalmente afecta a personas inmunodeprimidas como son las gestantes, ancianos o que padecen alguna enfermedad grave como cáncer o SIDA entre otras. La sintomatología es muy inespecífica y de ahí la dificultad de su diagnóstico. En las embarazadas suele ser asintomática o cursar como un proceso gripal leve. Sin embargo en el feto puede llegar a desencadenar consecuencias fatales ya que produce meningitis, sepsis e incluso la muerte.

No existe un plan de tratamiento estandarizado, pero se ha demostrado que el aplicarlo de forma precoz permite continuar la gestación sin complicaciones. El tratamiento recomendado es la administración de antibióticos como ampicilina o penicilina en combinación con gentamicina.

La prevención es de vital importancia para evitar la listeriosis y se basa principalmente en el control de los alimentos desde su extracción del medio hasta su consumo.

PALABRAS CLAVE: Listeria, Listeriosis, Gestación, Sintomatología, Tratamiento, Prevención



2. ABSTRACT

Listeria monocytogenes is a bacterium that survives in adverse conditions, thus facilitating its spread. It is responsible for causing a disease called "Listeriosis" and is usually acquired from food contaminated by this microorganism.

Listeriosis is a food-borne disease in most cases, the incidence of which has increased significantly in recent years, currently posing a major public health problem.

It generally affects immunosuppressed people such as pregnant women, the elderly or those who suffer from a serious disease such as cáncer or AIDS, among others.

The symptomatology is nonspecific, that is the reason for the difficulty of its diagnosis. In pregnant women, it is usually asymptomatic or has a mild flu-like process. However, in the fetus it can lead to fatal consequences as it produces meningitis, sepsis and even death.

There is no standardized treatment plan, but applying it early has shown that pregnancy can continue without complications. The recommended treatment is the administration of antibiotics such as ampicillin or penicillin combined with gentamicin.

Prevention is of vital importance to avoid listeriosis and is mainly based on the control of food from its extraction from the medium to its consumption.

KEY WORDS: Listeria, Listeriosis, Gestation, Symptomatology, Treatment, Prevention



3. INTRODUCCIÓN

1. HISTORIA

Joseph Lister, uno de los científicos más renombrados dentro de la microbiología, descubrió la forma de prevenir infecciones en las heridas postquirúrgicas, utilizando como antiséptico el ácido carbólico, conocido como fenol en la actualidad. Debido a que aún se mantiene la importancia de prevenir infecciones en nuestros tiempos, se le considera uno de los padres de la microbiología.^(1,2,3)

La enfermedad de la listeria, causada por el microorganismo *Listeria monocytogenes*, no siempre ha tenido el mismo nombre, ya que fueron varios los que se le otorgaron a lo largo de la historia. Finalmente, se denominó Listeria en honor a Lister por ser pionero en la prevención de las infecciones.^(1,2,13)

El primer aislamiento de la bacteria *L. monocytogenes* se realizó de una necrosis miliar de un conejo en 1911 por Humphreys, pero como las conclusiones no fueron claras, fue retomado por Murray, Webb y Swan quienes determinaron las características morfológicas de la bacteria.⁽¹⁾ Se le bautizó con el nombre de *Bacterium monocytogenes*, debido a que producía infección a los monocitos sanguíneos.^(1,6) Tras numerosos aislamientos por distintos científicos, no fue hasta el año 1957 cuando el taxónomo Heinz Seeliger, adjudicó a la bacteria el nombre de *Listeria monocytogenes*.^(2,5,12)

El primer brote de listeriosis documentado en la historia se produjo en Canadá, en el que resultaron afectados 34 recién nacidos y 7 adultos, obteniendo así una letalidad superior al 28%. Entre las personas afectadas se descubrió que todas habían ingerido coles cultivadas en un estiércol donde habían fallecido ovejas de listeriosis.^(3,12)

En 1985 tras producirse otro brote que supuso más de un centenar de infectados, el campo científico se dispuso a investigar la relación que se suponía que podría existir entre el estado de los alimentos y la listeriosis, en la cual descubrieron que la

bacteria estaba presente en el queso blanco que habían ingerido los infectados. Una vez se censuró la comercialización de dicho queso, el brote de listeriosis cesó. (3,13)

Dentro de la familia Listeria se conocen varias especies, entre las que destacamos: *L. seeligeri*, *L. welshimeri*, *L. grayi*, *L. monocytogenes*, *L. innocua*, *L. ivanovii*, siendo las tres últimas las únicas patógenas en animales y humanos. (3,7,10,13)

Listeria monocytogenes se agrupa en trece serotipos, sobresaliendo el 1/2a, el 1/2b y el 4b, siendo este último el de mayor relevancia ya que se encuentra relacionado con el 44% de los casos de listeriosis en humanos, más precisamente en gestantes. (2,3,7,11,13)

En la actualidad, las investigaciones realizadas acerca de la listeriosis han avanzado notablemente y se ha llegado a la conclusión de que esta infección es la causante de diversas encefalitis, septicemias, meningoencefalitis y abortos, teniendo la invasividad más alta en inmunodeprimidos, ancianos, gestantes y recién nacidos. (5,6)

2. CARACTERÍSTICAS DE LA *LISTERIA MONOCYTOGENES*

L. monocytogenes (Figura 1) es un cocobacilo corto que presenta de uno a cinco flagelos peritricos, Gram positivo, anaerobio facultativo, diferomorfo, sin esporas ni ramificaciones, y carece de escápula. Además posee dos complejos antigénicos: uno somático y otro ciliar. (1,2,3,8,10,13)



Figura 1. Micrografía electrónica de *Listeria monocytogenes*.

Fuente: listeriosismonocytogenes.blogspot.com



El componente mayoritario del flagelo de la bacteria es la proteína “flagelina” junto con los antígenos flagelares denominados Ag H, son codificados por el gen A cuya expresión depende de factores medioambientales, generalmente alimentos que contienen represores inhiben la expresión de dicho gen.⁽¹³⁾

Las colonias son pequeñas y lisas, con características de crecimiento muy dispares dependiendo en gran medida en las condiciones utilizadas para propagarlas, ya que se desarrollan en rangos de temperatura (-1,5°C - 45°C) y pH (4,3 - 9,1) muy amplios, con escasez de agua y en lugares con alta concentración de sal. Estas condiciones de crecimiento favorecen que la presencia del microorganismo esté ampliamente extendida, ya que su desarrollo es posible en distintos medios como en los circuitos de agua potable, alcantarillado, comida contaminada, etc. ^(2,3,7,13)

Además esta bacteria es capaz de producir biofilms sobre el acero facilitando así su supervivencia en las plantas de la industria alimentaria durante largos periodos de tiempo, hecho de gran relevancia clínica ya que aumenta la probabilidad de contaminación de los alimentos procesados.⁽³⁾

Existen diversas reacciones metabólicas o bioquímicas utilizadas para la identificación de la bacteria entre las que podemos destacar que es catalasa, rojo de metilo y Voges-Proskauer positiva y oxidasa negativa.⁽¹³⁾ No obstante aunque el conocimiento que existe en la actualidad es muy amplio, existen aún muchas incógnitas que investigar, como por ejemplo la determinación del origen de la infección o establecer los rangos que favorecen al crecimiento de la bacteria.⁽³⁾

3. TRANSMISIÓN Y HUÉSPEDES DE LA ENFERMEDAD

La listeriosis es una enfermedad ampliamente extendida, infectocontagiosa y febril. En varios escenarios podría ser considerada como una geogenosis por su presencia en el suelo, pero finalmente se ha descartado ya que su presencia se ha relacionado con la difusión de la bacteria por parte de animales salvajes infectados o portadores



de esta, justificando así su distribución por el suelo pasando por lo tanto a ser considerada como una de las zoonosis más importantes en la actualidad.^(1,8,10)

La infección de listeriosis se puede producir a partir de dos vías distintas: la vía directa y la indirecta. Dentro de la vía directa encontramos: contagio por la placenta, por el cordón umbilical, aspiración y contacto con líquido amniótico y contacto con orina materna infectada.^(1,13)

Sin embargo, en la mayoría de los casos el contagio se produce por vía indirecta, más específicamente por consumir alimentos contaminados por *L. monocytogenes*, sobre todo aquellos que no precisan ser tratados antes de ser consumidos como por ejemplo embutidos, derivados lácteos y verduras. No obstante, los seres humanos también se pueden contagiar por el contacto con animales y personas infectadas.^(1,3,5,8,9)

L. monocytogenes afecta generalmente a embarazadas, inmunodeprimidos, ancianos, neonatos... En las gestantes la sintomatología pasa desapercibida ya que se presenta como un episodio de gripe leve. Por ello es de vital importancia controlar a las gestantes infectadas ya que puede afectar al feto causándole sepsis, meningitis, meningoencefalitis, y muerte fetal entre otras. ^(3,5,8,11,13)

En la actualidad la listeriosis es considerada una de las infecciones más importantes del mundo por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ya que a parte de afectar al hombre también supone elevadas pérdidas económicas por el deterioro causado en los alimentos.⁽¹⁾

No obstante, en España no fue hasta el año 2015 cuando se declaró la listeriosis como enfermedad de declaración obligatoria (EDO) requiriendo actualmente su notificación a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) y llevando a cabo una notificación individualizada de cada caso por parte de las distintas comunidades autónomas.⁽⁹⁾



4. JUSTIFICACIÓN

El tema fundamental en el que se basa este trabajo es la repercusión de la listeriosis en gestantes.

Existen numerosos microorganismos responsables de causar enfermedades alimentarias, tanto en animales como en humanos, y en la mayoría de las ocasiones se producen por el consumo de alimentos contaminados.

Actualmente se ha avanzado mucho en la implementación de los requisitos impuestos a la industria alimentaria acerca del control del estado de los alimentos, evitando así causar infecciones en los seres vivos. No obstante, la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) tiene la función de anunciar la existencia de algún lote de alimentos infectados alertando del posible contagio de enfermedades alimentarias.

Algunos meses atrás, el Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias confirmó la existencia de un brote de listeriosis en Andalucía por consumir carne mechada contaminada por el microorganismo *Listeria monocytogenes*, afectando a más de un centenar de personas causando muerte fetal a numerosas gestantes.

Por este motivo, el objetivo de esta revisión bibliográfica es recabar información acerca de la relación existente entre la infección de la listeria con la muerte fetal en las mujeres afectadas, así como de las medidas existentes en la actualidad para disminuir la incidencia y la mortalidad de los afectados por esta enfermedad.



5. OBJETIVOS

- ⇒ Describir las características de la bacteria *Listeria monocytogenes*
- ⇒ Detallar la relación causal existente entre la Listeriosis y muerte fetal
- ⇒ Determinar cuáles son las diversas formas de subsanar la infección
- ⇒ Conceptualizar la existencia de medidas preventivas frente a la Listeriosis

6. METODOLOGÍA

Para llevar a cabo la realización de este Trabajo Fin de Grado he realizado una amplia revisión bibliográfica en la que he utilizado numerosos artículos científicos y revistas obtenidos de distintas fuentes.

Debido a que la disponibilidad de información acerca del tema analizado es muy amplia he aplicado un baremo temporal de selección de los artículos centrándome principalmente en aquellos publicados en los últimos quince años.

Las fuentes bibliográficas que he utilizado por su evidencia científica y por ser específicas en Ciencias de la Salud han sido: PubMed, Scielo, Dialnet, Google Académico y la Biblioteca virtual de la Universidad de Oviedo (BUO).

Este trabajo no está exento de la existencia de algún sesgo de selección ya que la recopilación de la información la ha realizado una única persona y no tienen la misma perspectiva sobre lo que es importante y lo que no.



7. DESARROLLO

1. ETIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN

Listeria monocytogenes está ampliamente distribuida por la naturaleza y la principal vía de transmisión de la infección es a partir de la ingesta de alimentos contaminados.^(1,3,5,7,9,13)

Es un patógeno intracelular facultativo complejo, cuya virulencia está controlada por la proteína “PrfA” que se une a un lugar específico del Ácido Desoxirribonucleico (ADN) para regular tanto la activación como la inactivación de la expresión de los genes de virulencia “PlcA, Hly, Mpl, Acta, PlcB, Inla, Nlb, Inlc y Hpt”.^(19,20)

Esta proteína actúa a nivel transcripcional, postranscripcional y postraducciona, asociándose en cada fase a un mecanismo distinto. La fase transcripcional se encarga de producir PrfA en el citosol a partir de la actuación de los promotores *prfAP1*, *prfAP2* y *plcA*, para favorecer la propagación de la bacteria hacia otras células. La siguiente fase es la regulación a nivel postranscripcional, cuya función es controlar la temperatura para que resulte posible la expresión de los genes, de ahí que sea considerado un microorganismo intracelular. La última fase es la regulación a nivel post-traducciona que está marcada por la disminución de la funcionalidad de la proteína PrfA. Es por este motivo, por lo que es necesario la intervención de los dímeros de PrfA, ya que van a unirse a la secuencia y van a hacer posible la expresión de los genes de virulencia.⁽¹⁹⁾

No obstante, existen otros mecanismos de regulación como por ejemplo el factor Sigma B, sistema VirR y el Ácido Ribonucleico antisentido (ARN). Este último se une a una proteína denominada “Hfq”, responsable de la fisiología bacteriana e interviene también en la regulación de los ARN procariontas.⁽¹⁹⁾

La penetración de la bacteria al medio intracelular se produce gracias a la actuación de unas proteínas denominadas “invasinas o internalinas A y B” que interactúan

junto con los receptores transmembrana como la proteína “E-Caderina” que favorece la entrada del microorganismo.^(2,13,15) Esta proteína es clave para las uniones intercelulares, ya que cuando existen procesos de remodelación en la vellosidad intestinal ésta permanece en la superficie del lumen, donde se encuentra la bacteria para inducir posteriormente a la fagocitosis donde interactuará la E-Caderina junto con la Internalina A.^(2,15)

Tras la ingesta del alimento se produce la fagocitosis por las células gastrointestinales, aunque también es capaz de internalizarse en células no fagocíticas evitando así su destrucción gracias a la producción de una hemolisina denominada “Listeriolisina” responsable de su virulencia e invasión, y fosfolipasas que destruyen la membrana del fagosoma, evitando así su digestión intracelular.

^(2,13,15)

Cuando atraviesa la mucosa intestinal (*Figura 2*), se disemina a la sangre y a los ganglios, más tarde migrará hacia el hígado y al bazo para dar lugar a la multiplicación en los macrófagos hepáticos.⁽¹³⁾ Es en esta fase cuando la bacteria continua su multiplicación por diversas células, aunque no se haya producido una respuesta inmunológica innata, debido a la protección que confiere a la bacteria este ciclo de la inmunidad humoral, responsable de la inmunidad mediada por las células T.

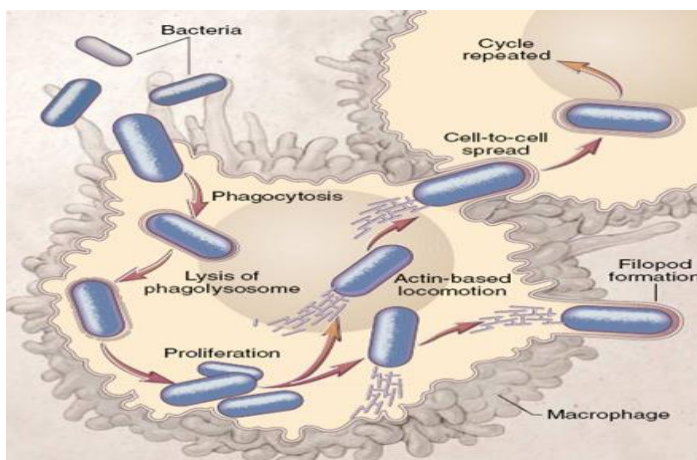


Figura 2. Fisiopatología de la infección por L.monocytogenes.

Fuente: www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Enfermeria/3994



La inmunidad celular, también denominada inmunidad adaptativa se activa una semana tras el inicio de la infección, y es la fase donde actúan los linfocitos T CD8 que reconocen y producen la lisis de las células infectadas mientras que la bacteria es atacada por los fagocitos circulantes, además de encargarse de inducir la producción de interferón (INF).^(2,13,15) Este hecho explica que, en una persona con el sistema inmunológico competente los focos de infección son eliminados mediante la respuesta inmunológica celular. Sin embargo, en personas inmunodeprimidas es el causante de la bacteriemia, ya que al disminuir la respuesta celular es imposible controlar la multiplicación del patógeno y favorece el paso de éste al torrente sanguíneo. ^(13,15)

No obstante, la listeriosis no solo afecta a personas con el sistema inmune comprometido, sino que también es capaz de causar la infección a gestantes (*Figura 3*).

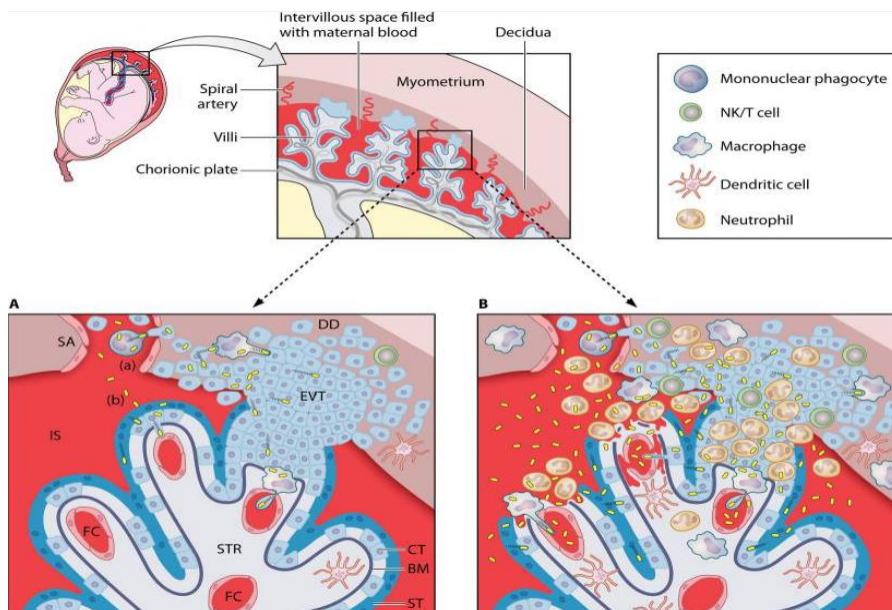


Figura 3. Infección de listeria por vía transplacental.

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5487735/figure/fig2/>

L. monocytogenes es capaz de atravesar la placenta por vía directa del sincitiotrofoblasto, por el contagio de célula a célula o bien por las bacterias de los leucocitos maternos a nivel del trofoblasto extravilloso para poder ingresar al espacio intrauterino, además de ser capaz de colonizar el hígado y el bazo de la



gestante.^(2,13,15) En el caso de que el inicio de la infección se produzca en estos dos últimos órganos, el nivel de tolerancia de la inmunidad placentaria proporciona un ambiente de permisividad para la proliferación de la bacteria y como consecuencia, favorece el crecimiento de la infección.^(13,15)

Una vez que *L. monocytogenes* haya atravesado la barrera materno-fetal puede provocar daños irreversibles al feto como puede ser un aborto espontáneo, muerte fetal intrauterina, parto prematuro o infecciones fetales diseminadas como puede ser el caso de una meningitis fetal. Aunque la infección en gestantes puede producirse en cualquier momento, la mayor frecuencia de casos se da en el último trimestre de gestación.^(13,14)

En la actualidad diversos estudios apuntan a que las internalinas A y B pueden estar relacionadas con la invasión del trofoblasto. El tiempo medio de incubación de la listeriosis es de tres semanas, aunque es muy dependiente de las características de cada paciente ya que por ejemplo en gestantes la media está de dos a cuatro semanas mientras que en no gestantes es un poco menor, de uno a catorce días.⁽¹³⁾

2. EPIDEMIOLOGÍA

Los primeros casos de Listeria en el mundo se produjeron a principios de los años cincuenta y los primeros brotes alimentarios relacionados con la enfermedad surgieron entre los años ochenta y principios de los noventa. Fue a partir de este momento cuando se promulgó la necesidad de instaurar controles microbiológicos comenzando con la creación de los primeros laboratorios destinados a tal efecto, hecho que facilitó la identificación de los alimentos responsables de las tóxiinfecciones.⁽²³⁾ La listeriosis es una de las enfermedades de transmisión alimentaria (ETA) con mayor prevalencia según la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN).

En España era una enfermedad de declaración voluntaria hasta el año 2015, cuando pasó a considerarse de declaración obligatoria (EDO) lo que supuso una mejora en la notificación de los casos (*Figura 4*), además de ser considerada una de las zoonosis cuyo número de afectados y fallecidos ha aumentado de forma significativa en los últimos años.^(3,25)

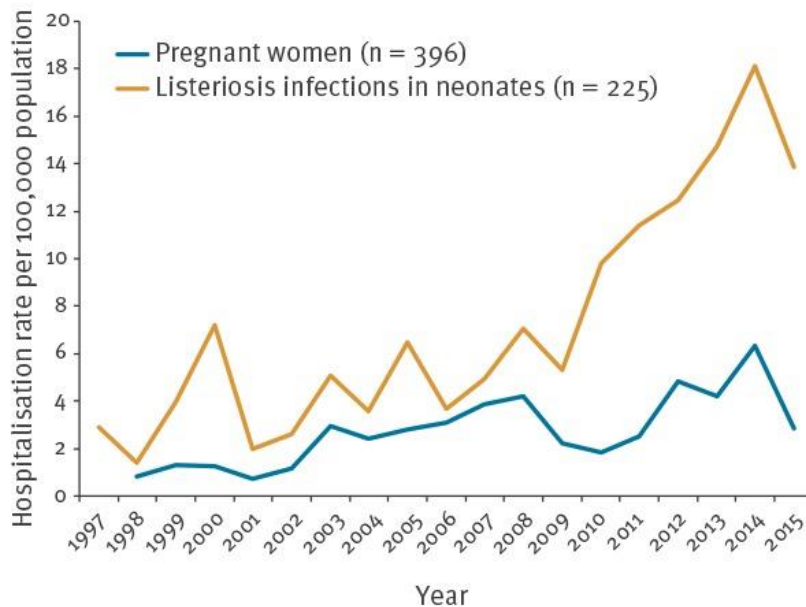


Figura 4. Hospitalización de embarazadas y neonatos por L. monocytogenes en España (1997-2015).
Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6540645/figure/f4/>

Según la Revista Europea de Vigilancia, Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades Infecciosas (Eurosurveillance) las CCAA con mayor incidencia de hospitalización por Listeria entre esos años fueron Cataluña con un ratio aproximado de 21 afectados por cada 100000 habitantes, seguida de Cantabria, País Vasco y La Rioja con un ratio medio de 17 ingresados.⁽²²⁾ Según el RENAVE entre los años 2015 y 2018 se registraron 1.369 casos (*Figura 5*). La notificación de los casos de listeria aumentó paulatinamente por la estrecha vigilancia de los casos ocurridos por parte de cada comunidad autónoma a través del Sistema para la Vigilancia de España (SiViEs).

La Autoridad Europea de Seguridad de Alimentos (EFSA) ha notificado 2.480 casos de listeriosis en el año 2017, entre los cuales 284 casos se confirmaron en España.



Un año más tarde, en el marco europeo se registraron 2.549 casos, cuya tasa predominante afectó a los ancianos.

En el año 2019, tras producirse el brote de listeriosis en España no existen datos epidemiológicos definidos ya que se encuentran aún en investigación. (24,25,28)

CCAA	2015	2016	2017	2018	Total
Andalucía	67	66	49	77	259
Aragón	6	15	7	14	42
Canarias	11	13	7	14	45
Cantabria	1	1	9	10	21
Castilla- Mancha	3	16	12	21	52
Castilla León	12	39	24	37	112
Cataluña	67	85	59	70	281
C.Valenciana	41	41	29	46	157
Extremadura	13	6	7	8	34
Madrid	19	45	51	86	201
Navarra	11	7	7	5	30
País Vasco		39	32	39	110
La Rioja	4	6	6	5	21
Ceuta	1				1
Melilla					3
Total	256	382	299	432	1369

Figura 5. Casos de listeriosis según el RENAVE entre los años 2015 y 2018. Elaboración a partir de datos del RENAVE

La distribución de la listeriosis según edad y sexo (Figura 6) se caracteriza por una similitud en el número de casos sobre todo en las edades más tempranas, tanto en hombres como en mujeres. Este hecho podría relacionarse con el contagio por vía vertical en los neonatos.

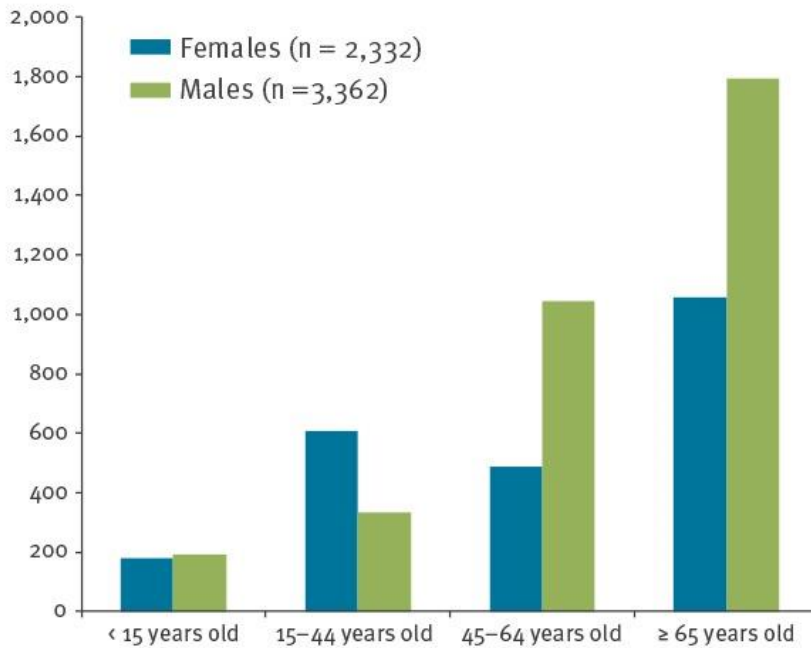


Figura 6. Número de hospitalizaciones por Listeriosis según edad y sexo.

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6540645/figure/f3/>

La incidencia en las mujeres se ve aumentada entre los 15 y 44 años por estar relacionado con la edad fértil de la mujer, llegando a alcanzar una tasa de 600 hospitalizaciones de mujeres respecto a 300 hospitalizaciones de varones.

Según aumenta la edad el número de casos de la enfermedad aumenta disparadamente, alcanzando su máximo exponente a partir de los 65 años, siendo mayor en los hombres. Este hecho podría justificarse con el envejecimiento progresivo de la población o con el padecimiento de varias patologías en personas de avanzada edad.

3. SINTOMATOLOGÍA

Generalmente la infección de listeriosis comienza tras el consumo de alimentos contaminados por *L. monocytogenes* considerando la primera vía de transmisión la digestiva, seguida de la placenta y a través del sistema nervioso central, siendo esta última responsable del 50% de la mortalidad de los casos infectados.^(10,29)



La clínica de la Listeriosis puede acontecer con diferentes marcos clínicos, desde una sintomatología más leve como puede ser un episodio gastrointestinal hasta circunstancias mucho más graves como una neumonía e incluso como una meningoencefalitis pudiendo llegar a ser mortal en un 30% de los casos. No obstante existen otras manifestaciones clínicas de la enfermedad como son endoftalmitis, artritis séptica, romboencefalitis, osteomielitis, absceso hepático y esplénico, peritonitis, colecistitis, miocarditis, pericarditis, artritis, infección pleuropulmonar y cutánea aunque raramente se manifiestan así.^(2,8,10,14,29,34,41,47)

Se han descrito manifestaciones clínicas locales en los ojos y en la piel en personas que se dedican al sector ganadero, como por ejemplo veterinarios, personal de mataderos, etc. En estos casos, no existe una invasión de la bacteria intrínseca sino que el contagio se produce por contacto directo.⁽⁸⁾

Las personas más vulnerables a padecer la enfermedad son las mujeres gestantes, ya que suponen una tercera parte de los casos notificados de la enfermedad. No obstante también puede afectar a recién nacidos, personas mayores e inmunodeprimidos.^(7,8,10,32,33,34,37,55)

3.1. SINTOMATOLOGÍA EN GESTANTES

La lactancia materna activa la inmunidad celular, dando lugar a la activación de los macrófagos que migran hacia el lugar de la infección produciendo granulomas inflamatorios, destruyendo así a la bacteria. La respuesta inmunológica mediada por los linfocitos T ha dado lugar a la relación de la listeriosis con enfermedades más graves como el SIDA e inmunosupresión.^(7,37) Generalmente la mayoría de los casos de listeriosis en embarazadas se diagnostican en el tercer trimestre de gestación debido al declive de la inmunidad celular entre la semana 26 y 30, aunque hay que tener en cuenta que la inespecificidad de la sintomatología puede conllevar al no



diagnóstico de todos los casos e incluso llegar a confundirse con un episodio pseudogripal.(3,7,8,14,30,32,33,36,45)

No obstante existen diferencias clínicas según en que etapa del embarazo se diagnostique la infección. Durante el primer y segundo trimestre de gestación, la sintomatología se presenta de forma leve y asintomática, pudiendo presentarse en la mayoría de las circunstancias como un episodio pseudogripal cursando con fiebre, escalofríos, dolores musculares y lumbalgia junto con trastornos gastrointestinales acompañados de diarrea y dolor abdominal.(2,3,14,29,30,31,36,37,41,46)

En el caso de que la infección se manifestara a través del Sistema Nervioso Central, sobre todo teniendo en cuenta que es una patología que se adquiere por vía digestiva, la gestante padecería síntomas similares a una meningitis bacteriana como son cefalea, fiebre, disminución del nivel de consciencia, rigidez nuchal e incluso convulsiones. Esta vía de contagio es de las menos frecuentes, pero los daños que pueden causar al feto son graves, ya que supone una mortalidad del 20 o 30% de los casos.(2,34,37)

En el tercer trimestre de gestación, si la bacteria se disemina al útero puede causar corioamionitis que cursa con taquicardia tanto para la gestante como para el feto, además de irritabilidad uterina, pudiendo llegar a causar un desenlace fatal para el feto, ya que al provocar la aceleración del trabajo del parto puede conducir a desencadenar en aborto. (2,3,7,8,41,45,47,55)

3.2. SINTOMATOLOGÍA EN NEONATOS

La listeriosis en neonatos se puede transferir por vía fetoplacentaria, por tracto gastrointestinal o por el paso por canal del parto. No obstante se ha relacionado que la presencia de dosis elevadas de *L.monocytogenes* en el pulmón e intestino del feto, hace sospechar que la infección se puede contraer por ingesta de líquido amniótico infectado.(7,29,31,45)

La sintomatología en neonatos se caracteriza por su mayor gravedad que la materna al igual que su mortalidad ya que oscila entre el 20% y el 60% de los casos, pudiendo llegar a tener consecuencias fatales para el feto o neonato. A los 3 o 4 días de producirse el contagio de la listeriosis en neonatos se presenta con un episodio pseudogripal, al no ser que se haya producido la invasión del SNC manteniendo una relación causal entre la afectación del sistema nervioso con la causa de una meningoencefalitis o cerebritis.⁽⁸⁾

Existen varias formas de presentación de la enfermedad de listeria en neonatos, diferenciándose en las siguientes:

- **Inicio temprano**

En esta etapa la sintomatología se manifiesta en los dos primeros días de vida, pudiendo demorarse hasta los 7 días postparto. La vía de transmisión en el inicio tardío es a través de la vía fetoplacentaria o tras la ingesta de líquido amniótico infectado. Los síntomas más característicos de esta etapa son afectaciones en la piel del neonato, además de poder causar neumonía, disnea, cianosis, meningitis, miocarditis, insuficiencia cardíaca y septicemia, ésta última presente en el 50% de los casos. En algunos neonato puede presentarse un exantema eritematoso acompañado de nódulos, denominado “granulomatosis infantiséptica (*Figura 7*)”.



Figura 7. Granulomatous infantisepsicum (Listeriosis) Fuente: https://www.reddit.com/r/Pathognomoniac/comments/2zaoxv/granulomatous_infantisepsicum_listeriosis/

Este exantema se caracteriza por su rápida diseminación afectado primordialmente al hígado, piel y placenta aunque puede llegar a afectar al cerebro, pulmones, riñón y al tracto gastrointestinal.^(7,14,30,34,45,47,48)



No obstante es de vital importancia instaurar de forma precoz una antibioterapia adecuada al neonato que padezca fiebre, ictericia y sepsis ya que por extrema gravedad que suponga el caso, reduce drásticamente la mortalidad.^(34,47)

- **Inicio tardío**

Es la forma menos común de presentación clínica, y la sintomatología de la enfermedad se manifiesta a los siete días postparto o incluso más tarde. En este caso la transmisión de la enfermedad se produce a través del canal del parto, sobre todo en las cesáreas.^(31,37,40,42,45) Se caracteriza por causar un cuadro de meningitis en el neonato, produciendo fiebre, anorexia, diarrea y letargia.⁽⁷⁾

3.3. SINTOMATOLOGÍA EN INMUNODEPRIMIDOS

En personas inmunodeprimidas entre las que se incluyen ancianos, diabéticos, personas que atraviesan un proceso oncológico o que son trasplantados, la listeriosis es una enfermedad grave que puede provocar incluso la muerte.^(8,29)

La penetración de la bacteria en las personas inmunodeprimidas se puede producir atravesando la barrera hematoencefálica o la vía fetoplacentaria, pudiendo llegar a causa septicemia, meningoencefalitis, parto prematuro o aborto.^(14,17,29,46)

4. DIAGNÓSTICO

La listeriosis en gestantes es difícil de diagnosticar ya que se presenta con una sintomatología inespecífica.⁽³⁹⁾ Ante una mínima sospecha de infección, lo primero que se comprueba es el consumo previo de alimentos sospechosos de estar contaminados con *L.monocytogenes*, sobre todo los lácteos, en inmunodeprimidos o gestantes.⁽²⁾

El método de diagnóstico más empleado es el aislamiento de la bacteria en líquidos y/o tejidos supuestamente estériles. En el caso de las gestantes las muestras más



utilizadas son del líquido cefalorraquídeo (LCR), sangre, líquido amniótico, placenta, meconio y del lavado gástrico, aunque también se pueden utilizar otros como son el líquido sinovial, pleural o pericárdico. En el caso de los recién nacidos se puede extraer a través de un hisopo ótico y sangre.^(11,17,38)

Generalmente cuando se realiza el aislamiento a partir de muestras biológicas, la bacteria es inoculada en placas Petri, utilizando como medio de cultivo el agar sangre a una temperatura de 35°C con un periodo de incubación de 16-24h. La bacteria crece en un ambiente aerobio, agrupándose en colonias puntiformes con β -hemólisis (*Figura 8*). En el caso de que se vaya a analizar una muestra sanguínea, se extrae mediante hemocultivos siendo positivos entre un 60 y 75% de los casos. A la hora de estudiar la existencia o no de portadores se extraen muestras de heces, siendo necesario un medio de enriquecimiento selectivo, para favorecer el cultivo.^(6,7,11,17)



Figura 8: Cultivo de Listeria monocytogenes en agar sangre.

Fuente:

http://fundacionio.org/img/bacteriology/cont/Listeria_monocytogenes.html

Las muestras deben enviarse al laboratorio de la forma más rápida posible o en caso contrario deberán conservarse a 4°C por un tiempo máximo de 48h, a excepción de que el análisis de las muestras vaya a sufrir mayor demora, entonces las muestras deberán congelarse a -20°C.^(7,11)

El LCR se caracteriza por ser turbio y purulento, además de presentar leucocitosis (100-10000 mcl), proteinorraquia y la glucosa suele oscilar entre límites bajos o normales.^(2,6,16,30,42) Este último dato es de gran relevancia diagnóstica, ya que si se



padece una meningitis bacteriana sin alteración de la glucosa, debemos sospechar de padecer listeriosis. No siempre el LCR debe estar alterado para el diagnóstico de una patología, ya que en el caso de la romboencefalitis el LCR presenta un aspecto normal.^(2,6,11,16)

Otro método diagnóstico utilizado es la Tinción Gram aunque no es fiable por su baja especificidad, se utiliza para sospechar de la presencia de la bacteria. No obstante, existe un dato de gran relevancia clínica, y es que en personas que padecen difteria se debe estudiar también la listeriosis por el elevado número de confusiones de la *Listeria* con difteria o estreptococo.⁽¹⁷⁾

Existen también pruebas de detección rápida para diagnosticar la presencia de la bacteria, mediante el estudio de anticuerpos monoclonales (Ac) o hibridando los ácidos nucleicos. No obstante la prueba rápida con mejores resultados es el estudio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), ya que si existe un incremento del número de leucocitos, nos haría sospechar de un diagnóstico positivo en listeriosis.^(6,17,39,42,44)

Se ha demostrado que en algunas personas afectadas por la listeriosis presentan un aumento del nivel de la albúmina además de niveles anormales del tiempo de protrombina y plaquetas, de ahí que pueda relacionarse la listeriosis con problemas renales y de coagulación.⁽⁴²⁾

A la hora de estudiar el diagnóstico en gestantes (*Figura 9*), se considera realizar la extracción de hemocultivos siempre que se tenga fiebre, y sobre todo si existen síntomas gastrointestinales y procesos gripales.^(17,39,44)

En caso de sospecha de padecer corioamnionitis se recomienda realizar una amniocentesis, sobre todo cuando existe una disminución de la respiración y del bienestar fetal. Además también se debe realizar una tinción Gram, ya que suele revelar la presencia de bacilos Grampositivos.^(17,36,39) En caso de que los hubiese, se debería instaurar tratamiento antibiótico de forma precoz y si además la PCR estuviese elevada sería motivo de ingreso para la gestante con el objetivo de

administrar antibiótico vía intravenosa.⁽⁴⁴⁾ Además de las pruebas citadas anteriormente se recomienda también la realización de las siguientes pruebas complementarias: analítica de sangre completa (hemograma, bioquímica y coagulación), ecografía del cerebro y estudio de la enzima hepática.⁽⁴⁸⁾

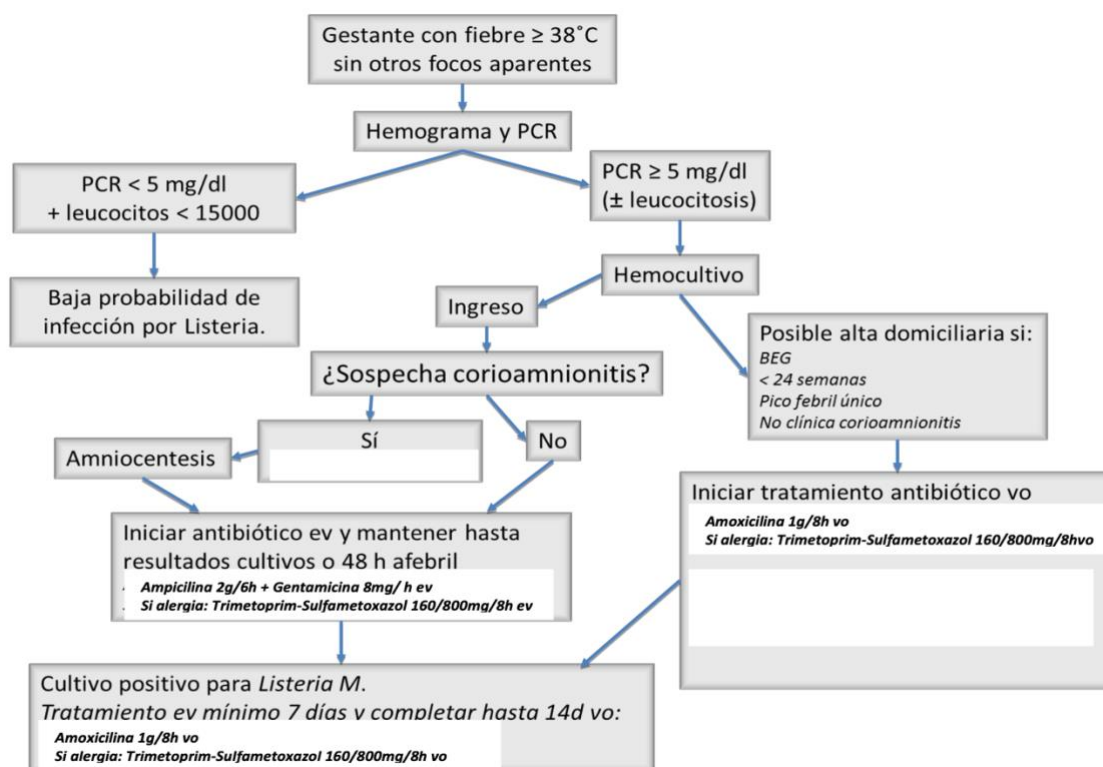


Figura 9. Algoritmo diagnóstico en gestantes con sospecha de listeriosis

Fuente: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/listeria-y-gestacion.html>

En todas las gestantes que exista una mínima sospecha o que ya hayan sido diagnosticadas de listeriosis, se recomienda la introducción de estas mujeres a un programa de vigilancia fetal.⁽⁴⁴⁾

5. TRATAMIENTO

En la actualidad no existe una predeterminada elección de un antibiótico específico ni un periodo de administración preestablecido ya que el tratamiento contra la listeriosis debe hacerse de forma individualizada.⁽²⁾ A la hora de establecer un plan de tratamiento en pacientes con sospecha de listeriosis existen varios criterios de



suma importancia que pueden ralentizar la elección de un tratamiento adecuado: (2,7,30,31,39,44)

- Los pacientes inmunodeprimidos y de los grupos de riesgo suelen presentar escenarios clínicos atípicos por la susceptibilidad a la infección.
- En los tejidos se pueden llegar a formar granulomas haciendo que se necesite mayor concentración de antibióticos para conseguir una eficaz respuesta al tratamiento.
- La mayoría de los antibióticos pueden comprometer al sistema nervioso central y al feto.
- El antibiótico debe ser capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y la placentaria.

L.monocytogenes tiene sensibilidad ante numerosos antibióticos, pero también presenta resistencia a la fosfomicina y a las cefalosporinas de tercera generación siendo estas preferentes para el tratamiento de la meningitis.(2,6,7,31,32,35)

Los fármacos de elección para el tratamiento de esta infección sobre todo para los casos de endocarditis, inmunodeprimidos e incluso infecciones del sistema nervioso central, son los que tiene acción bacteriostática, destacando la ampicilina o la penicilina, pudiendo usarse también la amoxicilina combinando uno de estos por vía endovenosa con gentamicina o amikacina por su efecto sinérgico.(2,6,7,16,17,30,31,32,34)

En aquellas personas que presenten alergia a la combinación de ampicilina o penicilina con gentamicina, se recomienda la utilización de trimetoprim-sulfametoxazol por su acción bactericida y porque alcanza buenos niveles tanto en el suero como en el LCR.(6,7,11,30,39,51)

En aquellos casos en los que el paciente tenga alergia a la penicilina se puede usar también como sustitutivos el cotrimoxazol, cloranfenicol, eritromicina, vancomicina, y linezolid.(2,11,17) Existe una contraindicación de uso del cotrimoxazol durante el primer trimestre de gestación ya que se ha relacionado con causar alteraciones en



el metabolismo del ácido fólico pudiendo llegar a afectar al desarrollo del tubo neural. También está contraindicado su uso en el último trimestre ya que puede producir una elevación del nivel de bilirrubina en la sangre del recién nacido, conociéndose con el nombre de “Kernicterus”. En aquellos casos en los que la administración del cotrimoxazol esté descartada pueden sustituirse por la toma de vancomicina o meropenem por vía parenteral.^(2,35,45)

Debido a que la reproducción de este microorganismo tiene lugar en el sistema fagocítico mononuclear y sobrevive en el interior de los macrófagos, según estudios también estaría recomendada la utilización de los antibióticos del grupo de los macrólidos y quinolonas.⁽¹⁷⁾

La duración del tratamiento recomendada es que la antibioterapia se administre durante un periodo de 2 semanas en el caso de bacteriemia y como máximo 4 semanas en las infecciones que ataquen al sistema nervioso. En el caso de los inmunodeprimidos la duración del tratamiento deberá oscilar entre 3 y 6 semanas como máximo en caso de bacteriemia, y en el caso de que exista infección del sistema nervioso deberá aplicarse el tratamiento entre 4 y 8 semanas.^(2,6,16,30,37)

Existe una excepción de la duración del tratamiento si el antibiótico utilizado sea la gentamicina ya que por riesgo en aquellas personas que padezcan daños renales y daños al oído interno debe reducirse la duración del tratamiento a tres semanas como máximo.⁽²⁾

Es muy importante la aplicación del tratamiento adecuado a la gestante infectada ya que es la forma de evitar las secuelas en el recién nacido, puesto que cuanto más temprana se produzca la afectación al neonato mayor es la probabilidad de mortalidad.^(11,31,35,51) Existe una única excepción y es que en el caso de infección por corioamnionitis está recomendada la inducción del parto antes que la aplicación de la antibioterapia.⁽³⁹⁾



6. PREVENCIÓN

La listeriosis es una enfermedad que se transmite principalmente por la ingesta de alimentos contaminados, causando una elevada tasa de mortalidad en los seres humanos. Es por este motivo por lo que supone un fuerte impacto para la salud pública, siendo necesario la aplicación de medidas reglamentarias en aras de asegurar su prevención sobre todo en las personas de mayor riesgo, en particular embarazadas, ancianos o inmunodeprimidos en su conjunto.^(9,13)

Las medidas preventivas que se han demostrado más eficaces para hacer frente a *L.monocytogenes* son las siguientes:⁽¹⁰⁾

- Aplicar medidas higiénicas en los alimentos para prevenir la contaminación con la bacteria.
- Conservar los alimentos adecuadamente.
- Educación sanitaria a las personas vulnerables de sufrir la enfermedad sobre aquellos alimentos de riesgo que deben evitar consumir.
- Perseverar las medidas higiénicas en toda la cadena de manipulación en la industria alimentaria, desde su extracción del medio ambiente hasta la llegada al punto de venta.
- Extracción de muestras de las industrias alimentarias para detectar cualquier contaminación.
- Los organismos oficiales de las Comunidades Autónomas (CCAA) deben cerciorarse de que las empresas cumplen estrictamente los protocolos establecidos.
- Invertir en la investigación para reformular los alimentos.

En la actualidad no se ha descubierto ninguna vacuna contra la listeriosis. Sin embargo, en aquellas personas que presenten un alto riesgo de padecer la enfermedad se puede administrar ampicilina o cotrimoxazol.^(43,46)



6.1. PREVENCIÓN EN LA INDUSTRIA ALIMENTARIA

Las medidas preventivas en la industria alimentaria se deben aplicar en todas las etapas desde su producción, distribución, almacenamiento transporte y venta en el comercio.

Para reducir el riesgo de listeriosis es muy importante aplicar medidas higiénicas sobre todo en la industria ganadera donde se lleva a cabo el sacrificio de los animales. Algunas recomendaciones que se deben aplicar para disminuir la presencia de la bacteria en los alimentos son las siguientes: (12,13,25)

- Utilización de métodos canalizados o acequias como método de riego.
- Instalación de métodos automatizados para la alimentación del ganado, así como el cierre de las tuberías evitando que desemboquen directamente al desagüe.
- Desinfección rigurosa de las plantas de procesado, sobre todo en la maquinaria metálica donde la bacteria se adhiere con mayor facilidad.
- Se recomienda que el suelo de las industrias esté ligeramente inclinado para evitar el acúmulo de charcos con residuos contaminados.
- Controlar la temperatura de refrigeración en el almacenamiento de las materias primas y el estado de los congeladores eliminando los acúmulos de hielo.
- Vigilancia del aire acondicionado y limpieza de las instalaciones.
- Los trabajadores de estas instalaciones deben contar con los equipos de protección individual adecuados y acudir al centro de trabajo correctamente uniformados.

6.2. MEDIDAS GENERALES DE PREVENCIÓN

La medida más eficaz es la eliminación de los alimentos de riesgo en nuestra dieta habitual. Sin embargo, si se aplican ciertas medidas de prevención los podremos llegar a consumir siempre que se tenga especial cuidado en el almacenamiento y en el trato de los alimentos previamente a su consumo.⁽³⁾

A continuación se enumeran las recomendaciones propias a tomar antes de consumir cualquier alimento de riesgo y con especial cuidado en gestantes u otras personas con mayor susceptibilidad que la población general: ^(2,10,11,30,34,39,41,46,47)

- Conservar los alimentos listos para su consumo a 4°C o menos.
- Priorizar el consumo de los alimentos que ya están preparados frente a los que no.
- Cocinar los alimentos crudos, sobre todo los de origen animal a temperaturas superiores a 60°C .
- Lavar prolijamente los alimentos de origen vegetal previamente a su consumo.
- Evitar la contaminación cruzada, separando en el frigorífico los alimentos crudos de los cocinados.
- Mantener la cocina limpia, así como realizar limpieza rutinaria a los utensilios y a los electrodomésticos.
- Leer las instrucciones de conservación y preparación de los alimentos, así como respetar la fecha de caducidad.

Respecto a la dieta más recomendable en las gestantes lo más importante es que sea equilibrada y se intente evitar en la medida de lo posible los alimentos de riesgo señalados en la siguiente tabla (*Figura 10*) para asegurar un estado nutricional adecuado tanto en la mujer como en el feto.^(2,13,3539,40,44,46)



ALIMENTOS RECOMENDADOS	EVITAR COMER
Carne cocinada	Fiambres, embutidos, carne cruda...
Lácteos pasteurizados, quesos duros...	Lácteos no pasteurizados, queso blando, helados...
Pescado cocinado a >60°C	Mariscos, sushi, ahumados...
Germinados cocinados	No germinado crudo ni poco cocido
Verdura, ensaladas, fruta caseros	Evitar los preparados
Huevo frito/cocido	Huevo crudo o poco hecho

Figura 10: Alimentos a consumir para evitar la listeriosis. Elaboración propia

6.3. GESTIÓN DE CASOS

Primeramente, si existe un caso positivo se aplicará antibioterapia (ampicilina o cotrimoxazol) y se vigilará la evolución clínica. Para evitar el aumento del número de contagios es necesario estudiar si en el mismo ámbito familiar se han consumido alimentos de riesgo mediante la realización de una encuesta alimentaria.^(43,46)

En el supuesto caso de que la situación se agravase y se produzca una epidemia se debe poner en marcha una investigación epidemiológica para averiguar la causa desencadenante de la infección además de aplicar las medidas preventivas descritas. En el caso de producirse una epidemia se recomienda el aislamiento de *L. monocytogenes* en alimentos y/o muestras clínicas para su posterior análisis en el Centro Nacional de Microbiología.^(43,46,47)

8. COMENTARIOS INTERÉS PRÁCTICA CLÍNICA

1. BIOFILMS, UN DESAFÍO PARA LA INDUSTRIA ALIMENTARIA

Una característica muy particular de *Listeria monocytogenes* es su capacidad para formar biofilms, que se asientan sobre superficies presentes en plantas de la industria alimentaria, creando resistencia a los métodos de desinfección y como consecuencia dificultan la eliminación de la bacteria. Este hecho supone un gran problema para la industria ya que favorece la contaminación cruzada de los alimentos debido a la gran adaptación de la bacteria para crecer en diversos ambientes.^(12,55,64,65,66)

Según los microbiólogos Donlan y Costerton se definen los biofilms como "comunidades microbianas caracterizadas por células adheridas a un sustrato o interfase o unas a otras, englobadas en una matriz gelatinosa de sustancias poliméricas extracelulares que ellas mismas producen y que exhiben un fenotipo alterado con respecto al crecimiento, expresión génica y producción de proteínas".⁽⁶⁴⁾ La formación de los biofilms es compleja y dinámica, además está influenciada por: capacidad de absorción a la superficie, temperatura, pH, nutrientes del medio y el tiempo de contacto.^(63,65)

Para que se pueda llevar a cabo la formación de biofilms deben producirse las siguientes etapas: ⁽¹²⁾ (*Figura 11*)

- a) Fijación reversible de las células a la superficie.
- b) Formación de una capa y producción de la matriz extracelular.
- c) Formación de microcolonias en el interior de la matriz.
- d) Adhesión de las células a la superficie de forma permanente (biofilm).
- e) Desprendimiento de las células del biofilm y migración de las células para comenzar un nuevo proceso de colonización

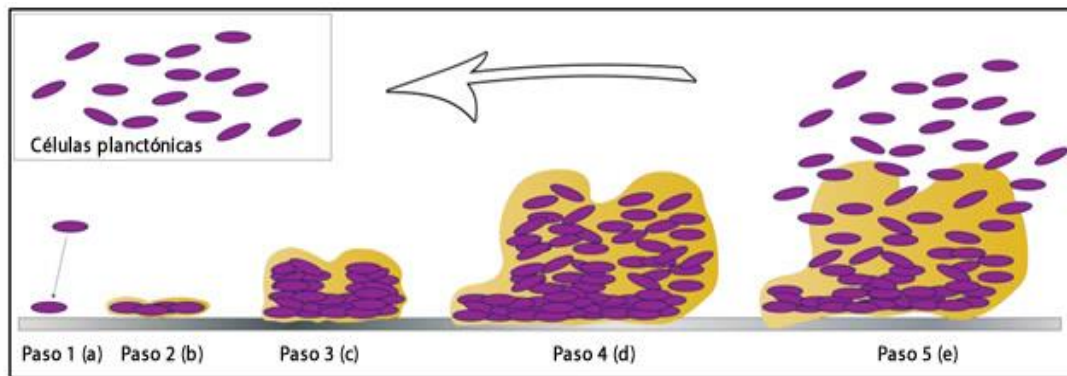


Figura 11: Formación de los biofilms de *L.monocytogenes*

Fuente: <https://higieneambiental.com/higiene-alimentaria/listeria-monocytogenes-maestra-en-persistencia-y-contaminacion-cruzada>

Para estudiar la formación de los biofilms se utilizan diversos métodos veáse el análisis mediante la microscopía o estudios en placa, ya que además de contar con un amplio marco internacional de estudio permiten la comparación directa de los resultados obtenidos en diferentes laboratorios.⁽⁶⁶⁾

Generalmente la fijación es mayor en superficies fabricadas con material de goma y/o polietileno respecto a las metálicas, ya que en estas últimas suelen usarse soluciones de cloro o yodo para su desinfección.⁽⁶¹⁾

Se han llevado a cabo varios estudios para analizar cómo reacciona la bacteria frente a distintos desinfectantes. En este caso se estudiaron dos bactericidas, el hipoclorito sódico y el cloruro de benzalconio. Ambos demostraron tener capacidad de disolver progresivamente el biofilm pero no fueron capaces de destruir las células vivas, lo que supone un gran problema ya que pueden contaminar nuevas superficies.⁽¹⁸⁾

La utilización de forma continuada de los desinfectantes ha hecho que los microorganismos asentados en los biofilms desarrollen resistencia ante situaciones de estrés ambiental e incluso protección cruzada entre unos desinfectantes y otros, llegando a contaminar a pesar de todo los alimentos durante su proceso de producción. Además no sólo se ha demostrado la resistencia de los biofilms a los



desinfectantes, sino que también desarrollan resistencia frente a los antibióticos dificultando así su acción bactericida.^(55,64,65)

Diversos estudios afirman que *L.monocytogenes* no se encuentra sola en los biofilms, sino que se encuentra junto con otros microorganismos que son residentes habituales en las plantas de la industria alimentaria. Para intentar resolver este problema es importante la aplicación de medidas estratégicas para evitar la formación de los biofilms, como por ejemplo:⁽⁶⁴⁾

- Mantener medidas higiénicas en todo momento para evitar la adhesión de los microorganismos a las superficies evitando de este modo el desarrollo de boifilms.
- Aplicar métodos desinfectantes que impidan el crecimiento de los microorganismos.
- Toma de muestras para la detección de la formación de microcolonias.

2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER EMPLEANDO *LISTERIA MONOCYTOGENES*

Numerosos estudios han concluido que *L.monocytogenes* no sólo es perjudicial para el ser humano sino que también puede llegar a ser de gran utilidad en el tratamiento de enfermedades graves, como pueden ser distintos tipos de cáncer veáse el tumor de mama y de páncreas entre otros.^(59,60)

Para ello se utilizó la bacteria como vector de expresión del antígeno Her-2/neu para una terapia inmunológica mediante vacunas, con el objetivo de ayudar al sistema inmune a reaccionar frente al antígeno (Ag) y así destruir el tumor. Todas las vacunas probadas en ratones, resultaron ser efectivas en la reducción de la proliferación de las células tumorales.⁽⁵⁹⁾

Actualmente en vez de incidir directamente sobre las células cancerosas, se ha desarrollado una nueva forma de atacar a los tumores mediante la utilización de moléculas que intervienen en la angiogénesis, como el "Antígeno de Melanoma de



Alto Peso Molecular (HMW-MAA) aplicando técnicas

inmunológicas ya que parece que tienen efecto sobre la destrucción del tumor.

No obstante el hecho de que se utilicen microorganismos vivos como vectores es un factor que no parece ser adecuado para las personas inmunodeprimidas.⁽⁶⁰⁾

Existen otros métodos en investigación que podrían resultar efectivos contra la progresión de la metástasis. Se ha descubierto que a partir de la marcación de cepas de *L. monocytogenes* con un radioisótopo, éstas son capaces de destruir las células tumorales. El renio es uno de los candidatos a ser usados tanto por sus partículas beta, eficaces en la lucha contra las células dañinas, como por tener una vida media corta, permitiendo así disminuir el daño producido en los tejidos normales. Este hecho supondría una gran relevancia clínica ya que además de destruir las células tumorales gracias al radioisótopo, las células normales destruirían las cepas marcadas con renio.^(58,67)

Hoy en día se sigue investigando sobre nuevas formas de tratamiento antitumoral a partir de la utilización de la bacteria, además queda pendiente la aplicación de estos en humanos y estudiar la posibilidad de poder tratar otros cánceres como el de cuello uterino entre otros.^(58,59)



9. BIBLIOGRAFÍA

1. Manzullo, A. Epidemiología y Epizootiología de la Listeriosis. A.N. de Medicina. 1980; 58: 383-393. Disponible en: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/29310/Documento_completo.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. Olivares, R. *Listeria monocytogenes*: bacteria antigua, desafío permanente. Medwave. 2009; 9. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Enfermeria/3994>
3. Sánchez Deza, C. Listeria en el embarazo y su prevención. Trabajo Fin de Grado. Valladolid. Universidad de Valladolid. 2018: 1-37. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/31266/TFG-M-N1337.pdf;jsessionid=A0CF4F16D88FAB69ED792C206ED30FD1?sequence=1>
4. Pons Rodríguez, L. El apellido que dio nombre a la Listeriosis. El País. [Editado 27 Ago 2019]. Disponible en: https://verne.elpais.com/verne/2019/08/26/articulo/1566832791_136583.html
5. Listeriosis. Epónimos Científicos. Universidad CEU Cardenal Herrera. Valencia; 2010. Disponible en: <https://blog.uchceu.es/eponimos-cientificos/wp-content/uploads/sites/24/2011/10/epo-LISTERIOSIS.pdf>
6. Arteaga Bonilla R, Arteaga Michel R. Listeriosis. Rev.bol.ped. 2004; 43 (1). Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752004000100013
7. Listeria y Listeriosis. SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid: Oteo J, Alós JI. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/bacteriologia/listeria.pdf>
8. García Granja PE, López J, Olmos C, Sarriá C, San Román JA. Endocarditis infecciosa por *Listeria monocytogenes*: a propósito de 4 casos. RevEspCardiol. 2016; 69 (7): 700-702. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-endocarditis-infecciosa-por-listeria-monocytogenes-articulo-S030089321630046X>
9. Informe de fin de seguimiento del brote de listeriosis. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. 2019. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/listeriosis/docs/Informe_cierre_Listeriosis_20190927.pdf
10. *Listeria monocytogenes*. ELIKA: Fundación Vasca para la Seguridad Agroalimentaria. País Vasco; 2006. Disponible en: <http://www.elika.net/datos/riesgos/Archivo21/Listeria.pdf>
11. Silva M. Agentes vivos de la enfermedad más prevalentes en Chile. 2006. Disponible en: <http://listeriamonocytogenes.blogspot.com>
12. *Listeria monocytogenes*: maestra en persistencia y contaminación cruzada. Higiene Ambiental. 2017. Disponible en: <https://higieneambiental.com/higiene-alimentaria/listeria-monocytogenes-maestra-en-persistencia-y-contaminacion-cruzada>



13. Domínguez Carmona M. Listeriosis, una zoonosis emergente de transmisión sanitaria. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 2010; 0: 181-218.
14. Vázquez boland J, Kropotou E, Scotti M. Listeria Placental Infection. *mBio*. 2017; 8 (3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5487735/>
15. Alcayaga S, Hott B. Listeria y Listeriosis: un desafío de los nuevos tiempos. *Rev Chil Salud Pública*. 2008; 12 (3): 188-195. Disponible en: <https://revistasaludpublica.uchile.cl/index.php/RCSP/article/view/2216/2094>
16. Mendoza Otero FJ, Monroy Colín VA, Carranco Dueñas JA, Mackinney Novelo F, Estudillo Jiménez GE, González Saldaña N. Meningitis bacteriana por *Listeria monocytogenes*: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Ped*. 2011; 24 (95): 118-120. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2011/eip111k.pdf>
17. Rodríguez Auad JP. Panorama de la infección por *Listeria monocytogenes*. *Rev. Chil. Infectol*. 2018; 35 (6). Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000600649
18. Listeria, biofilms y desinfectantes. *Higiene Ambiental*. 2019. Disponible en: <https://higieneambiental.com/higiene-alimentaria/listeria-biofilms-y-desinfectantes>
19. Vera A, González G, Domínguez M, Bello H. Principales factores de virulencia de *Listeria monocytogenes* y su regulación. *Rev. Chil. Infectol*. 2013; 30 (4): 407-413. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v30n4/art10.pdf>
20. Vera Leiva AF. Factores de virulencia y comportamiento frente a los agentes antibacterianos de cepas de *Listeria monocytogenes* aisladas de diferente origen. [Tesis Doctoral]. Chile. Universidad de Concepción. 2012; 8-21. Disponible en: http://repositorio.conicyt.cl/bitstream/handle/10533/180823/VERA_ALEJANDRA_1983M.pdf?sequence=1
21. Upadhyay A, Anup Kollanoor J, Roshni Amalaradjou MA, Baskaran SA, Sik Kim K, Venkitanarayanan K. Plant-derived antimicrobials reduce *Listeria monocytogenes* virulence factors in vitro, and down-regulate expression of virulence genes. *Elsevier*. 2012; 157 (1): 88-94. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016816051200222X?via%3Dihub>
22. Herrador Z, Gherasim A, López Vélez R, Benito A. Listeriosis in Spain based on hospitalisation records, 1997 to 2015: need for greater awareness. *EuroSurveill*. 2019; 24 (21). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6540645/>
23. Parrilla Valero, F. Estudio de incidencia de la Listeriosis en España. [Tesis doctoral]. Barcelona. Universidad de Barcelona. 2012; 38-42 103-107. Disponible en: <https://www.tdx.cat/handle/10803/84002#page=7>
24. Informe epidemiológico de listeriosis. CNE: Centro Nacional de Epidemiología. 2019. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/listeriosis/docs/Informe_listeriosis-RENAVE_2808209.pdf



25. Listeriosis. AECOSAN: Asociación Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. 2019. Disponible en: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/subdetalle/listeria.htm
26. Informe epidemiológico anual de la listeriosis. ECDC: Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades. 2016. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2016-listeriosis.pdf
27. Informe epidemiológico anual de la listeriosis. ECDC: Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades. 2017. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/listeriosis-annual-epidemiological-report-2017.pdf>
28. Listeria. EFSA: European Food Safety Authority. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/listeria>
29. Alonso Muñiz A. Métodos de detección y control de *Listeria monocytogenes* en la industria alimentaria. Trabajo Fin de Máster. Oviedo. Universidad de Oviedo. 2018: 24-26. Disponible en: http://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/10651/47625/3/TFM_AnaAlonsoMuñiz.pdf
30. Posfay-Barber KM, Wald ER. Listeriosis. Rev Ped. 2004; 25 (5): 151-159. Disponible en: <https://pedsinreview.aappublications.org/content/pedsinreview/25/5/151.full.pdf>
31. Larraín D, Abarzúa F, Jourdan D, Merino P, Belmar C, García P. Infecciones por *Listeria monocytogenes* en mujeres embarazadas: experiencias del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Rev. Chil. Infect. 2008; 25 (5): 336-341. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182008000500003&lng=en&tlng=en
32. Laciari A, Hasuoka R, Correa S, Miranda A, Centorbi O. Symptomatic hydrocephalus in a newborn infected with *Listeria monocytogenes*. Braz. J. Microbiol. 2000; 31 (1). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-83822000000100003&lng=en&tlng=en
33. Astursalud: Portal de Salud del Principado de Asturias. La Consejería de Salud elabora un protocolo para el manejo de la listeriosis. 2019. Disponible en: <https://www.astursalud.es/noticias/-/noticias/la-consejeria-de-salud-elabora-un-protocolo-para-el-manejo-de-la-listeriosis>
34. Nolla Salas J. Listeriosis, síntomas variables y mortalidad elevada. Adiveter: al servicio de la Seguridad Alimentaria. 2002. Disponible en: http://www.adiveter.com/ftp_public/articulo1571.pdf
35. Noriega M, Ibáñez S, González P, Yamamoto M, Astudillo J, González M et al. *Listeria monocytogenes*: Informe de un aumento de casos en mujeres embarazadas y revisión de la literatura. Rev. Chil. Infect. 2008; 25 (5): 342-349. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S071610182008000500004&script=sci_arttext



36. Sánchez C, Castillo A, Ortega C. Infección perinatal por *Listeria*, reporte de un caso. *Rev Colombiana Obstetricia y ginecología*. 2001; 52 (2): 199-202. Disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/731/820>
37. Suárez R, Idiarte L, Franchi R, Pereira L, Darrigol J, Moraes M et al. Listeriosis invasiva. Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Ped Uru*. 2017; 88 (5): 274-278. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v88n5/1688-1249-adp-88-05-00274.pdf>
38. Herrador Ortiz Z. Listeriosis en España según el registro de hospitalizaciones: un problema emergente de salud pública. [Presentación]. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. 2019. 40 diapositivas. Disponible en: https://repisalud.isciii.es/bitstream/20.500.12105/8479/1/ListeriosisEspana%20RegistroHospitalizaciones_2019.pdf
39. Protocolo: *Listeria* y gestación. *Medicina Fetal*. BCNatal: Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona. 2019. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/listeria-y-gestacion.html>
40. Gramage Córdoba Li, Asins Cubells A, Chamón Moya P, Llopis Coloma C. Caso clínico. *Listeria* y embarazo: a propósito de un caso. *Matronas Prof*. 2016; 17 (2): 1-4. Disponible en: <https://www.federacion-matronas.org/wp-content/uploads/2018/01/cc-listeria-y-embarazo.pdf>
41. Listeriosis. *MotherToBaby: Medicamentos y Más Durante el Embarazo y la Lactancia Pregunte a los Expertos*. 2018. Disponible en: <https://mothertobaby.org/es/fact-sheets/listeriosis/pdf/>
42. 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- 425. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v30n4/art11.pdf>
43. Listeriosis. Protocolo de Vigilancia Epidemiológica Listeriosis. Departamento de Salud del País Vasco. 2019. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/vigilancia_protocolos/es_def/adjuntos/Listeriosis_cast_20082019.pdf
44. Martínez Galán P, Martín Gallardo E, Velamazán Martínez D. Listeriosis y gestación: revisión de la evidencia científica actual. *Rev Matronas*. 2016; 4 (2): 36-47. Disponible en: <https://www.enfermeria21.com/revistas/matronas/articulo/89/listeriosis-y-gestacion-revision-de-la-evidencia-cientifica-actual/>
45. Granda F. *Listeria monocytogenes*: transmisión, formas y tratamientos efectivos. Elsevier. 2018. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/listeria-monocytogenes-listeriosis-transmision-tratamiento>
46. Protocolo de Vigilancia y Alerta de Listeriosis. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. 2011. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af95879ccf19_pr_listeriosis2011_2.pdf



47. Protocolo de Vigilancia de Listeriosis. Red de Vigilancia Epidemiológica de la Comunidad de Madrid. 2018. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/listeriosis_protocolo_de_vigilancia_rev_agosto_2019.pdf
48. Servicio Andaluz de Salud. Protocolo para el tratamiento antibiótico de las mujeres embarazadas asintomáticas que han consumido alimento posiblemente contaminado por *Listeria monocytogenes*. 2019. Disponible en: <https://www.colmedjaen.es/images/catarritis/2019/09/DOCUMENTOS.pdf>
49. Luo L, X Chen, Payne M, Cao X, Wang Y, Zhang J et al. Case report: whole genome sequencing based investigation of maternal-neonatal listeriosis in Sichuan, China. 2019; (1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3165547>
50. Herrero Vaca A. Alimentación segura en el embarazo. Trabajo Fin de Grado. Valladolid. Universidad de Valladolid. 2016; 10-15, 16-18. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/17710>
51. SEPEAP: Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención primaria. 2019; 23 (8). Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2019-12/listeria-monocytogenes-epidemiologia-clinica-y-tratamiento/>
52. CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. 2019. Disponible en: <https://www.cdc.gov/spanish/listeria/prevention.html#>
53. Latomansky E, Newton H. Taming the Triskelion: Bacterial Manipulation of Clathrin. 2019. Disponible en: <http://mmbr.asm.org/>
54. Lynn Bell N, Strans M, Oliver FM. Bacteriophage acquisition restores protective mutualism. 2019. Disponible en: www.microbiologyresearch.org
55. Galié S, García Gutiérrez C, Miguélez E, Villar C, Lombó F. Biofilms in the Food Industry: Health Aspects and Control Methods. *Frontiers in Microbiology*. 2018; 9 (898): 1-18. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.00898/full>
56. Kilcher S, Studer P, Muessner C, Klumpp J, Loessner J. Cross-genus rebooting of custom-made, synthetic bacteriophage genomes in L-form bacteria. *PNAS*. 2018; 115 (3): 567-572. Disponible en: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1714658115
57. Pizarro Cerdá J, Cossart P. Microbe Profile: *Listeria monocytogenes*: a paradigm among intracellular bacterial pathogens. *Microbiology*. 2019; 165 (7): 719-721. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31124782>
58. Quispe tintaya W, Chandra D, Jahangir A, Harris M, Casadevall A, Dadachova E et al. Nontoxic radioactive *Listeria* is a highly effective therapy against metastatic pancreatic cancer. *PNAS*. 2012; 110 (21): 8668-8673. Disponible en: https://pdfs.semanticscholar.org/7252/4dd57524a77439a0249822904cc3c9aac9ea.pdf?_ga=2.190033131.1501795620.1586112792-549393275.1586112792
59. Wood L, Guirnalda P, Seavey M, Paterson Y. Cancer immunotherapy using *Listeria monocytogenes* and listerial virulence factors. *Inmunol Res*. 2008; 42: 233-245. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12026-008-8087-0>



60. Paterson Y, Guirnalda P, Wood L. *Listeria and Salmonella* bacterial vectors of tumours- associated antigens for cancer immunotherapy. Elsevier. 2010; 22 (3): 183-189. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1044532310000187>
61. Schöbitz R, Ciampi L, Nahuelquin Y. *Listeria monocytogenes* un peligro latente para la industria alimentaria. Agro Sur. 2009; 37 (1): 1-8. Disponible en: <http://revistas.uach.cl/pdf/agrosur/v37n1/art01.pdf>
62. López V, Suárez M, Chico Calero I, Navas J, Martínez Suárez JV. *Listeria monocytogenes* en alimentos ¿son todos los aislamientos igual de virulentos? Rev Arg Micr. 2008; 38 (4): 224-234. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2130/213016794011.pdf>
63. Carrillo Zeledón G, Redondo Colano M, Arias Echandi ML. Capacidad de formación de biopelículas de cepas de *Listeria monocytogenes* aisladas a partir de queso tierno de origen costarricense. 2010; 60 (2). Disponible en: <https://www.alanrevista.org/ediciones/2010/2/art-10/>
64. Hernández Puga C. Simulación y control de biofilms portadores de “*Listeria monocytogenes*” en la industria alimentaria. Tesis doctoral. Madrid. Universidad de Madrid. 2016 Disponible en: <https://eprints.ucm.es/38812/1/T37648.pdf>
65. Vanegas M, Correa N, Morales A, Martínez A, Rúgeles L, Jiménez F. Resistencia a antibióticos de bacterias aisladas de biopelículas en una planta de alimentos. Rev. MVZ. Cor. 2009; 14 (2). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-02682009000200003
66. Navia Paola D, Samuel Villada H, Andrés Mosquera. Las biopelículas en la industria de alimentos. Rev. Bio. Agro. 2010; 8(2). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-35612010000200015
67. Quispe Tintaya W, Chandra D, Jahangir A, Harris M, Casadevall A, Dadachova E et al. Nontoxic radioactive *Listeria* is a highly effective therapy against metastatic pancreatic cancer. PNAS. 2013; 110 (21). Disponible en: <https://www.pnas.org/content/110/21/8668>