



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**SECRETARÍA DE SALUD**

HOSPITAL DE LA MUJER

**“BÚSQUEDA DE LISTERIA MONOCYTOGENES EN RESTOS OVULO  
PLACENTARIOS DE ABORTOS ESPONTANEOS DURANTE EL  
PRIMER TRIMESTRE DE GESTACION”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

**JOSÉ ANTONIO BADA CARBAJAL**

**ASESORES:**

DR ERICK GARCIA MORALES

DR NILSON AGUSTIN CONTRERAS CARRETO

DR. OSCAR RODOLFO RODAS SUAREZ

MÉXICO, D.F.

MARZO 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DRA. MARIA DE LOURDES MARTÍNEZ ZÚÑIGA**  
DIRECTORA

---

**DRA. DENISSE ARIADNA ORTEGA GARCIA**  
JEFA DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

---

**DR. ESTEBAN GARCÍA RODRÍGUEZ**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

---

**DR. ERICK GARCIA MORALES**  
ASESOR

---

**DR. NILSON AGUSTIN CONTRERAS CARRETO**  
ASESOR

## **Dedicatoria**

A mi padre Juan José por estar a mi lado siempre.

A mis hermanas Lila y Joana por creer en mí.

A mi esposa Nancy por ser mi compañera en esta travesía.

A mi madre Josefina quien a su partida dejó en mí el amor por esta profesión, por esos valores que me enseñaste, los que hoy dictan la forma de conducirme por la vida con la frente en alto.

## INDICE

<b>Capítulo</b>	<b>Página</b>
<b>I. Introducción</b>	5
<b>II. Justificación</b>	26
<b>III. Hipótesis</b>	27
<b>IV. Objetivos</b>	28
4.1 Objetivo general	
4.2 Objetivos específicos	
<b>V. Material y métodos</b>	29
<b>VI. Resultados</b>	34
<b>VII. Discusión</b>	36
<b>VIII. Conclusión</b>	40
<b>Bibliografía</b>	41

## **ABSTRACT.**

*Listeria monocytogenes* is an opportunistic organism at the highest risk groups in descending order of risk includes transplant patients, HIV patients, newborns, pregnant women, infants, adults, seniors and people with cancer. Listeriosis is a rare disease among the general population, the incidence is estimated at approximately 0.5-1 cases / million inhabitants / year, while in pregnant women is higher as it is estimated at approximately 12 / 100,000 inhabitants. As should warn pregnant women of their existence and possible routes of transmission. No specific clinical features in either the mother or the newborn. The clinician should raise suspicions against the history of prematurity, spontaneous abortion and stillbirth. It is necessary to think of it before a pregnant woman with fever and preterm labor.

During pregnancy, cellular immunity is low due to increased progesterone, so that pregnant women are particularly susceptible to intracellular microorganisms such as *Listeria*. Vertical transmission is common as *L. monocytogenes* tropism shown by the uterus and placenta.

Importantly, listeriosis is often diagnosed during pregnancy, because it is difficult for technical diagnostic microbiology, and also because of the histologic changes in the placenta, as they are similar to other diseases, making it difficult for therefore, a definitive assessment of the importance of listeriosis during pregnancy. Some hospitals have indicated a sepsis vertical incidence of 0.99 per thousand live births, attributing to *Listeria* 7.1% of all however, consider that listeriosis is not a notifiable disease in many countries, including Mexico, so the actual incidence may be higher than reported.

A transplacental fetal infection may result in abortion, as stated in premature birth, or a newborn infected. Larciar et al. Doyle and Schwab and Edelweiss agree that most cases of intrauterine infection are a result of transplacental diffusion after bacteremia in pregnant women and less frequently due to contamination of genital tract bottom of pregnant women colonized by *L.*

monocytogenes, vagina and cervix are also potential sites carrier of this microorganism. Most commonly, the infection during passage of the fetus through the birth canal can lead to nosocomial transmission in the nursery.

## RESUMEN

*Listeria monocytogenes* es un microorganismo oportunista por lo que los grupos de mayor riesgo en orden descendente de riesgo comprende pacientes transplantados, pacientes con VIH, recién nacidos, mujeres embarazadas, neonatos, adultos de la tercera edad y enfermos de cáncer. La listeriosis es una enfermedad poco común entre la población en general, la incidencia se estima en aproximadamente de 0,5-1 casos/millón habitantes/año, mientras que en gestantes es mayor ya que se estima en aproximadamente 12/100.000 habitantes. Por lo que se debería advertir a las gestantes de su existencia y sus posibles vías de transmisión. No presenta manifestaciones clínicas específicas ni en la madre ni en el recién nacido.

Durante el embarazo la inmunidad celular es baja debido a la mayor progesterona, por lo que las mujeres embarazadas son particularmente susceptibles a microorganismos intracelulares, como *Listeria*. La transmisión vertical es común ya que *L. monocytogenes* muestra tropismo por el útero y la placenta. Sobre todo, la listeriosis a menudo no se diagnostica durante el embarazo, debido a que es difícil el diagnóstico técnico de microbiología, y también a causa de los cambios histológicos en la placenta, que son similares a los de otras enfermedades, lo que dificulta que por lo tanto, una evaluación definitiva de la importancia de la listeriosis durante el embarazo. Algunos hospitales han indicado una sepsis incidencia vertical de 0,99 por mil nacidos vivos, se atribuye a la *Listeria* el 7.1% de todos, sin embargo; considera que listeriosis no es una enfermedad de declaración médica obligatoria en muchos países, incluso México, por tanto el frecuencia actual puede ser más alto que lo reportado.

# I. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Generalidades

*Listeria monocytogenes* es un bacilo gram positivo que puede originar, en ciertas condiciones, la enfermedad denominada listeriosis. Debido a la disminución de la inmunidad celular, las gestantes forman parte de la población de riesgo y tienen 18 veces más probabilidad de desarrollar una listeriosis tras el consumo de productos contaminados respecto de una persona sana no gestante.

La inmunosupresión local de la interfase materno-fetal de la placenta facilita infección intrauterina tras una bacteriemia materna asociada, lo que desencadena una septicemia fetal, excreción del agente bacteriano por la orina fetal al líquido amniótico, deglución de este líquido amniótico infectado y compromiso respiratorio y digestivo fetal. Este mecanismo explica la modalidad temprana de listeriosis neonatal. Esta enfermedad puede producir unas lesiones de aspecto granulomatoso llamadas “listeriomas”, que se pueden encontrar en todos los parénquimas comprometidos e incluso producir microabscesos placentarios que, al provocar una disminución del flujo uteroplacentario, pueden desencadenar la muerte fetal.

La listeriosis asociada a gestación se puede manifestar en cualquier etapa, aunque es más frecuente en el tercer trimestre. Esto puede deberse a que no se toman habitualmente cultivos vaginales en el caso de abortos tempranos. Dos tercios de las gestantes afectadas de listeriosis manifiestan un cuadro leve o subclínico seudogripal, que se caracteriza por fiebre, cefalea, odinofagia, mialgias, malestar general, dorsalgia, náuseas y vómitos. Pueden asociarse a infecciones urinarias y a leucorreas persistentes.

Una bacteriemia sin foco evidente es la presentación clínica más frecuente y durante el embarazo, una propagación transplacentaria puede producir infección intrauterina, desencadenando una corioamnionitis, parto prematuro, aborto espontáneo, muerte fetal o infección precoz del neonato.

## **1.1. Descripción del género *Listeria***

### **1.1.1. Microbiología del género *Listeria***

*Listeria* es un bacilo Gram positivo de 0.4 a 0.5  $\mu\text{m}$  de diámetro, catalasa positivos, oxidasa negativos, rojo de metilo y Voges- Proskauer positivos, hidrolizan la esculina, móviles de 20 a 25°C por flagelos peritricos, pero no móviles a 37°C, anaerobio facultativo que puede estar solo o formando cadenas, no produce cápsula ni esporas; aun así se encuentra adaptado a vivir tanto en el suelo como en el citosol de una célula eucariota. Toleran condiciones de acidez y alcalinidad (pH entre 6-9) teniendo un crecimiento óptimo en pH neutro o ligeramente alcalino; es por ello, que se encuentra extensamente difundido en la naturaleza.

Fue descrito por primera vez en 1926 por Murray et al. Denominándola *Bacterium monocytogenes*, debido a la monocitosis observada en conejos. Pirie decide en 1949 llamarle *Listeria monocytogenes*. Fue reconocido como causante de listeriosis humana en 1929 por Nyfeldt y Gill, quienes realizaron los primeros registros del aislamiento de este bacilo en muestras de animales y humanos. Fue a partir de esta fecha que diversos brotes empezaron a registrarse no solo en personas que estaban infectadas con animales infectados sino también en personas inmunocomprometidas, resultado del desarrollo de poderosos inmunosupresivos como corticoesteroides y la quimioterapia (Schlech, 2000).

**Tabla 1. Límites de supervivencia y multiplicación para *Listeria monocytogenes*.**

Parámetro	Mínimo	Máximo	Óptimo	Sobrevive pero no crece
Temperatura(°C)	-1.5-+3	45	30-37	-18
pH	4.2-4.3	9.4-9.5	7	3.3-4.2
NaCl (%)	<0.5	12-16	N/A	≥20
Aw	0.9-0.93	>0.99	0.97	<0.90

### **Características de *Listeria monocytogenes***

Es un bacilo intracelular facultativo, oportunista y hemolítico, capaz de producir ácido sin gas a partir de L- rhamnosa y - D-manosa, pero no de D - Xilosa ni D-manitol.

Crece a temperaturas relativamente bajas desde -0.4 a 10°C y con límites superiores de hasta 50°C. Al observarlo al microscopio, en cultivos jóvenes presenta un movimiento de deslizamiento muy particular a temperatura ambiente, semejante a un espiral, parecido a las corinebacterias o a los diplococos Gram positivos, mientras que en cultivos viejos se pueden apreciar estructuras filamentosas largas que miden de 6-20 m de longitud, presentando una tinción irregular.

**Tabla 2. Comparación entre *L. monocytogenes* y algunas otras especies representativas del género *Listeria*.**

Prueba	<i>L. monocytogenes</i>	<i>L. innocua</i>	<i>L. ivanovii</i>	<i>L. seeligeri</i>	<i>L. weishimeri</i>	<i>L. grayi</i>
Catalasa	+	+	+	+	+	+
Movilidad a 25° C	+	-	-	-	-	-
B-hemólisis	+	+	-	-	+	-
Rojo de Metilo	+	+	+	+	+	+
Voges Proskauer	+	+	+	+	+	+
D- glucosa	+	+	+	+	+	+
D- manosa	+	+	-	-	+	+
D- manitol	-	-	-	-	-	+
D- xilosa	-	+	-	+	+	-
L- ramnosa	+	-	V	V	-	-
Hidrolisis de esculina	+	+	+	+	+	+
Hidrólisis de hipurato	+	+	+	+	-	-
CAMP/ <i>S. aureus</i>	+	-	-	+	-	-

V=

variable

Tomado de Rodas O. 2009

### 1.2.2 Estructura antigénica

En el género *Listeria* se incluyen 8 especies entre las que se encuentran *Listeria monocytogenes* reconocido como patógeno del hombre, *L. ivanovii* patógeno para bovinos y rumiantes pequeños, *L. seeligeri*, *L. grayi*, *L.*

*innocua*, *L. welshimeri*, *L. marthii* y *L. rocourtiae*, estas últimas no se han encontrado con potencial patógeno.

En base a su antígeno somático (O) y flagelar (H) las cepas de *Listeria monocytogenes* pueden clasificarse en 13 serotipos (1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a,3b, 3c, 4a, 4ab,4b,4c,4d, 4e, 7), sin embargo 1/2a, 1/2b y 4b son los serotipos asociados a la mayoría de los casos de listeriosis humana (más del 98%) [Vera Alejandra, González Gerardo, Domínguez Mariana, Bello Helia. 2013].

*Listeria monocytogenes* se caracteriza por tener una alta heterogeneidad en la virulencia, lo cual se ha identificado tanto en estudios *in vivo* como *in vitro*. Gran parte de las cepas son naturalmente virulentas y capaces de producir alta mortalidad; en cambio existen otras que son avirulentas e incapaces de establecer una infección dentro del hospedero. Estas diferencias pueden deberse a polimorfismos en las secuencias nucleotídicas de estos genes.

En la actualidad el número de casos de Listeriosis ha aumentado considerablemente y se estima que la frecuencia en los países desarrollados se encuentra en un intervalo de 2 a 15 casos por millón de habitantes [Wagner M, McLauchlin J, 2008]. *Listeria monocytogenes* es un microorganismo oportunista por lo que los grupos de mayor riesgo en orden descendente de riesgo comprende pacientes transplantados, pacientes con VIH, recién nacidos, mujeres embarazadas, neonatos, adultos de la tercera edad y enfermos de cáncer.

### **1.3 Hábitat**

Se encuentra como contaminante de alimentos y esto se debe a que está ampliamente distribuida en el ambiente, tierra, agua, vegetación, ensilados, heces fecales de personas y animales, pudiendo convertirse en endémico

de plantas de procesamiento de alimentos. Así como por la capacidad del microorganismo para sobrevivir en condiciones adversas.

Además, se ha descrito que al menos 42 diferentes especies de mamíferos y 17 especies de aves (Seeliger y Jones, 1992) así como del 2-6% de la población sana (Rocourt, 1996) son portadores asintomáticos de este microorganismo.

*Listeria* puede crecer como célula planctónica o como biofilm. Puede adherirse a las superficies y crecer formando colonias protegidas por una capa formada por polisacáridos extracelulares denominada biofilm. De este modo es más resistente a los agentes químicos y físicos y puede sobrevivir por largos periodos con aportes mínimos de nutrientes. La localización de estas colonias protegidas por biofilm en áreas de difícil visibilidad y acceso para su limpieza hace que *Listeria monocytogenes* pueda sobrevivir como foco continuo de contaminación de alimentos [Fundación Vasca para la Seguridad Agroalimentaria. 2006].

La infección se adquiere principalmente por ingesta de alimentos contaminados, convirtiéndose en un problema para la industria alimentaria. Esto se ve aumentado debido al incremento en el uso de alimentos que no necesiten procesar para su consumo y prolongados tiempos de refrigeración.

Los alimentos potencialmente contaminados con *Listeria sp.* y que por ende deben consumirse con la mayor higiene y cuidado por los grupos con mayor predisposición de adquirir listeriosis son:

- Carnes de rumiantes y aves.
- Leche y derivados lácteos.
- Pescado fresco, congelado y ahumado.
- Frutas y verduras.
- Huevos y ovoderivados.

- Alimentos listos para consumo.

La transmisión de la enfermedad puede ser:

- Vertical (madre-hijo).
- Alimentaria (99% de los casos).
- Zoonótico (contacto con animales enfermos).
- Nosocomial (adquisición hospitalaria).

#### **1.4 Patogénesis**

La patogenia en la infección por *Listeria monocytogenes* es poco conocida, solo se cuenta con las observaciones hechas en animales de experimentación. Se ha dicho que es a través de los alimentos la principal ruta de transmisión de la bacteria; es entonces, el tracto gastrointestinal el primer sitio de entrada de *Listeria monocytogenes* al huésped [Vázquez-Boland J, Kuhn M, Berche P, Chakraborty T, Domínguez-Bernal G, Goebel W, et al.2001]. Siendo esta capaz de atravesar las barreras fisiológicas en los seres humanos:

- Intestinal.
- Hemato-encefálica.
- Placentaria.

*L. monocytogenes* es un patógeno intracelular capaz de multiplicarse en varios tipos de células (fagocíticas y no fagocíticas). Además, tiene la habilidad de atravesar la barrera intestinal, placentaria y hematoencefálica durante su infección.

Se presume que el curso clínico de la infección comienza alrededor de 20 horas después de haber ingerido el alimento contaminado (Riedo et al, 1994). Al cruzar la barrera intestinal, *Listeria* se absorbe desde el lumen

intestinal atravesando las células epiteliales y comienza su multiplicación en las células fagocíticas adyacentes a las placas de Peyer para posteriormente trasladarse mediante la vía linfática y circulación sanguínea al hígado y bazo, los cuales constituyen un órgano blanco primarios de la infección, ahí pueden replicarse en el interior de los macrófagos o células epiteliales posteriormente se desarrolla una fase hepática con la aparición de granulomas.

Si la replicación de *Listeria monocytogenes* no es controlada por una efectiva respuesta inmune innata ya sea porque el individuo se encuentra inmunodeprimido a algún efecto patológico o fisiológico e incluso en el embarazo, el organismo puede verse incapacitado la bacteria escapa y continua replicándose. La sobrevivencia del huésped depende del desarrollo de una respuesta inmune adaptativa efectiva, de lo contrario, *Listeria* puede ingresar nuevamente al torrente sanguíneo y alcanzar el cerebro o placenta, causando infecciones sistémicas potencialmente letales [Camejo A, Carvalho F, Reis O, Leithao E, Sousa S, Cabanes D. 2011]. La capacidad de *L. monocytogenes* para replicarse en el citosol de las células infectadas y diseminarse de célula a célula le permite evitar la respuesta inmune humoral [Pamer E. G. 2004].

Aunque también, se ha sugerido que la invasión del SNC puede producirse directamente a partir de lesiones en la mucosa bucal, desde donde el microorganismo puede acceder a las terminaciones de los nervios trigémino o facial, ascendiendo hasta alcanzar el tronco del encéfalo (Blanco y Aranaz. 2004).

## 1.5 Patogenicidad y virulencia

### Ciclo intracelular de *Listeria monocytogenes*

El proceso de infección comprende varias etapas:

- Asociación.
- Adhesión a la célula huésped.
- Invasión a la célula huésped.
- Escape de la vacuola.
- Multiplicación intracelular.
- Proliferación extracelular.

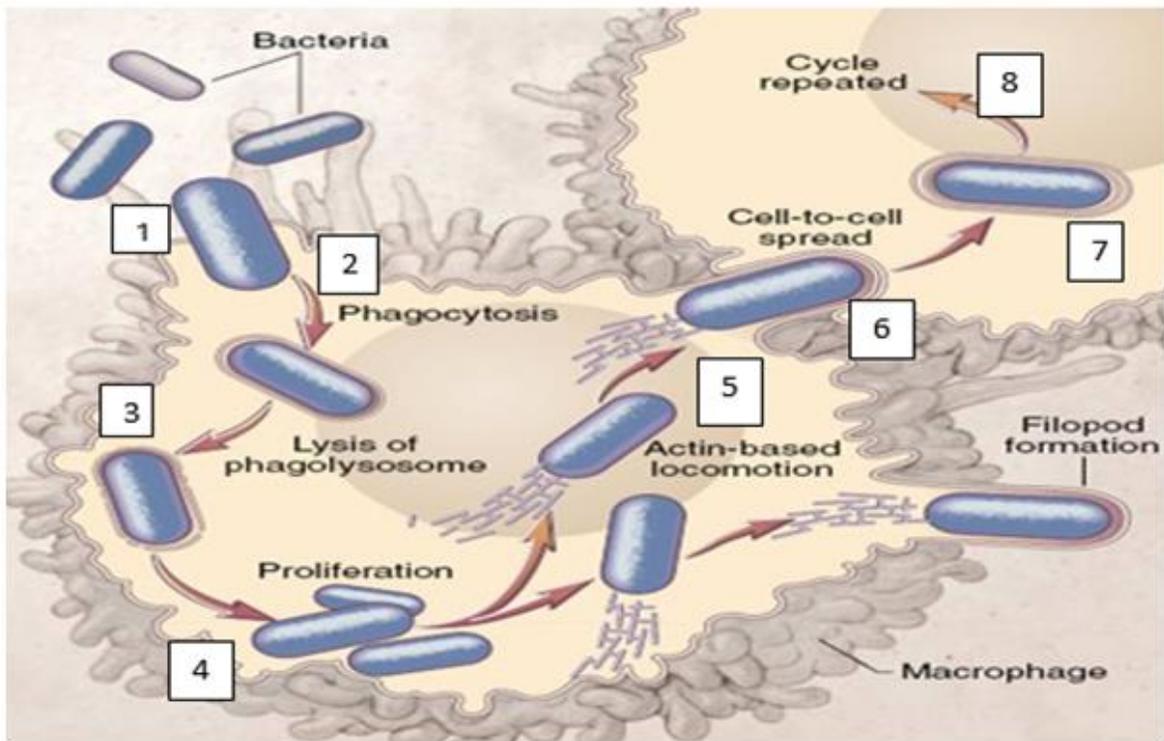


Fig. 1. Ciclo intracelular de *Listeria monocytogenes*.

1. Entrada en la célula hospedera. 2. Sobrevivencia dentro de la vacuola fagocítica. 3. Disrupción de las membranas del fagosoma y escape al citosol. 4. Replicación en el citosol. 5. Movimiento a través de la polimerización de actina. 6. Propagación célula-célula. 7. Sobrevivencia en fagosomas secundarios. 8. Escape del fagosoma secundario y reinicio del ciclo (Esquema adaptado de Vera Alejandra, González Gerardo, Domínguez Mariana, Bello Helja. 2013).

### 1.5.1.1 Asociación

Es un periodo inespecífico para la localización de la bacteria sobre una superficie; puede preceder a la adhesión específica o a la invasión. Las bacterias pueden mantener su posición a lo largo de la superficie de la mucosa por este mecanismo a pesar de la presencia de moco o exudado al establecer un pequeño número de enlaces no covalentes entre la superficie de la bacteria y por quimiotaxis. El mecanismo de quimiotaxis requiere que la bacteria exprese flagelos y el arreglo necesario de receptores en la célula huésped. Este mecanismo capacita a la bacteria para explotar regiones de la mucosa con sustratos óptimos disponibles y también para penetrar la capa mucosa y aumentar el contacto con receptores sobre la superficie de células epiteliales (Rodas O. 2009).

### 1.5.1.2 Adhesión

Es una etapa fundamental en la patogenicidad de *L. monocytogenes*. Se ha descrito la participación de varios factores que permiten establecer un contacto íntimo con las células del huésped, destacando las proteínas Lap, Ami, FbpA, LapB e InlJ. Lap es una adhesina que esta presente en todas las especies de *Listeria* spp. con excepción de *Listeria grayi*, Ami, amidasa autocatalítica, FbpA, proteína de superficie homóloga a las proteínas atípicas de unión a fibronectina y función de chaperona para los factores de virulencia InlB y LLO [Camejo A. , Carvalho F, Reis O, Leithao E, Sousa S, Cabanes D. 2011, Dramsi S, Bourdichon F, Cabanes D, Lecuit M, Fsihi H, Cossart P. 2004] estabiliza o permite la acción correcta de ellos [Dramsi S, Bourdichon F, Cabanes D, Lecuit M, Fsihi H, Cossart P. 2004].

LapB, proteína necesaria para la adhesión y el ingreso en líneas celulares de mamífero y ausente en especies no patógenas de *Listeria* [Camejo A, Carvalho F, Reis O, Leithao E, Sousa S, Cabanes D. 2011, Reis O, Sousa S, Camejo A, Villiers V, Gouin E, Cossart P. 2010]. La proteína InlJ, internalina cuya expresión es inducida in vivo y actúa como una adhesina

que se encuentra unida covalentemente al peptidoglicano; esta unión se realiza mediante la enzima sortasa A (SrtA) [Sabet C, Lecuit M, Cabanes D, Cossart P, Bierne H, 2005].

También participan enzimas adicionales como la proteína DtlA, la cual añade residuos de D-alanina a los ácidos lipoteicoicos, proceso que contribuye a la adhesión y virulencia de *L. monocytogenes*, la proteína CtaP, la cual está asociada al transporte de cisteína, resistencia a ácidos, integridad de la membrana celular y con la adhesión al hospedador y las proteínas ActA, InIF y RecA que participan en el proceso de adhesión bajo condiciones específicas en el huésped [Camejo A. , Carvalho F, Reis O, Leithao E, Sousa S, Cabanes D. 2011].

### **1.5.1.3 Invasión celular**

Las dos principales proteínas de invasión de *L. monocytogenes* son InIA y InIB, codificadas por los genes *inIA* *einIB*, respectivamente. Estas proteínas son miembros de una supe familia de proteínas denominadas internalinas (InI), reconocidas por poseer en su extremo N-terminal una región LRR (*leucine rich repeat*) y en su extremo C-terminal una secuencia conservada LPXTG (Leu-Pro-X-Thr-Gly), en el genoma de *L. monocytogenes* se han detectado 41 genes que codifican para proteínas de este tipo [Bonazi M, Lecuit M, Cossart P, 2009].

Actualmente, las InI se clasifican en tres grupos, de acuerdo a la estructura de superficie de *L. monocytogenes* con la que se relaciona su extremo C-terminal. Así, InIA se une en forma covalente al peptidoglicano; en cambio InIB se une mediante una interacción electrostática a moléculas de ácidos lipoteicoicos [Jonquieres R, Bierne H, Fiedler F, Gounon P, Coussart P, 1999] permitiendo la adherencia de las bacterias a la célula eucariota y por ende la invasión. Estas proteínas se unen a proteínas de la superficie de la célula hospedera, InIA se une al receptor E-cadherina, glicoproteína

transmembranal localizada en la superficie basolateral de varios tipos de células, incluyendo el enterocito. Por lo tanto, la interacción InIA/E-cadherina es crítica para la invasión del epitelio intestinal y activa una compleja vía de señalización que conduce a la reorganización del citoesqueleto. Por su parte, para InIB se han reconocido varias moléculas como potenciales receptores; entre ellas destaca el receptor para el factor de crecimiento de hepatocito (receptor Met) [Shen Y, Naujokas M, Park M, Ireton K, 2000]. Met es un receptor transmembranal con un dominio intracelular con acción tirosina cinasa y, por lo tanto, la interacción InIB/ Met produce una fosforilación transitoria de Met [Camejo A. , Carvalho F, Reis O, Leithao E, Sousa S, Cabanes D. 2011]. El receptor Met es expresado ubicuamente, permitiendo que *L. monocytogenes* se internalice en una gran variedad de células. Por lo tanto, este microorganismo puede invadir diferentes hospederos eucariotas, pero la eficiencia de la infección depende de la especie. Se ha determinado que la interacción InIA/E-cadherina e InIE/Met son especie-específica; así un residuo de prolina en posición 16 en E-cadherina de humanos y cobayo es esencial para la interacción con InIA; en cambio, un residuo de ácido glutámico en la misma posición como es el caso de E-cadherina de ratón o rata, impide este reconocimiento [Lecuit M, Vandormael-Pournin S, Lefort J, Huerre M, Gounon P, Dupuy C, 2001]. Por otra parte, InIB interactúa con el receptor Met de humano y ratón pero no reconoce el de cobayo o conejo [Khelef N, Lecuit, Bierne H, Cossart P, 2006]. Mientras InIB presenta un tropismo más amplio, InIA le confiere a *L. monocytogenes* un tropismo más reducido, ya que E-cadherina sólo es expresada por un número limitado de células de origen epitelial [López V, Suárez M, Chico-Calero I, Navas J, Martínez-Suárez J, 2006].

Para que *L. monocytogenes* atravesase la barrera intestinal, es crucial la participación de InIA; en cambio, estudios más recientes han determinado que tanto InIA y InIB son fundamentales para la invasión placentaria. Pocos

estudios han abordado los mecanismos empleados en el cruce de la barrera hemato-encefálica, la cual conduce a meningoencefalitis. La única proteína posiblemente involucrada, lo cual ha sido sugerido por los estudios *in vitro*, es InIB. Aunque se ha propuesto que E-cadherina también podría estar participando, considerando su expresión en las células que constituyen el epitelio de la barrera hemato-encefálica [Stavru F, Archambaud C, Cossart P, 2011, Lecuit M, 2005].

Además de las InI, anteriormente mencionadas, se han descrito alrededor de 27 InI en *L. monocytogenes* entre las que se puede mencionar InIC, InIC2, InID y otras proteínas con actividad de autolisina como Auto, Ami y p60 [López V, Suárez M, Chico-Calero I, Navas J, Martínez-Suárez J.V, 2006]. Junto a estas proteínas accesorias se tiene otra proteína LPXTG, la proteína Vip, que se encuentra unida al peptidoglicano y que también es necesaria para el ingreso de *Listeria* a varias líneas celulares epiteliales [Camejo A, Carvalho F, Reis O, Leithao E, Sousa S, Cabanes D. 2011; Reis O, Sousa S, Camejo A, Villiers V, Gouin E, Cossart P. 2010]. Sin embargo, InIA y InIB, siguen siendo los principales factores de virulencia implicados en la invasión celular, en especial en fagocitos no-profesionales. En este proceso de internalización son las modificaciones post-traduccionales que sufren los receptores de las InIA y InIB, E-cadherina y Met, las responsables de la activación de la cascada de señales que conlleva a la polimerización de los filamentos de actina proceso fundamental para la internalización e invasión de *L. monocytogenes*. Además Veiga y cols.(2007), informan de la participación de clatrina en este proceso, hallazgo bastante sorprendente, ya que esta molécula se relacionaba sólo con la internalización de macromoléculas. Actualmente, se conoce que clatrina actúa como una plataforma para el reclutamiento de proteínas como Dab2, Hip 1R y miosina VI, todas involucradas en el re-arreglo de los filamentos de actina [Bonazzi M, Vasudevan L, Mallet A, Sachse M, Sartori A, Prevost M C, et al.2011]. Sin

embargo, los eventos moleculares íntimos que se producen entre la endocitosis mediada por clatrina y los re arreglos de actina durante la invasión de *L. monocytogenes* no se conocen aún [Mostowy S, Cossart P., 2012].

#### **1.5.1.4 Sobrevivencia, multiplicación y extensión célula-célula**

Una vez en el interior de la célula, la vacuola fagocítica es rápidamente lisada por la toxina listeriolisina O (LLO) y dos fosfolipasas C (PLC): fosfatidilinositol-PLC (PI-PLC) y fosfatidilcolina-PLC (PC-PLC), codificadas por *plcA* y *plcB*, respectivamente. LLO es una toxina dependiente de colesterol y capaz de formar poros en la membrana de los fagosomas, permitiendo que *L. monocytogenes* escape de las vacuolas primarias y secundarias [Gedde M M, Higgins D E, Tilney L G, Portnoy D A. 2000]. Esta acción citolítica de LLO se ve aumentada por la acción de PI-PLC, que reconoce como sustrato a fosfatidilinositol y por PC-PLC, que es una lecitinasa, que tiene actividad enzimática sobre fosfatidilcolina, fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina. PC-PLC es expresada como protoenzima y se requiere la metaloproteasa dependiente de zinc Mpl, para su maduración. Una vez libre en el citosol, *L. monocytogenes* expresa los genes para adquirir los nutrientes necesarios para la multiplicación intracelular. Se ha determinado que el gen *hpt*, que codifica para el transportador de hexosa 6-fosfato, es importante para el óptimo crecimiento intracelular de *Listeria*. Luego de la replicación, se induce la polimerización de filamentos de actina en un polo de la bacteria; este proceso es dirigido por la proteína ActA. La formación de una estructura semejante a una cola de cometa facilita el movimiento intracelular, permitiendo la invasión a células vecinas, mediante un proceso que implica la formación de una protrusión que contiene a la bacteria rodeada por una vacuola de doble membrana, la cual es lisada por PC-PLC, PI- PLC y LLO [Chen J, Luo X,

Jiang L, Lin P, Wei W, Liu D, et al. 2009, Liu D, Lawrence M, Ainsworth A, Austin F. 2007; Roche S, Gracieux P, Molihanic E, Albert I. 2005].

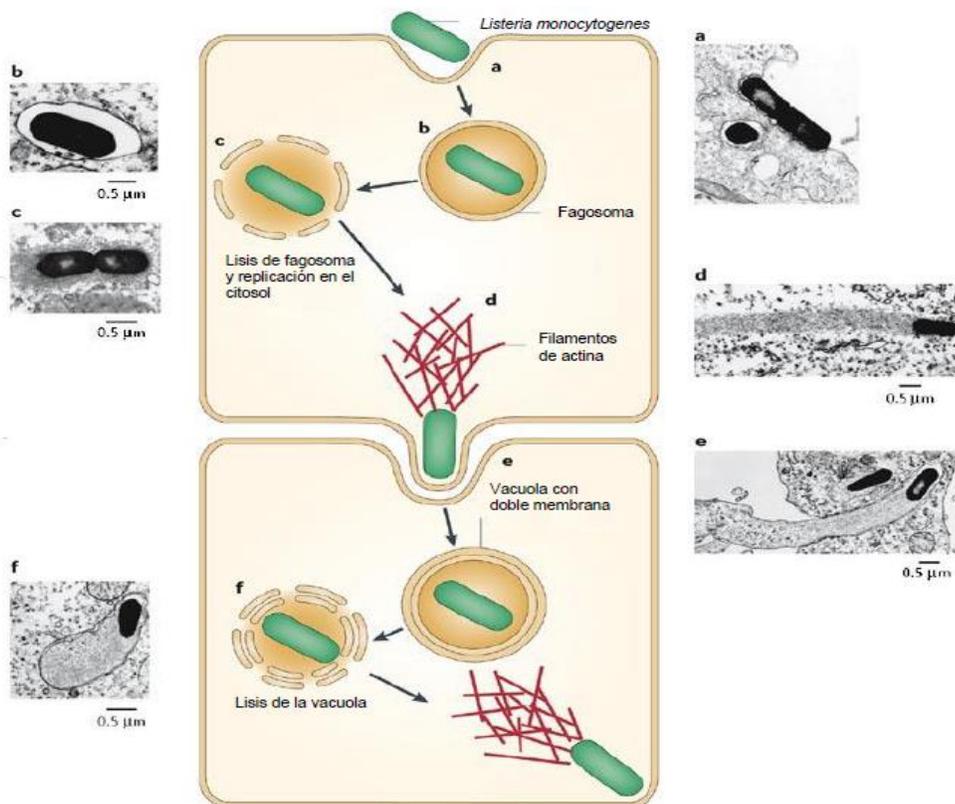
Se han identificado otros factores de virulencia involucrados en la colonización del hospedero; sin embargo, éstos no serían específicos de *L. monocytogenes*, ya que también han sido detectados en otras especies de *Listeria*. Estos factores son conocidos como factores de virulencia accesorios y entre éstos se encuentran la proteína p60 (producto del gen *iap*), secretada por todas las cepas de *Listeria*, que parece estar involucrada en los últimos pasos de la división celular; los mediadores en respuesta al estrés (ClpC, ClpE, ClpP), involucrados en el escape desde el fagosoma y en la multiplicación intracelular. También se ha asignado un rol importante a la presencia de las enzimas superóxido dismutasa y catalasa, las que actúan en conjunto para detoxificar radicales libres y, por último, los sistemas de captación de hierro, que permiten a la bacteria capturar el hierro de los tejidos del hospedero.

En estos últimos años, se ha relacionado la capacidad de sobrevivir y multiplicarse dentro de la célula hospedera con algunos mecanismos como evasión de los mecanismos de defensa de la propia célula hospedera, ya sea en el citosol o en la vacuola fagocítica, característica que está otorgada por la presencia de enzimas que modifican el peptidoglicano como PgdA, que deacetila los residuos de N-acetilglucosamina produciendo resistencia a la enzima lisosima; también se informa de la capacidad de la proteína ActA para evitar la autofagia, proceso en el cual *L. monocytogenes* es degradada en los lisosomas. Finalmente, hay evidencias experimentales que señalan que *L. monocytogenes* es capaz de inducir modificaciones en las histonas y remodelar la cromatina.

El período de incubación es variable y largo, va de 1 a 70 días; en los casos asociados con el embarazo, los autores informaron de un período de incubación más largo (media de 27,5 días, entre 17 y 67 días), entonces los

casos del sistema nervioso central (media de 9 días, que varía de 1 a 14 días) y los casos de bacteriemia (media de 2 días, entre 1 a 12 días).

Además, en la enfermedad gastrointestinal febril, se informó que la media del período de incubación es de 24 horas, que van desde 6 horas hasta 10 días. Muchos productos pueden retener las bacterias durante varios días o semanas y, por lo tanto, pueden ser ingeridos por el paciente en múltiples ocasiones [P. Cossart, 2001, B. Swaminathan 2007, M.J.Linnan 1988].



**Fig 2.** *a.* *L. monocytogenes* induce su entrada a fagocitos. *b.* La bacteria es internalizada en un fagosoma. *c, d.* La membrana de la vacuola es lisada por la secreción de dos fosfolipasas, PlcA y PlcB, y la toxina formadora de poros listeriolisina O. La bacteria es liberada en el citoplasma, donde se multiplican y comienzan a polimerizar colas de actina, *e.* La polimerización de actina permite que las bacterias se diseminen a células vecinas, mediante la formación de protuberancias en la membrana plasmática. *f.* A la entrada de las células vecinas, la bacteria presenta una vacuola con doble membrana, de la cual

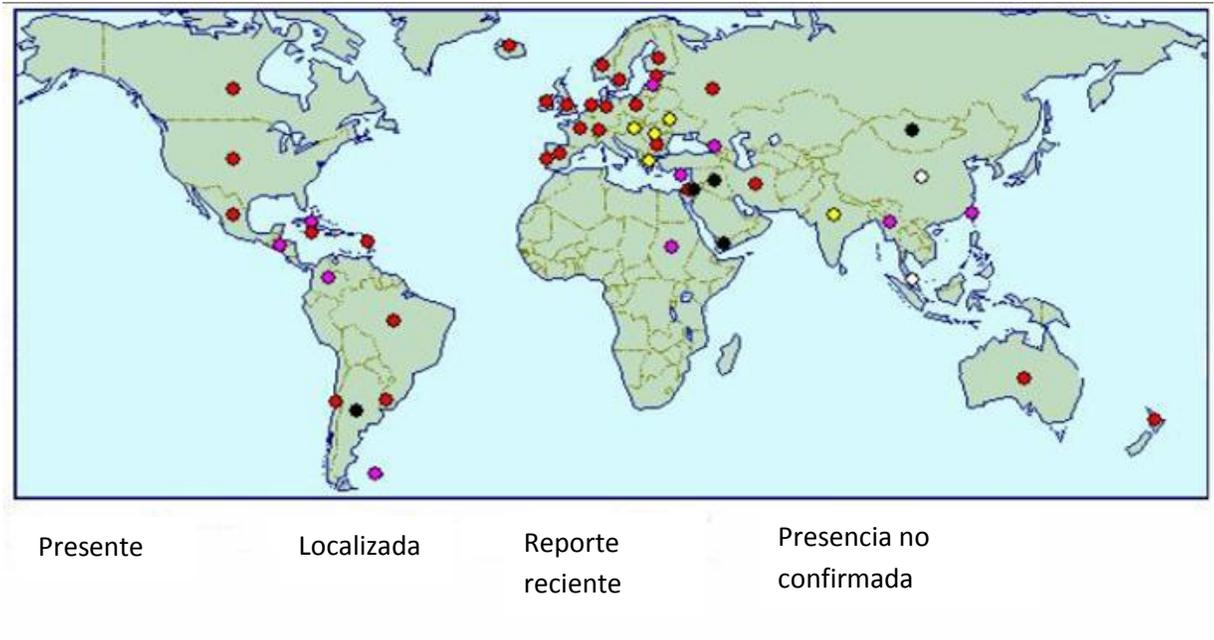
puede escapar para repetir el ciclo. Se muestran, además, micrografías electrónicas de los procesos descritos. Tomado de Rodas O. 2009.

Durante el embarazo, la inmunidad celular es mínima debido al aumento de la progesterona, por lo que las mujeres embarazadas particularmente son susceptibles a los microorganismos intracelulares como *L. monocytogenes*. La transmisión vertical es frecuente ya que *L. monocytogenes* muestra tropismo por el útero y la placenta.

Es importante señalar que la listeriosis no se diagnostica a menudo en el embarazo, debido a que es difícil por técnicas de diagnóstico microbiológico, y también debido a las alteraciones histológicas en la placenta, ya que son similares a otras enfermedades, lo que dificulta, por lo tanto, una evaluación definitiva de la importancia de listeriosis durante el embarazo. Por otra parte, las mujeres embarazadas pueden ser asintomáticas o presentar síntomas clínicos inespecíficos (síntomas parecidos a la gripe, dolor de cabeza, dolor de espalda, vómitos, diarrea, dolores musculares y dolor de garganta). Gupta et al. afirmaron que los exámenes microbiológicos no se hacen generalmente en abortos espontáneos o prematuros; por lo tanto, es difícil para inferir la incidencia real de la listeriosis.

## **1.6 Epidemiología**

Algunos hospitales han indicado una incidencia de sepsis vertical de 0.99 por cada mil recién nacidos vivos, atribuyendo a *Listeria* un 7.1 % de todas ellas [XVI Reunión Anual del Grupo de Hospitales Castrillo 2010]; sin embargo, hay que considerar que la listeriosis no es una enfermedad de notificación obligatoria en muchos países, incluido México (Fig. 2), por lo que la incidencia real puede ser mayor que la reportada.



**Fig 2. Mapa de distribución de casos reportados de *Listeria***  
**Rodas, 2009**

Globalmente se ha reportado que la infección por este microorganismo ha aumentado significativamente en los últimos años, presentando un 40-50% de mortalidad fetal o neonatal.

### 1.7 Fisiopatología de la infección

Si la infección se presenta en el primer o segundo trimestre (20% de los casos) produce abortos sépticos y muerte fetal intrauterina. El síntoma principal en la madre es la fiebre termometrada  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  sin focalidad aparente. La sintomatología gastrointestinal es poco frecuente (20%) y suele preceder al cuadro febril.

Si el aborto llega a producirse en el tercer trimestre (80% de los casos) produce en 2/3 de los casos corioamnionitis, y parto prematuro con un 20% de mortalidad perinatal. En 1/3 de los casos puede cursar asintomático en

el neonato. En la madre hay fiebre  $>37.8^{\circ}\text{C}$ , taquicardia ( $>100$  latidos/minuto), irritabilidad uterina (dolor a la palpación abdominal y/o dinámica uterina).

Los estudios realizados por Sisó et al. Reportaron una incidencia de la infección dos veces más alta después de 28 semanas de gestación que en los primeros trimestres. La listeriosis durante el inicio de la gestación generalmente tiene un peor pronóstico para los fetos en comparación con embarazos avanzados y suele dar lugar a aborto involuntario o muerte fetal. Di Maio comentó que el hierro suplementado, comúnmente prescrito durante el embarazo, favorece el desarrollo de la listeriosis.

Una infección fetal transplacentaria puede resultar en aborto, como ya se dijo, en nacimiento prematuro, o un recién nacido infectado. Larciar et al. , Doyle y Schwab y Edelweiss están de acuerdo en que la mayoría de los casos de la infección intrauterina son una consecuencia de la difusión transplacentaria después de bacteriemia en mujeres embarazadas y con menos frecuencia debido a una contaminación de tracto genital inferior de mujeres embarazadas colonizadas por *L. monocytogenes*, la vagina y el cuello uterino son también potencialmente sitios portador de este microorganismo. Más comúnmente, la infección durante el paso del feto a través del canal del parto puede dar lugar a la transmisión nosocomial en la sala de neonatología.

Así pues, la transmisión puede ser transplacentaria, por inhalación del líquido amniótico infectado, por colonización ascendente desde la vagina (diseminación desde el tracto gastrointestinal) o durante el paso por el canal de parto [Montañez D, Camaño I, Villar O, García Burguillo A, Vallejo P.2011]. Una vez que la placenta es infectada, puede constituir un reservorio para futuras infecciones, evidenciándose microabscesos a nivel histológico [Topalovski M, Yang SS, Boonpasat Y. 1993].

### **1.7.1 Listeriosis neonatal de inicio temprano**

Esto se adquiere en el útero, por transmisión transplacentaria, y también se conoce como granulomatosis infantiséptica. La enfermedad en el embarazo precede la infección fetal, aunque los síntomas pueden no ser específicos. Esta infección, que ocurre generalmente a una media de 36 h después del nacimiento, y probablemente debido a la aspiración de líquido amniótico infectado, se caracteriza por rasgos clínicos como septicemia (81-88%), dificultad respiratoria o neumonía (38%), y meningitis (24%). Se pueden producir la formación y diseminación de abscesos y granulomas en múltiples órganos. La tasa de mortalidad de los niños nacidos vivos se acerca al 20%, y la frecuencia de aborto y muerte fetal aumenta la tasa de mortalidad global de más del 50% [Walter F. Schlech, 2000].

El aislamiento de *Listeria monocytogenes* en sangre materna o tracto genital puede alcanzar el 89% y los serotipos más frecuentes son 1/2a y 1/2b [Alcoba Conde A, Jaraba Caballero P., Rodríguez Benítez M. V., Romero Urrutia A.2012].

### **1.7.2 Listeriosis neonatal de comienzo tardío.**

La infección se produce sobre todo durante el parto, por la contaminación, con síntomas tales como meningitis o meningoencefalitis con septicemia, que ocurren de 2 a 3 semanas después del parto. En estos casos la transmisión puede ocurrir en el paso por el canal del parto; si hay un elevado número de casos durante los partos por cesárea, es relevante, ya que sugiere la transmisión nosocomial. La tasa de mortalidad asociada con la enfermedad de inicio tardío es de 10%, pero como han comentado en DeWaal et al. Buzby una alta tasa de bebés que sobreviven desarrollan complicaciones neurológicas graves y crónicas, por ejemplo, retraso en el desarrollo mental y la ceguera [Walter F. Schlech, 2000]. En las formas clínicas de comienzo tardío, la etiología más común es el serotipo 4b.

Cabe destacar que no existe relación entre listeriosis y abortos de repetición. La confirmación diagnóstica únicamente es posible mediante cultivos de fluidos o tejidos estériles (sangre, LCR neonatal, líquido amniótico o placenta).

## II . JUSTIFICACIÓN

A nivel mundial *Listeria monocytogenes* constituye un patógeno frecuente en mujeres embarazadas, hasta 18 veces más que otros patógenos, la incidencia ha aumentado significativamente en los últimos años, pasando de 0.2 a 0.8 por cada 1000 partos.

En México se desconoce la incidencia de *Listeria monocytogenes* asociada a abortos espontáneos debido a que su búsqueda no es obligatoria, por lo que es importante relacionar la frecuencia de aislamiento en abortos del primer trimestre.

En nuestro país es difícil a nivel nacional establecer correctamente una cifra de abortos espontáneos ya que en muchos estados continua siendo ilegal el aborto inducido, la mayoría de las pacientes asisten por complicaciones, pero se estima que en el D.F. donde legalmente si está permitida la interrupción, ocurren en promedio 3 abortos espontáneos diariamente.

### III. HIPÓTESIS

Se calcula que el 25% de todos los embarazos humanos finalizan en aborto espontáneo, y tres cuartas partes de los abortos suceden en los tres primeros meses de embarazo. Si *Listeria monocytogenes* es un patógeno capaz de producir abortos y se estima que en el D.F. ocurren 3 abortos al día, entonces; este patógeno puede estar asociado a la pérdida gestacional.

## **IV. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo general**

- Determinar la frecuencia de aislamiento de *Listeria monocytogenes* en muestras de tejido ovuloplacentario de abortos espontáneos como probable responsable de estos.

### **4.2. Objetivos específicos**

- Aislar mediante métodos tradicionales a *Listeria monocytogenes* de restos ovuloplacentarios.
- Identificar los aislados mediante pruebas bioquímicas.
- Serotipificar las cepas identificadas como *L. monocytogenes*.

## V. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizará la toma de muestra en la unidad de Tococirugía del Hospital de la mujer, este lo llevará a cabo personal médico capacitado, una vez que la mujer se ha seleccionado cumpliendo con los criterios de inclusión aquí mencionados, se procederá a evacuar el contenido del útero con una cánula plástica estéril, se conectará al dispositivo de succión y se aspirará hasta que la cavidad de la matriz quede completamente libre de restos ovulo placentarios, para comprobar esto se utiliza AMEU (aspiración manual Endouterina) se tomará, una pequeña muestra y se colocará en un tubo con medio de transporte Stuart debidamente rotulado con los datos de la paciente.

Se almacenará en el refrigerador de la Unidad de Tococirugía del Hospital de la Mujer y en un lapso no mayor a 24 horas se recogerá en una hielera y para posteriormente se llevarse al Laboratorio de Microbiología General de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas para su análisis, el cual quedará a cargo del Dr. En C. Oscar Rodas Suárez y la eQ.B.P. Carmina Guadalupe Pérez Martínez. En condiciones de esterilidad se colocara el hisopo con la muestra en medio de enriquecimiento Fraser para favorecer el crecimiento de Listeria, se deja incubar de 24 a 48 horas a 37°C.

Una vez transcurrido el tiempo, se sembrará por estría cruzada en medio Oxford, el cuál esta formulado para inhibir a la biota acompañante y favorecer colonias de Listeria las cuáles se observan oscuras al hidrolizar la esculina que contiene el medio.

Si se encuentran colonias con la morfología típica de Listeria, es decir, con bordes enteros y halo oscuro se observarán al microscopio para corroborar que sea un bacilo Gram positivo y se seleccionarán de 3 a 5 colonias de estas para analizarlas con pruebas bioquímicas, las cuales serán:

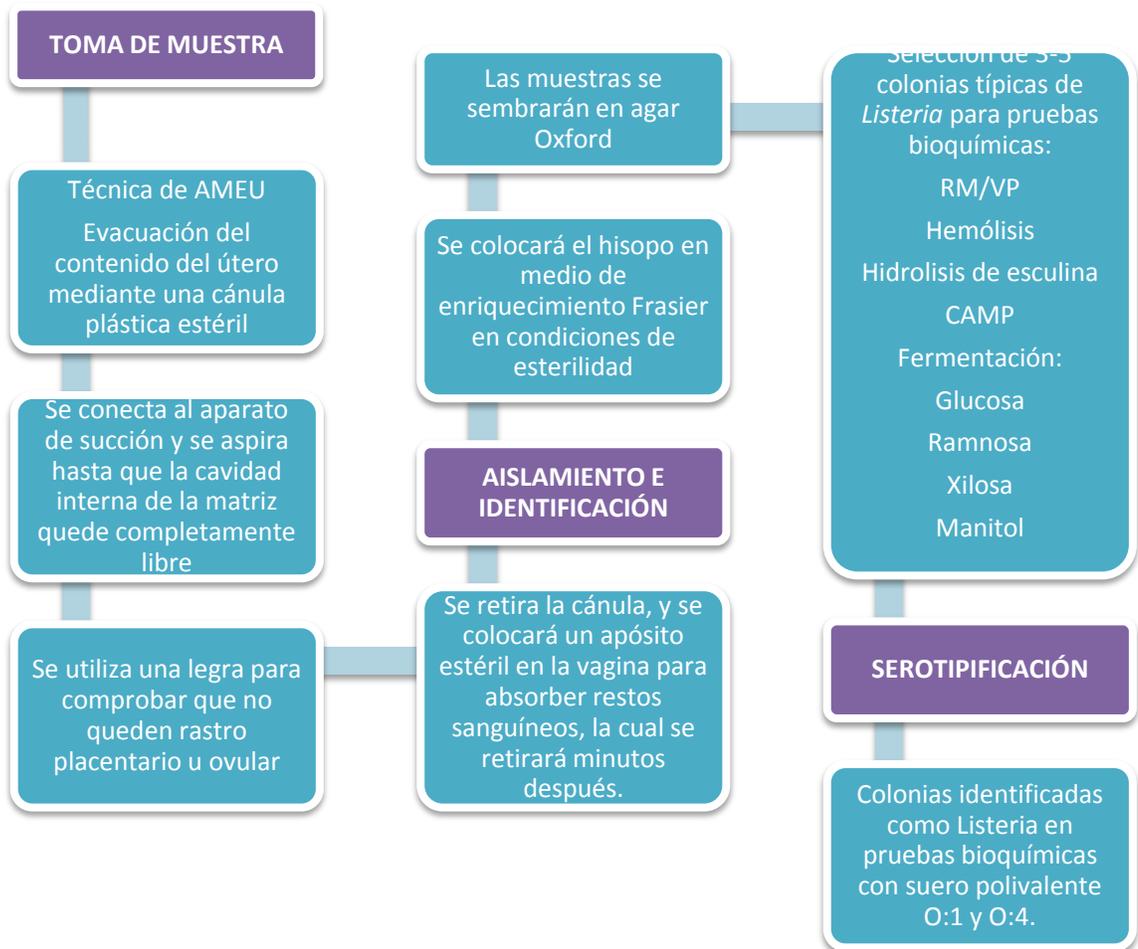
- Rojo de Metilo/Vogues Proskauer.

- Hidrolisis de esculina.
- Hemólisis.
- CAMP.
- Fermentación: Glucosa, Ramnosa, Xilosa y Manitol

Comparando estos resultados con los de la tabla No.2 para establecer si se trata de la especie *Listeria monocytogenes*. Estos resultados se comprobarán por serología a través de la aglutinación con suero polivalente O:1 y O:4.

Los resultados serán reportados por escrito bajo la responsabilidad del Dr. En C. Oscar Rodolfo Rodas Suárez Ced. Profesional. 6415801; se incluirá en caso de ser positivos a *Listeria monocytogenes* el antibiograma con resultados Resistencia o Sensibilidad para ayudar en el tratamiento de la paciente y así evitar abortos de repetición; se entregarán a la paciente en una cita médica en el Hospital de la Mujer por el Dr. José Antonio Bada Carbajal en un lapso de 3 semanas, posterior al procedimiento de Aspiración Manual Endouterina.

En caso de ser negativo, se le dará de alta a la paciente, y se le entregará su resultado por escrito; en caso de encontrarse positivo a *Listeria monocytogenes* se referirá al Departamento de Epidemiología del Hospital de la Mujer o en su caso a la Unidad de Infectología.



## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realizará un estudio prospectivo y descriptivo de casos y controles en el Hospital de la Mujer de la SSA.

## **UNIVERSO**

Todas las pacientes que presenten aborto espontáneo del primer trimestre atendidas en el Hospital de la Mujer en el periodo comprendido en el año 2015.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Mujeres con aborto espontáneo del primer trimestre de gestación.
2. Atendidas con la técnica de Aspiración Manual Endouterina (AMEU).
3. Cuya evacuación uterina se realizará en el Hospital de la Mujer en el año 2015.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Mujeres con aborto inducido.
2. Mujeres con aborto espontáneo después del primer trimestre de gestación.
3. Pacientes que no concluyeron el embarazo en el Hospital de la Mujer.

## **VARIABLES**

Se recabaran las siguientes variables para la investigación:

Tiempo de gestación, amenazas de aborto previas durante este embarazo, fiebre materna, tamaño del útero, dilatación cervical, leucocitosis, síntomas gripales, fetidez de restos ovulares, hipertermia vaginal, sangrado transvaginal y vía de terminación del embarazo.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se analizarán 100 muestras clínicas de pacientes con aborto espontáneo de menos de 12 semanas de gestación que hayan sido tratadas con la técnica de Aspiración Manual Endouterina (AMEU).

## VI . RESULTADOS

Por razones técnicas solo se recibieron 63 muestras. De las cuales se obtuvieron 61.9% positivas de cultivos puros, predominando bacilos cortos Gram (+) y bacilos Gram (-). Se les realizó prueba de oxidasa y catalasa. Se sembró el hisopo en caldo Fraser para enriquecer la muestra, se incubó por un lapso de 7 días y se resembró en agar Casman y BHI para descartar crecimiento.

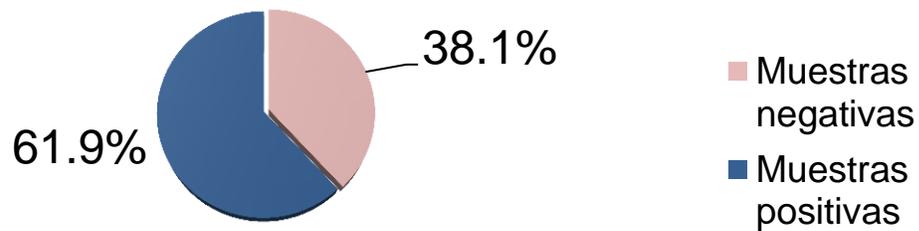


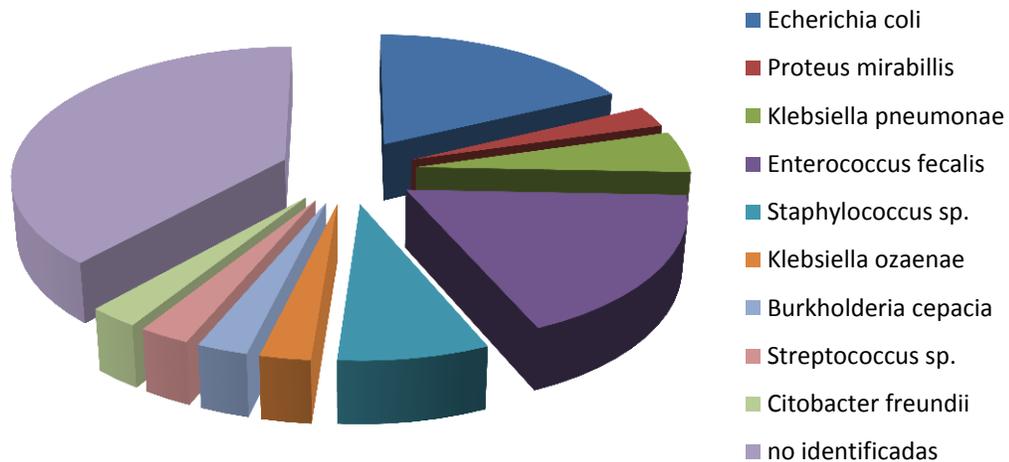
Fig. 4. Resultados de cultivos de las 63 muestras de tejido ovuloplacentario analizadas.

Muestras de tejido ovuloplacentario enriquecidas en medio Fraser (Fig 5) se muestra Hidrólisis de esculina.



Fig.5. Cultivos en caldo Fraser de muestras de tejido ovuloplacentario

Hasta el momento se tienen identificadas 24 de las 39 cepas obtenidas; es decir 61.62% de estas no mostrando crecimiento de *L. Monocytogenes*. Dependiendo la morfología, las pruebas bioquímicas correspondientes a cada género y los métodos semiatomizados API 20 *Listeria* y EnteropluriTest se obtuvieron los resultados mostrados en la Gráfica. Con 17.9% *Escherichia coli*, 17.9% *Enterococcus Fecalis* 7.70% de *Staphylococcus sp*, 5.12% *Klebsiella pneumoniae*, 2.60% de *Proteus mirabilis*, 2.60% *Klebsiella ozaenae*, 2.60% *Citrobacter freundii*, 2.60% *Streptococcus sp.*, 2.60% *Burkholderia cepacia*, 38.38% no identificadas.



**Fig.6 Frecuencia de aislamiento de los géneros bacterianos aislados de las muestras de tejido ovuloplacentario de abortos espontáneos.**

## VII. DISCUSIÓN

Esta investigación tuvo como propósito determinar la incidencia de aborto espontáneo en pacientes con infección por *Listeria Monocytogenes*, la cual es una bacteria oportunista.

Se sabe hasta el momento que durante el embarazo se experimenta un inmunocompromiso fisiológico, por lo que la paciente puede ser susceptible a padecer Listeriosis.

En México, se desconoce la incidencia de infección por dicha bacteria durante el embarazo, pudiendo ser causa de abortos del primer trimestre. Sin embargo, en nuestro estudio no se identificaron casos de *Listeria* en las muestras de restos placentarios.

En otros estudios donde se ha identificado la presencia de *Listeria Monocytogenes* en restos placentarios, se han reportado al análisis histológico datos de corioamnioitis aguda con crecimiento masivo de bacilos Gram (+).

Se conocen más de 17 serotipos de *Listeria Monocytogenes* identificados, más del 95% de las infecciones en humanos se producen por los serotipos 1/2<sup>a</sup>, 1/2b y 4b. este último causa la mayoría de los brotes atribuibles a alimentos contaminados, y es el de mayor mortalidad. En nuestro estudio en el análisis final no se identificó *Listeria Monocytogenes* por lo tanto no se realizó identificación de serotipos de patógeno.

Este microorganismo es un patógeno intracelular que ingresa al organismo por vía oral, no se conoce el inóculo requerido para producir infección pero se sabe que la reducción en la acidez gástrica aumenta la susceptibilidad a la infección. El periodo de incubación es muy variable y va de los 11 hasta los 70 días. La bacteria cruza la pared intestinal infectando las células epiteliales y una vez traspasada la barrera intestinal viaja a las células de Kupffer en el hígado para el fin infectar los hepatocitos.

Existen 2 proteínas con un papel importante en su Patogenicidad, una de ellas es la Listeriolisina O que es la responsable de la ruptura fagosomal lo que favorece la multiplicación intracelular y la otra; la proteína Act A que es la que media el ensamblaje de los filamentos de actina permitiendo la propulsión de la bacteria intra e intercelularmente de este modo la Listeria puede eludir a los anticuerpos, neutrófilos y complemento. No se conoce con claridad los factores que favorece el tropismo a la placenta y meninges. Sin embargo algunos autores mencionan que esto puede deberse a la proteína Internalina.

La Listeriosis es una enfermedad relativamente infrecuente, su incidencia anual varía según el autor y el país que reporta; va del 0.1-11.3 casos por millón de personas, en Mexico la infección por Listeria Monocytogenes no es una infección de notificación obligatoria lo que conlleva a no tener una estadística real del estado de la Listeriosis Nacional y su posible relación con el embarazo y el aborto.

Nuestro estudio se centró en determinar una relación entre aborto y Listeria, sin embargo no se identificaron casos de Listeria y los microorganismos aislados correspondieron a lo ya reportado en la literatura. Sería interesante realizar una pesquisa para investigar en otro estudio en nuestro mismo medio la incidencia de Listeriosis durante el embarazo.

Los síntomas de Listeriosis no son específicos por lo que se pueden confundir con otras enfermedades infecciosas. Por ello se requiere un alto índice de sospecha y tener bien definido el posible cuadro clínico que pudiese presentar la paciente durante el embarazo.

En el caso de embarazo el diagnostico suele realizarse por aislamiento de la bacteria en líquidos estériles como la sangre, LCR, articular o amniótico. En nuestro caso se analizaron los restos placentarios para buscar la presencia de listeria. Noriega y Cols. (2008) mencionan en su estudio que 1

de cada 5 embarazos complicados con Listeriosis presenta Aborto u óbito fetal, por lo que es sumamente importante realizar un diagnóstico y tratamiento adecuado y precoz a la madre para evitar este desenlace. Este microorganismo es sensible, a Penicilina, aminoglucocidos, TMP/SMZ, macrolidos y vancomicina, las cuales se encuentran disponibles en nuestro hospital. En la literatura se menciona que para las cefalosporinas y quinolonas la bacteria presenta mayor resistencia.

A pesar que en nuestro estudio no se logró identificar *Listeria Monocitogenes* en las muestras analizadas, es importante seguir las recomendaciones de la FDA para prevenir las infecciones por *Listeria Monocitogenes*

En población general:

- Almacenar las comidas “ listas para comer” a menos 4°C o menos.
- Usar los alimentos perecibles y “listos para comer” lo antes posible.
- Cocer adecuadamente los productos derivados de los vacunos, aves y peces.
- Lavar prolijamente las verduras y frutas antes de consumir.
- No consumir lácteos no pasteurizados.
- Limpiar el refrigerador regularmente.
- Mantener separados los distintos tipos de alimentos en el refrigerador.
- Mantener las superficies de cocina y utensilios limpios.

En mujeres embarazadas, adultos mayores, inmunosuprimidos y otros grupos de riesgo.

- No comer *hot dogs* o carnes “deli” (definidas como rebanadas de carne cocidas, como jamón, roast beef, pavo.), a no ser que sean recalentadas hasta hervir.

- No comer quesos blandos (azul, brie, estilo mexicano, camembert) o frescos a no ser que se consigne que se fabricó con leche pasteurizada.
- No comer pates o salsas de carne. Los enlatados pueden consumirse.
- No comer pescados ahumados refrigerados, salvo que estén en platos bien preparados con buena cocción.
- No beber leche no pasteurizada ni alimentos que la contengan.

## VIII . CONCLUSION

Son varios los centros que reportan una incremento en Listeriosis en el embarazo, como óbito y aborto, esto nos habla de que el comportamiento epidemiológico de Listeria está cambiando y debe esta infección desde ser estudiado en los diferentes hospitales ginecoobstétricos debido a la alta morbimortalidad materna y perinatal que presenta.

Las muestras de las pacientes estudiadas en nuestro hospital no se reportaron casos de Listeria en los restos placentarios, sin embargo, no se realiza la búsqueda de listeria de Listeria durante el embarazo de forma habitual debido a que el diagnóstico requiere una alta sospecha clínica y nuestro laboratorio no tiene la capacidad para el cultivo e identificación del microorganismo lo que limita su diagnóstico.

A pesar de no haberse identificado casaos de listeriosis y aborto en nuestro estudio, es importante seguir las recomendaciones de la FDA para prevenir las infecciones de Listeria monocytogenes en la población general, en mujeres embarazadas, adultos mayores, inmunosuprimidos y otros grupos en riesgos, como fue mencionado en el apartado anterior.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alcoba Conde A., Jaraba Caballero P., Rodríguez Benítez M.V., Romero Urrutia A., De la Cámara Montañó M.C., Guzmán Cabañas J. "Listeriosis neonatal como diagnóstico de sepsis vertical precoz". Unidad de Neonatología. Hospital Universitario Reina Sofía. 2012.
2. Almudena Hernández-Millan, A. P. Cifre., "What is new in Listeriosis". Hospital Son Llátzer. 2014.
3. Bonazzi M., Lecuit M., Cossart P., "*Listeria monocytogenes* internalin and E-caderin from structure to pathogenesis. Cell Microbiol. 2009; 11. 693-702.
4. Camejo A, Carvalho F, Reis O, Leitáo E, Sousa S, Cabanes D. "The arsenal of virulence factors deployed by *Listeria monocytogenes* to promote its cell infection cycle". Virulence 2011; 2. 379-394.
5. Chen J, Luo X, Jiang L, Lin P, Wei W, Liu D, et al. "Molecular characteristics and virulence potential of *Listeria monocytogenes* isolates from Chinese food systems". Institute of Preventive Veterinary Medicine and Provincial Key Laboratory of Preventive Veterinary Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, China. 2009.
6. Dramsi S, Bourdichon F, Cabanes D, Lecuit M, Fsihi H, Cossart P. "FbpA, a novel multifunctional *Listeria monocytogenes* virulence factor. Mol Microbiol 2004; 53. 639-649.
7. Fundación Vasca para la Seguridad Agroalimentaria elika. "Listeria monocytogenes". España. 2006.
8. Gedde MM., Higgins DE., Tilney LG., Portnoy DA. "Role of lysteriolisin O in cell to cell spread of *Listeria monocytogenes*". Infect Immun. 2000; 68. 999-1003.
9. Goncé A., García L., López Marta. "Listeria y Gestación". Unidad Clínica de Infecciones Perinatales. Barcelona. 2013.
10. Jonquières R., Bierne H., Fiedler F., Gounon P., Cossart P. "Interaction between the protein InlB of *Listeria monocytogenes* and lipoteichoic acid

- a novel mechanism of protein association at the Surface of Grampositive bacteria. *Mol Microbiol* 1999; 34. 902-914.
11. Khelef N., Lecuit M., Bierne H., Cossart P. "Species specificity of *Listeria monocytogenes* InlB protein. *Cell Microbiol* 2006; 8. 457-470.
  12. Lecuit M., "Understanding how *Listeria monocytogenes* targets and crosses host barriers. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11. 430-436.
  13. Lecuit M., Vandormael-Pournin S., Lefort J., Huerre M., Gounon P., Dupuy C., et al P. "A transgenic model for listeriosis: Role of internalin in crossing the intestinal barrier". *Science* 2001; 292. 1722-1725.
  14. Liu D, Lawrence M, Ainsworth A, Austin F. "Toward an improved laboratory definition of *Listeria monocytogenes* virulence". *Int J Food Microbiol.* 2007, 118.101-115.
  15. López V., Suárez M., Chico-Calero I., Navas J., Martínez-Suárez J. V. "*Listeria monocytogenes* en alimentos: ¿son todos los alimentos igual de virulentos?". *Rev Arg Microbiol* 2006; 38. 224-234.
  16. Mateus T., Silva J., Maia R.L., Teixeira P."Listeriosis during Pregnancy: A Public Health Concern". *ISRN Obstetrics and Gynecology.* 2013.
  17. Montañez D., Camaño I., Villar O., García Burguillo A, Vallejo P. "Listeriosis durante el embarazo: importancia del tratamiento precoz". *Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital 12 de octubre, Madrid, España.* 2011.
  18. Reis O, Sousa S, Camejo A, Villiers V, Gouin E, Cossart P. "LapB, a novel *Listeria monocytogenes* LPXTG surface adhesin, required for entry into eukaryotic cells and virulence. *J Infect Dis* 2010; 202. 551-562.
  19. Roche S, Gracieux P., Molihanic E, Alberto I., Virlogeux I., Temoin S., et al. "Investigation of specific substitutions in virulence genes characterizing phenotypic groups of low-virulence field strains of *Listeria monocytogenes*. *Appl Environ Microbiol.* 2005; 71. 6039-6048.

20. Sabet C, Lecuit M, Cabanes D, Cossart P, Bierne H. "LPXTG protein InlJ, a newly identified internalin involved in *Listeria monocytogenes* virulence". *Infect Immun* 2005; 75. 6912-6922.
21. Schlech W.F. "Foodborne Listeriosis". Division of Infectious Diseases, QEII Health Sciences Center. Canada. 2000.
22. Shen Y., Naujokas M., Park M., Ireton K. "InlB-dependent internalization of *Listeria* is mediated by the Met receptor tyrosine kinase". *Cell* 2000; 103. 501-510.
23. Stavru F., Archambaud C., Cossart P. "Cell biology and immunology of *Listeria monocytogenes* infections: novel insights". *Immunological Revs* 2011; 240. 160-184.
24. Topalovski M, Yang SS, Boonpasat Y. "Listeriosis of the placenta: clinicopathologic study of seven cases". *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169. 616-620.
25. Vázquez Boland J, Kuhn M, Berche P, Chakraborty T, Domínguez-Bernal G, Goebel W, et al. "Listeria pathogenesis and molecular virulence determinants. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14. 584-640.
26. Vera A., González G., Domínguez M., Bello Helia. "Principales factores de virulencia de *Listeria monocytogenes* y su regulación". *Rev. Chilena Infectología.* 2013.
27. Wagner M, McLauchlin J, Chapter 1: Biology. Liu D, editor *Handbook of Listeria monocytogenes.* CRC Press, Taylor and Francis Group 2008; 3-25.