

LISTERIA MONOCYTOGENES: ANÁLISIS INTEGRAL DE LA PATOGENICIDAD, RESISTENCIA ANTIBIÓTICA Y PREVALENCIA EN LA CADENA ALIMENTARIA

Data de aceite: 01/02/2024

Nohemi Vazquez

Brenda Sofía Loaeza Cruz

José Carlos Parada Fabián

Ana Karen Álvarez Contreras

RESUMEN: La listeriosis es una enfermedad zoonótica causada principalmente por el consumo de alimentos contaminados con *Listeria monocytogenes*. Debido a su carácter ubicuo, *L. monocytogenes* puede encontrarse en varios alimentos como frutas, verduras y hortalizas, carnes, productos del mar, leche cruda, derivados lácteos, y especialmente en todos aquellos productos que están listos para su consumo. La listeriosis humana se caracteriza por las siguientes manifestaciones clínicas: gastroenteritis, encefalitis, septicemia, meningitis, y abortos espontáneos en mujeres embarazadas. El grado de afectación en el hospedero, está en función del potencial patogénico del microorganismo, y este a su vez está estrechamente relacionado con la presencia de factores de virulencia que posee además, una vez que se ingiere el alimento contaminado *L. monocytogenes* resiste al pH

gástrico, altas concentraciones de sales biliares y a la respuesta inmune, asimismo, este microorganismo tiene la capacidad de atravesar el epitelio intestinal, la barrera hematoencefálica, la placenta e ingresa a células fagocíticas y no fagocíticas por la presencia de internalinas. Por otra parte, el uso indiscriminado de antibióticos ha llevado a un aumento en la aparición de cepas de *L. monocytogenes* resistentes a antibióticos que son utilizados comúnmente en el tratamiento de listeriosis humana, lo cual representa un problema de salud pública. A pesar de que en diferentes países es obligatoria la determinación de *L. monocytogenes* en alimentos, es carente la información acerca de la prevalencia e incidencia del microorganismo, así como de la virulencia y el perfil de resistencia de las cepas circulantes, debido a que su notificación no es de carácter obligatorio.

ABSTRACT: Listeriosis is a zoonotic disease caused mainly by the consumption of foods contaminated with *Listeria monocytogenes*. Due to its ubiquitous nature, *L. monocytogenes* can be found in different kinds of foods such as fruits, vegetables, meats, seafood, raw milk, dairy products, and especially in all those

products that are ready for consumption. Human listeriosis is characterized by the following clinical manifestations: gastroenteritis, encephalitis, septicemia, meningitis, and spontaneous abortions in pregnant women. The severity of the disease on the host is related with the pathogenic potential of the microorganism, and this in turn is closely related to the presence of virulence factors that it also has, once the contaminated food is ingested. *L. monocytogenes* resists low pH, high concentrations of bile salts and the immune response. Likewise, this microorganism has the ability to cross the intestinal epithelium, the blood-brain barrier, the placenta and enter phagocytic and non-phagocytic cells due to the presence of internalins. On the other hand, the indiscriminate use of antibiotics has led to an increase in the appearance of *L. monocytogenes* strains resistant to antibiotics that are commonly used in the treatment of human listeriosis, which represents a public health problem. Although the determination of *L. monocytogenes* in foods is mandatory in different countries, information is lacking about the prevalence and incidence of the microorganism, as well as the virulence and resistance profile of the circulating strains, due to their notification not mandatory.

INTRODUCCIÓN

La inocuidad de los alimentos se define como la característica que garantiza que los alimentos que son para consumo humano no causen daño a la salud, esto quiere decir que durante su elaboración se aplicaron Buenas Prácticas de Manufactura y Buenas Prácticas de Higiene para reducir el riesgo de contaminación en los alimentos con residuos de plaguicidas, metales pesados, agentes de tipo físico que puedan causar una lesión al momento de consumirlos y microorganismos como *Escherichia coli*, *Salmonella* spp, *Staphylococcus aureus* o *L. monocytogenes* (SENASICA, 2016).

Las Enfermedades Transmitidas por Alimentos (ETA) son generalmente de carácter infeccioso o tóxico, los patógenos de transmisión alimentaria pueden causar discapacidad persistente y en el peor de los casos la muerte. En el caso de una ETA causada por *L. monocytogenes*, si bien es una enfermedad relativamente poco frecuente, esta puede llegar a ser mortal, sobre todo en mujeres embarazadas, lactantes, personas de la tercera edad y personas inmunocomprometidas, situando a la listeriosis como una de las ETA más graves (OMS, 2020). *L. monocytogenes* se encuentra en los productos lácteos que no han sido pasteurizados y en diversos alimentos preparados. El control del crecimiento de *L. monocytogenes* en alimentos es problemático debido a la resistencia que presenta a pH bajo y sobre todo a temperaturas de refrigeración, condiciones que se emplean para conservar los alimentos (ACHIPIA, 2017).

Historia

Listeria debe su nombre a Joseph Lister (1827- 1912), cirujano y microbiólogo inglés considerado como uno de los padres de la microbiología, sin embargo, Lister no tuvo ninguna relación con *Listeria*, porque fue descubierta 14 años después de su muerte, en 1926,

en conejos, por Murray, Webb y Swann, microbiólogos de la Universidad de Cambridge, quienes le dieron nombre de *Bacterium monocytogenes*. Casi simultáneamente James Pirie describió el mismo bacilo en un roedor con fiebre y monocitosis en Kenia llamándolo *Listerella hepatolytica*. Posteriormente otros científicos aislaron a la misma bacteria y le dieron diferentes nombres. Este conflicto fue resuelto por el alemán Heinz Seeliger en 1957, conocido taxónomo, quien en honor a Lister impuso el nombre de *L. monocytogenes*, que hasta la fecha se utilizan (Orsi & Wiedmann, 2016).

Clasificación

De acuerdo con el Sistema Integrado de Información Taxonómica, la clasificación es la siguiente:

Reino: Bacteria

Phylum: Firmicutes

Clase: Bacilli

Orden: Bacillales

Familia: Listeriaceae

Género: *Listeria*

Especie: *L. monocytogenes*

L. monocytogenes pertenece al género *Listeria*, encontrándose también *L. ivanovii*, *L. innocua*, *L. welshimeri*, *L. selligeri* y *L. grayi*. Solo se considera patógena a *L. monocytogenes* generando infección en humanos y animales, en el caso de *L. ivanovii* genera infección en ruminantes. Recientemente, se han identificado cinco nuevas especies *L. aquatica*, *L. floridensis*, *L. cornellensis*, *L. grandensis* y *L. riparia*. De *L. monocytogenes* se conocen trece serotipos: 1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4ab, 4b, 4c, 4d, 4e y 7. Los serotipos más frecuentemente asociados con enfermedades en humanos son 1/2a, 1/2b y 4b (Osimani & Clementi, 2016).

El genoma de *L. monocytogenes* posee un cromosoma circular de 2.944.528 pb con un promedio de G + C de 39%. Se le han identificado 2853 genes, sin embargo, al 35.3% de estos no se les conoce función. Por otro lado, *L. innocua* posee un único cromosoma circular de 3.011.209 pb con un contenido promedio de G + C de 37%. Dentro del género *Listeria*, estas dos especies presentan alto grado de homología en la secuencia del RNA ribosomal 16S (RNAr 16S) siendo las de mayor cercanía taxonómica (Stessl *et al.*, 2021).

Características del morfológicas y condiciones de crecimiento

L. monocytogenes es un bacilo corto Gram positivo, que presenta diploformas en “V”, anaerobio facultativo, catalasa positivo, oxidasa negativo, hidroliza la esculina, además de fermentar ramnosa pero no xilosa (Cuadro 1), es beta hemolítico y no presenta cápsula ni espora, tiene flagelos peritricos, por lo tanto es móvil a 30° C o menos, en la prueba de movilidad 25 °C que en medio semisólido se observa en forma de paraguas cercano a la superficie, a 37° C sus flagelos se inactivan y se vuelve inmóvil, prolifera en un amplio intervalo de temperatura (1 a 45 °C), siendo la temperatura óptima de crecimiento de 30 a 37° C, aun así tiene potencial de crecer, lentamente, en alimentos durante su almacenamiento refrigerado (Hitchins *et al.*, 2022).

Por otro lado, crece en un amplio intervalo de pH de 4.0 a 9.6, con un crecimiento óptimo entre 6.0 y 8.0, la actividad de agua mínima que requiere para su desarrollo es de 0.90, y de manera óptima 0.97, también, es tolerante a concentraciones de cloruro de sodio del 13 al 14%. Debido a estas características puede sobrevivir en alimentos procesados listos para el consumo, conservados y refrigerados (ACHIPIA, 2017).

| Especies | Manitol | Ramnosa | Xilosa | ^b B- hemólisis | CAMP <i>S. aureus</i> | CAMP <i>R. equi</i> |
|--------------------------------|---------|----------------|--------|---------------------------|--------------------------|------------------------|
| <i>L. monocytogenes</i> | - | + ^c | - | + | + | - ^d |
| <i>L. ivanovii</i> | - | - | + | + | - | + |
| <i>L. innocua</i> | - | V ^f | - | - | - | - |
| <i>L. welshimeri</i> | - | V | + | - | - | - |
| <i>L. seeligeri</i> | - | - | + | + ^g | + | - |
| <i>L. grayi</i> ^h | + | V | - | - | | |

Cuadro 1. Características bioquímicas para la identificación de *L. monocytogenes*. Tomado de (Hitchins *et al.*, 2022)

^b Picadura en agar sangre de carnero

^c Algunas cepas del linaje III de *L. monocytogenes*, que se asocian principalmente con la listeriosis animal, son ramnosa negativas.

^d Las cepas raras son S+ y R+. La reacción R+ es menos pronunciada que la de *L. ivanovii*. Las cepas fermentadoras de ribosa se clasifican como *L. ivanovii* subsp. *ivanovii* y ribosa no fermentadoras como *L. ivanovii* subsp. *londiniensis*.

^f V, biotipos variables, más del 10% de cepas para esta característica.

^g Las cepas de *L. seeligeri* débilmente hemolíticas pueden parecer no hemolíticas.

^h Incluye dos subespecies de *L. grayi* subsp. *murrayi* reduce el nitrato. *L. grayi* subsp. *grayi* no reduce el nitrato.

Distribución y hábitat

Listeria spp. está distribuida ampliamente en el ambiente, habita principalmente en el suelo, sin embargo, se ha encontrado en cuerpos de agua, aguas residuales y en suelo con vegetación, además, se ha encontrado en una variedad de animales como rumiantes, aves, animales de vida marina, insectos y crustáceos (Matle *et al.*, 2020). Es capaz de infectar a varios tipos de animales, entre ellos mascotas, ganado, reptiles, roedores y aves, adicionalmente, se ha demostrado que entre el 1 y 5% de las personas sanas pueden excretar la bacteria a través de las deposiciones (Orsi & Wiedmann, 2016).

Alimentos involucrados

Los alimentos de mayor riesgo de contaminación por *L. monocytogenes* son leche cruda, derivados lácteos, carne, embutidos, carnes exóticas, paté, aves de corral, productos de la pesca y productos hortícolas. Todos estos alimentos se han visto implicados en brotes de *L. monocytogenes* (Rodríguez-Auad, 2018).

De acuerdo con el informe de zoonosis de la EFSA-ECDC 2018, la prevalencia de *L. monocytogenes* en países europeos, específicamente en productos lácteos como la leche cruda es de 0.1%, la prevalencia en quesos blandos, semiblandos y quesos duros elaborados con leche cruda y que son sometidos a un tratamiento térmico ligero, es de 0.9 a 1%; y en el caso de estos mismos quesos, pero elaborados con leche pasteurizada, la prevalencia es de 0.3 a 0.4%. En un estudio realizado en Irán por Bastam y colaboradores (2021) en leche cruda, leche pasteurizada y quesos, reportaron la presencia de *L. monocytogenes* en un 2%, siendo las muestras de leche cruda positivas, pero no las de leche pasteurizada y queso fresco, esto en granjas y puntos de venta al por menor.

En los productos hortícolas el interés de la contaminación con *L. monocytogenes* se relaciona con un aumento en los últimos años, ya que se han producido brotes por el consumo de ensaladas preparadas, así como sándwiches con vegetales y verduras. En un estudio realizado por Maćkiw y colaboradores (2021) en Polonia, informaron que la prevalencia de esta bacteria fue muy baja (0.56%) en muestras de vegetales frescos y congelados, comercializados en establecimientos pequeños. En un estudio realizado en Inglaterra por Willis y colaboradores (2020) en muestras de verduras y frutas congeladas que fueron recolectadas durante los años de 2018 a 2019 de comercios locales y restaurantes, reportaron la presencia de la bacteria en un 7%, principalmente en las muestras de verduras y en las muestras donde había una mezcla de frutas con vegetales.

La prevalencia de *L. monocytogenes* en carne ovina, de cerdo y pollo como materia prima, oscila entre 0.1 y 10.5% en países de la Unión Europea (INS, 2015). En un estudio realizado por Barrientos y colaboradores (2015) en Lima, Perú, en canales porcinos determinaron una frecuencia del 7.4 %. En los productos cárnicos, *L. monocytogenes* puede adherirse a superficies inertes como el acero inoxidable y generar biofilm, lo que le permite

mantenerse en las áreas de producción por un largo tiempo. Esto también implica que los utensilios y superficies contaminadas pasen a ser el principal vehículo de transmisión de *L. monocytogenes* a carnes crudas como a productos procesados que ya han pasado por procesos térmicos (Montaño-Millan, 2015).

Los pescados y mariscos pueden albergar a *L. monocytogenes* debido a que se recolectan en entornos naturales donde se pueden encontrar las bacterias. En el caso de ostiones y mejillones frescos, *L. monocytogenes* rara vez se aísla.

El helado es uno de los productos lácteos que se considera un entorno muy adecuado para el crecimiento microbiano debido a su alto valor nutricional, valor de pH casi neutro (pH ~6-7) y largos periodos de almacenamiento. La prevalencia de *L. monocytogenes* en helados es de 5.5% (Shinaway *et al.*, 2017).

Epidemiología

La listeriosis humana es una de las ETA más graves y aunque se considera rara, se estima que por cada 100 000 habitantes la incidencia anual puede variar desde 0.3 a 0.8% e incluso llegar hasta 5% en brotes epidémicos. La transmisión de *L. monocytogenes* se le atribuye principalmente al consumo de alimentos contaminados listos para su consumo (Mateus *et al.*, 2013), aunque también se han descrito como factores clave la globalización del comercio alimenticio, aumento de la población, lugar geográfico (país y región) y por supuesto, la salud inmunológica de la población susceptible (Wang *et al.*, 2012).

Globalmente, se ha estimado que *L. monocytogenes* causa más de 2,500 infecciones y 500 muertes anuales en los Estados Unidos de América. Es importante destacar que la listeriosis se presenta en forma esporádica en el 95% de los casos; el resto se presenta en brotes que tienden a ocurrir en verano (Orsi & Wiedmann, 2016). Dado que presenta una alta tasa de mortalidad, convierte a la listeriosis en un problema de salud pública; no obstante, los estudios de vigilancia epidemiológica han demostrado que la listeriosis humana se reporta con mayor incidencia en países industrializados (Osimani *et al.*, 2016).

La década de los 80 's (Cuadro 2) fue el periodo de tiempo en que hubo un aumento drástico en la incidencia de listeriosis. El primer brote importante asociado a *L. monocytogenes* transmitido por alimentos se notificó en 1981 en Canadá, relacionado al consumo de ensalada de col elaborada de manera comercial reportando al menos 41 casos y 7 decesos (17% mortalidad) en el que la principal fuente de contaminación fue la fertilización del cultivo con estiércol de oveja. En la década de los 90 's, los brotes asociados a listeriosis se notificaron principalmente en Estados Unidos y algunos países europeos, debido a la contaminación de leche sabor chocolate, quesos frescos, mantequilla, productos cárnicos y lengua de cerdo en gelatina.

Posteriormente, a inicios del siglo XXI en su primera década incrementaron los brotes de *L. monocytogenes* causados principalmente por productos avícolas listos para su

consumo (carnes frías) en Norteamérica. Particularmente, uno de los brotes que provocó “El mayor retiro de carnes en la historia de Estados Unidos”, fue el brote multiestatal en 2002 relacionado a productos de una reconocida empresa avícola que reproduce, cría y procesa pollos.

En 2018, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) en un brote que afectó a 5 países (Austria, Dinamarca, Finlandia, Suecia y Reino Unido) por el consumo de maíz y algunos vegetales congelados, se determinó que la cepa *L. monocytogenes* IVb, ST6 (secuencia tipo 6) fue la razón de los brotes durante las temporadas de 2016, 2017 y 2018. Posteriormente, a través de la secuenciación del genoma completo se identificó a *L. monocytogenes* ST8, una cepa con alta patogenicidad en Dinamarca, Alemania y Francia, en donde se presentaron una serie de fallecimientos (EFSA-ECDC, 2018).

Por otro lado, en el periodo transcurrido entre 2017 y 2018 en Sudáfrica, se reportó el brote más grave a nivel mundial, catalogado así por la Organización Mundial de la Salud (OMS) debido a los 978 casos reportados, en donde el 42% de los neonatos infectados, adquirieron la infección durante el embarazo de sus progenitoras asociado al consumo de salchichas Polokwane. Más tarde, se confirmó que en el 91% de los casos, la cepa involucrada en este brote fue nuevamente del Tipo 6 de *L. monocytogenes* (Quereda *et al.*, 2021).

La incidencia real de Listeriosis en América Latina se encuentra muy subestimada debido a la deficiencia de registros de notificaciones de listeriosis y a la falta de vigilancia epidemiológica, por lo que en este contexto se encuentra un vacío de la estimación real de los casos de listeriosis. No obstante, existen países en el mismo continente declaran de forma obligatoria la notificación de los casos de listeriosis como en Chile y Uruguay (Cuadro 3), en contraparte al Estado Plurinacional de Bolivia, Ecuador, Argentina o Perú donde la notificación de listeriosis no es obligatoria. Por otro lado, a pesar de que en México es poca la información existente sobre los casos de listeriosis, existen registros de casos esporádicos de con una alta tasa de mortalidad (50%), aunque se desconoce la fuente de infección y la cepa de *L. monocytogenes* involucrada (Castañeda-Ruelas *et al.*, 2018). Si bien es cierto que no todos los países cuentan con notificación obligatoria, se realiza la vigilancia pasiva de listeriosis en algunos países de América Latina, no obstante, se exhorta a que los demás países a nivel mundial tomen en cuenta la importancia de la notificación obligatoria de este tipo de microorganismos que son un riesgo para la población en general.

| País | Año | Alimento | Casos /Muertes | Serotipo |
|---|------------|--|-------------------|----------|
| Canadá | 1981 | Ensalada de col | 41/7 | NR |
| EUA | 1983 | Leche pasteurizada | 49/14 | 4b |
| EUA, los Ángeles | 1985 | Queso estilo mexicano | 142/48 | 4b |
| Londres | 1990 | Paté | > 350/90 | 4b |
| Francia | 1992 | Lengua de cerdo | 279/88 | 4b |
| Nueva Zelanda | 1992 | Mejillones ahumados | NR | NR |
| Francia | 1993 | Rillettes (carne de cerdo en conserva) | NR | NR |
| EUA | 1994 | Leche pasteurizada sabor chocolate | NR | NR |
| Francia | 1995 | Queso blando de leche cruda | NR | NR |
| EUA | 1998 | Salchichas | 108/14 | 4b |
| Finlandia | 1998 | Mantequilla | NR | NR |
| EUA | 1999 | Salchichas | 101/21 | 1/2a |
| Francia | 1999 -2000 | Lengua de cerdo en gelatina | NR | NR |
| EUA | 2000 | Queso fresco | 13/0 | 4b |
| EUA | 2000 | Carnes frías de pavo | 29/7 | NR |
| EUA | 2001 | Carnes frías | 28/0 | 1/2a |
| EUA | 2002 | Carnes frías | 54/8 | 4b |
| EUA | 2002 | Productos delicatessen | 46/11 | NR |
| EUA | 2003 | Queso fresco | 13/1 | 4b |
| EUA | 2005 | Pollo a la parrilla | 3/0 | 1/2b |
| EUA | 2006 | Queso | 3/1 | 4b |
| EUA | 2007 | Leche | 5/3 | 4b |
| Canadá | 2008 | Embutidos listos para su consumo | 57/23 | NR |
| EUA | 2008 | Ensalada de atún | 5/3 | 1/2a |
| EUA | 2011 | Melón | 147/33 | NR |
| EUA | 2012 | Queso Ricota | 22/4 | NR |
| EUA | 2013 | Queso maduro | 6/1 | NR |
| Austria, Dinamarca, Finlandia, Suecia y Reino Unido | 2018 | Maíz congelado | 47/9 | 4b |
| Dinamarca, Alemania y Francia | 2018 | Salmón ahumado | 12/4 | NR |
| Sudáfrica | 2018 | Salchichas | 978/189 | NR |
| España | 2019 | Embutidos | 226/3 y 7 abortos | NR |
| EUA | 2021 | Queso fresco | 13/1 | NR |

NR= no reportado

Cuadro 2. Brotes de listeriosis causado por *L. monocytogenes* reportados en diferentes partes del mundo transmitidos por el consumo de productos alimenticios contaminados.

| País | Notificación de casos de listeriosis | Notificación de brotes transmitidos por alimentos | Vigilancia pasiva de <i>L. monocytogenes</i> |
|--------------------------------|--------------------------------------|---|--|
| Argentina | No obligatoria | No obligatoria | Sí |
| Bolivia (Estado Plurinacional) | No obligatoria | No obligatoria. Obligatoria para casos diarreicos en niños. | NR |
| Brasil | No obligatoria | Informes esporádicos | Vigilancia indirecta por aislamientos de <i>L. monocytogenes</i> por brotes asociados a ETA |
| Chile | Obligatoria desde 2020 | Obligatoria | Vigilancia a través del laboratorio nacional de referencia (aislamientos de casos humanos y alimentos) |
| Colombia | No obligatoria | No obligatoria. Reportes de casos esporádicos en la literatura. | |
| Ecuador | No obligatoria | Obligatoria | NR |
| Perú | No obligatoria | Obligatoria | NR |
| Uruguay | Obligatoria | Obligatoria | Vigilancia de listeriosis invasiva |
| Venezuela | No obligatoria | Obligatoria | Informes de vigilancia suspendidos desde 2017 |

NR: No Reportado

Cuadro 3. Notificación epidemiológica de brotes de listeriosis por *L. monocytogenes* reportados en América Latina.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico producido por *L. monocytogenes* es muy variable, con un espectro que va desde una colonización asintomática hasta una infección grave con gran riesgo de muerte. El riesgo para desarrollar la infección dependerá de varios factores: i) el nivel de inmunidad del paciente (disminución de la inmunidad celular), ii) la disminución de la acidez gástrica (incrementa la predisposición a la infección) y iii) la virulencia que depende fundamentalmente de la LLO (Fuentes-Marín *et al.*, 2021). La listeriosis puede manifestarse de dos formas: gastroenteritis febril no invasiva y listeriosis invasiva grave, debido a su vía de entrada, la gastroenteritis febril no invasiva es más frecuente (Matle *et al.*, 2020).

Listeriosis no invasiva

Se manifiesta en adultos inmunocompetentes y generalmente causa meningitis atípica, septicemia y gastroenteritis febril caracterizada por fiebre y diarrea acuosa que dura de dos a tres días, estos síntomas pueden ir acompañados de dolor de cabeza y dolor de espalda. La dosis infectiva fluctúa entre 10^4 y más de 10^9 UFC/g de alimento. Esta infección suele ser autolimitada y puede resolverse en un periodo corto sin atención médica (Rodríguez-Auad, 2018).

Listeriosis invasiva

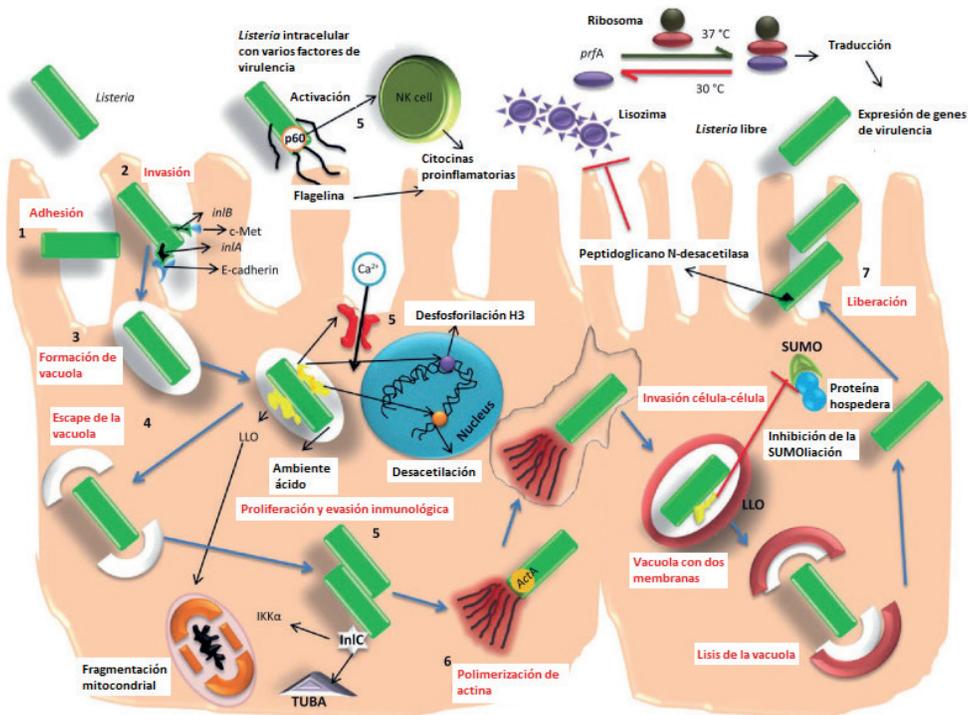
En la listeriosis invasiva afecta principalmente a individuos inmunocomprometidos, neonatos, ancianos, mujeres embarazadas y ocasionalmente individuos sanos, en estos casos un inóculo de 10^5 a 10^7 UFC/g es suficiente para causar la infección, se manifiesta como sepsis, meningitis, endocarditis, encefalitis, meningoencefalitis, septicemia e infección cerebral (Suárez *et al.*, 2017).

La listeriosis durante el embarazo es una seria amenaza para el feto, ya que un tercio de los casos confirmados de listeriosis de transmisión materno - fetal se resuelven como un aborto o mortinato. En mujeres embarazadas hay un riesgo diecisiete veces mayor de contraer listeriosis invasiva y ocurre principalmente en el tercer trimestre, generalmente se asocia con síntomas similares a los de una gripe con o sin problemas gastrointestinales. Sin embargo, las consecuencias de la infección del feto o del neonato son extremadamente graves e incluyen aborto, parto prematuro, neumonía y meningitis (Charlier *et al.*, 2020).

La listeriosis invasiva es responsable de más del 90% de las hospitalizaciones y con una tasa de letalidad de entre 20 y 30%, lo que la convierte en una de las ETA más graves (Matle *et al.*, 2020).

Factores de virulencia

L. monocytogenes cuenta con varios factores de virulencia que contribuyen a su patogenicidad y actúan en varias etapas del ciclo de infección al hospedero. La mayoría de los factores de virulencia se agrupan a lo largo del cromosoma en la isla de patogenicidad de *Listeria* - 1 (LIPI - 1), sin embargo, LIPI - 3 y LIPI - 4 también se han identificado a través de la secuenciación del genoma completo como portadores de importantes factores de virulencia (Matle *et al.*, 2020).



LLO, listeriolisina O; IKK α , I κ B cinasas; SUMO, (por sus siglas en inglés Small Ubiquitin-related Modifier) modificador postraduccional; c-Met, transición mesenquimatoso a epitelial; H, histona.

Figura 1. Factores de virulencia involucrados en la patogénesis de *L. monocytogenes* (modificado de Jadhav, 2015).

Internalinas

La adhesión e invasión a la célula hospedera por *L. monocytogenes* está mediada principalmente por dos subfamilias de proteínas internalinas. La primera subfamilia son proteínas de superficie grande (70 a 80 kDa), como InIA e InIB, codificadas por los genes *inIA* e *inIB*, que están codificados por el operón *inIAB*. Estas proteínas son 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). El segundo grupo son las proteínas de superficie de menor tamaño (25 - 30 kDa) como InIC, InID, InIE, InIF, InIG e InIH que carecen de la región de anclaje de la pared celular C-terminal (Vera *et al.*, 2013).

InIA es una proteína de superficie de 88 kDa que está covalentemente unida a la pared celular bacteriana, se expresa abundantemente y se distribuye uniformemente en la célula, esta se une al receptor eucariótico E - cadherina, promoviendo la internalización de *L. monocytogenes* en los enterocitos y su tránsito a través de la barrera intestinal. La interacción de la E - cadherina es fundamental para la invasión de las células ya que activa vías de señalización complejas para la reorganización del citoesqueleto (Lopes-

Luz *et al.*, 2021). InIB es otra proteína de superficie no unida covalentemente, el cual se une a diferentes receptores como el factor de crecimiento de hepatocito (receptor Met) y con glicosaminoglicanos de las células epiteliales. En el caso de Met, este es un receptor transmembranal con un dominio intracelular con acción tirosina kinasa, esta interacción InIB / Met produce una fosforilación transitoria de Met. Para *L. monocytogenes* esta unión permite una gama más amplia para su internalización en células hospederas, como hepatocitos, fibroblastos y células epitelioideas. Por lo tanto, la bacteria puede invadir diferentes hospederos eucarióticos, pero la eficiencia de la infección depende de la especie (Vera *et al.*, 2013).

Las internalinas son factores de virulencia muy importantes en *L. monocytogenes*, ya que, además de las InIA e InIB, la InIC afecta la rigidez del citoesqueleto, y la señalización inmune innata; InIP media la invasión placentaria e InIJ se expresa únicamente *in vivo*, aunque su receptor celular y tropismo tisular no han sido identificados (Radoshevich & Cossart, 2018).

Listeriolisina O y fosfolipasas

Una vez que *L. monocytogenes* se internaliza (ya sea por endocitosis o fagocitosis mediada por sus respectivos receptores), expresa otros factores de virulencia que están codificados en la LIPI - 1, permitiendo la liberación de las bacterias presentes en la vacuola (endosoma o fagosoma), y a su vez, se favorece su proliferación en el citosol, y diseminación a las células adyacentes (Quereda *et al.*, 2021).

La listeriolisina O (LLO) es una citolisina dependiente de colesterol codificada por el gen *hly*, que se une al colesterol y forma grandes poros en la membrana vacuolar, tiene un peso molecular de 60 kDa y la conforman 504 aminoácidos. Se produce en la fase exponencial con concentraciones máximas después de 8 a 10 horas de crecimiento y actúa como principal mediador de la ruptura de la membrana del fagosoma que se forma después de fagocitar a la bacteria (Longo *et al.*, 2012).

Una característica de esta citolisina es su actividad a pH bajo, lo que permite que *L. monocytogenes* escape del fagosoma al citosol de la célula infectada sin dañar su membrana plasmática. Además, la LLO influye en los niveles de calcio intracelular y estimula el metabolismo de los fosfoinosítidos para favorecer su entrada. Por otro lado, la alteración de la membrana del fagosoma se ve potenciada por dos fosfolipasas C (PLC), la fosfatidilinositol fosfolipasa C (PI - PLC) y la fosfatidilcolina fosfolipasa C (PC - PLC), las cuales están codificadas por los genes *plcA* y *plcB*, respectivamente (Shangwei Wu, 2015).

La acción citolítica de la LLO se ve aumentada por la acción de PI - PLC, que reconoce como sustrato a fosfatidilinositol y por PC - PLC, una lecitinasa que tiene actividad enzimática sobre fosfatidilcolina, fosfatidilserina y fosfatidiletanolamina. Las dos enzimas cooperan con la LLO en la lisis de las vacuolas primarias y secundarias de las células,

lizando a la célula hospedera por hidrólisis de los lípidos de la membrana. La PC - PLC es expresada como protoenzima y se requiere de la metaloproteasa Mpl dependiente de zinc para su maduración (Matle *et al.*, 2020).

Proteína polimerizante de actina

Después del escape de las vacuolas, *L. monocytogenes* se disemina rápidamente en el citosol y la proteína ActA (codificada por el gen *actA*) induce la polimerización de la actina del hospedero al actuar como factor promotor de la nucleación, lo cual le confiere movilidad. La polimerización de filamentos de actina se produce en un polo de la bacteria, se forma una estructura semejante a una cola de cometa que facilita el movimiento intracelular permitiendo la invasión a células vecinas. Aunque la principal función de la ActA es mediar el movimiento intracelular y la propagación de célula a célula, también se ha implicado en la agregación bacteriana y la formación de biopelículas, la internalización en las células huésped, el escape de la vacuola de entrada, la inducción de factor nuclear κB (NF - κB) y también evita la autofagia (Vera *et al.*, 2013).

Proteína asociada a la invasión

La proteína asociada a la invasión (p60), es una proteína extracelular que está codificada por el gen *iap*. La p60 es común entre el género *Listeria* spp., y se considera una enzima hidrolasa de peptidoglicano (mureína), juega un papel importante en la invasión al hospedero, la división celular y la viabilidad. La p60 facilita la separación del tabique durante la etapa final de la división celular, además, participa en la adherencia de *L. monocytogenes* en la célula hospedera (Matle *et al.*, 2020).

Factor regulador positivo A

La expresión de la mayoría de los factores de virulencia conocidos de *L. monocytogenes* es controlada por el Factor Regulador Positivo A (PrfA) (Figura 2). El PrfA es una proteína de 27 kDa, codificada por el gen *prfA* y está relacionada con la proteína Crp (proteína receptora de AMPc), también conocida como Cap (proteína activadora de catabolitos). Para que se produzca la regulación dependiente de PrfA, este debe reconocer y unirse a una secuencia palindrómica de ADN de 14 pb denominada box - PrfA, que suele estar situada río arriba del sitio de inicio transcripcional de los genes regulados por el PrfA. La complejidad de la regulación de PrfA, que se produce a múltiples niveles (transcripcional, postranscripcional y postraducciona) pone de relevancia la importancia fisiológica de expresar los genes de virulencia solo cuando sea necesario, las cepas que carecen de PrfA funcional no son virulentas (Vera *et al.*, 2013).

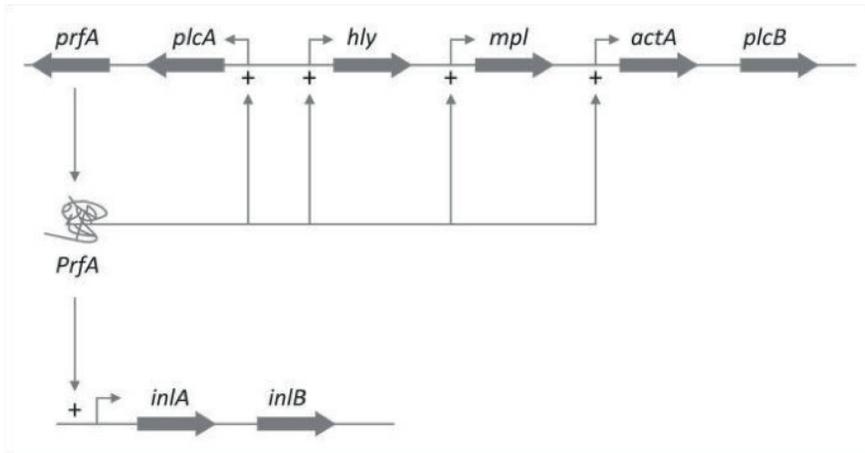


Figura 2. Organización del grupo central de genes de los factores de virulencia de *L. monocytogenes* (modificado de Matle *et al.*, 2020).

A nivel postranscripcional, la actividad de la PrfA se ve influenciada por una serie de factores ambientales y estados fisiológicos, como la presencia de carbohidratos fermentables, estado intracelular, crecimiento en medio mínimo y la entrada en la fase estacionaria (Vera *et al.*, 2013). Sin embargo, es importante mencionar que el factor sigma alternativo σ^B responde al estrés y desempeña un papel importante en la regulación de la expresión génica durante la infección, incluso a través de la coregulación de varios genes dependientes de σ^B y PrfA (Henderson *et al.*, 2020).

Resistencia antimicrobiana de *L. monocytogenes*

Algunos patógenos transmitidos por los alimentos son intrínsecamente resistentes a ciertos antibióticos y esto está relacionado con su fisiología general, mientras que otros patógenos desarrollan resistencia a los antibióticos por mutación u otros tipos de alteración genética. De acuerdo con la literatura, la resistencia a estos antibióticos podría surgir debido a su uso indebido o al impacto residual de los mismos en el ambiente (Kayode & Okoh, 2023). Diversos estudios han reportado la presencia de *L. monocytogenes* y otras especies de *Listeria* en los alimentos con un perfil de multiresistencia, esto debido al uso desmedido de antibióticos como promotores de crecimiento en la alimentación animal, dando lugar a la propagación de bacterias resistentes al ambiente (Rahimi *et al.*, 2010).

En el caso de plantas de producción de alimentos, la presencia de *L. monocytogenes* es motivo de preocupación porque al ingresar en estos lugares puede persistir en las diferentes áreas de procesamiento, materias primas, trabajadores, drenajes y conductos de ventilación. Por lo tanto, su estricto control se basa en procedimientos de higiene y sanitización. Para esto existen diferentes tipos de desinfectantes que se utilizan en cada

una de las áreas de producción y que tienen diferentes mecanismos de acción; los más utilizados en estas instalaciones son las soluciones a base de cloro y las sales cuaternarias de amonio como el cloruro de benzalconio (Korany *et al.*, 2018). Se ha documentado que *L. monocytogenes* puede generar tolerancia a estos biocidas como el cloruro de benzalconio y los mecanismos que utiliza son similares a los observados en los antibióticos de importancia clínica, provocando una resistencia cruzada a los antibióticos (Duze *et al.*, 2021). La resistencia adquirida también se atribuye a la adaptación al estrés ambiental como el calor, la desecación y el estrés biológico, debido al antagonismo microbiano que podría inducir respuestas de protección cruzada (Rahimi *et al.*, 2010).

En el caso de los productos del mar, los que son cultivados en granjas acuícolas son más propensos a estar expuestos al uso de antibióticos (a diferencia de los productos del mar extraídos del medio silvestre), con los que se alimentan los peces y mariscos para combatir las enfermedades resultantes de las prácticas de cría intensiva (Schar *et al.*, 2020).

De acuerdo con la Administración de Alimentos y Medicamentos (por sus siglas en inglés FDA, 2020), los antibióticos aprobados en EU para el tratamiento y control de enfermedades bacterianas en la acuicultura solo son las tetraciclinas, fenicoles y las sulfonamidas. Por otra parte, los productos de importación pueden estar expuestos a otras clases de antibióticos, incluyendo aquellos que se utilizan en el tratamiento de infecciones en seres humanos. Por lo tanto, el uso de antibióticos en la acuicultura puede generar la aparición de resistencia antimicrobiana en patógenos que causan ETA y que se transmiten por el consumo de estos productos contaminados (Iwamoto *et al.*, 2010). En consecuencia, es importante monitorear los cambios en el desarrollo de la resistencia antimicrobiana en *L. monocytogenes* para mantener opciones viables de tratamiento (Bland *et al.*, 2022).

Si bien la prevalencia por sí sola proporciona información importante sobre la persistencia y los eventos de contaminación, la evaluación de la resistencia antimicrobiana de los aislados ayuda a comprender el riesgo para la salud pública. Aunque *L. monocytogenes* es sensible a la penicilina, el gen *pen A* que codifica una proteína de unión a la penicilina (PBP, por sus siglas en inglés) identificada por primera vez en *Neisseria meningitidis*, se ha asociado con la resistencia de penicilina G en *L. monocytogenes*. Igualmente, la resistencia a los carbapenems entre las bacterias Gram positivas generalmente se desarrolla a través de mutaciones en las PBPs, lo cual podría explicar la resistencia adquirida a meropenem (Meletis, 2016). Si bien, antibióticos como penicilina, clortetraciclina, eritromicina, estreptomina, bacitracina y espectinomicina han sido utilizados como promotores del crecimiento en ganado y otros animales, también se utilizan como tratamiento en humanos, por lo que el uso continuo de estos antimicrobianos en la alimentación del ganado conduce a la formación de cepas bacterianas multirresistentes que podrían afectar gravemente a la salud de los consumidores (Luque-Sastre *et al.*, 2018).

Algunos estudios de *L. monocytogenes* aislados de alimentos, informan sobre la frecuencia de genes que están asociados a la susceptibilidad a los antibióticos utilizados en la listeriosis, no obstante, existen cepas aisladas de alimentos que presentan fenotipos intermedios y resistentes a antibióticos clínicamente relevantes para el tratamiento de la infección, ejemplo de estos antibióticos son ciprofloxacina, cloranfenicol penicilina, clindamicina y tetraciclina. Por otra parte, la resistencia a la eritromicina, gentamicina y rifampicina se informa con menos frecuencia (Bland *et al.*, 2022).

Aislamiento e identificación de *L. monocytogenes*

Los métodos que se utilizan para el aislamiento de *L. monocytogenes* a partir de alimentos y muestras ambientales se basan en métodos de Microbiología clásica. Estos métodos son sensibles, de bajo costo, pero requieren de varios días para el aislamiento. Por otro lado, con el avance tecnológico, se han desarrollado métodos rápidos para el análisis microbiológico en alimentos. A pesar de que estos métodos son rápidos y pueden dar un resultado confiable, deben ser confirmados por métodos de cultivo.

Enriquecimiento selectivo

Existen varios medios de enriquecimiento que se pueden utilizar para el aislamiento y detección de *L. monocytogenes* en muestras de alimentos y muestras ambientales. Las agencias reguladoras recomiendan medios de enriquecimiento como el caldo de enriquecimiento de *Listeria* amortiguado (BLEB), Caldo Fraser y caldo de enriquecimiento selectivo para *Listeria* modificado (UVM). Estas metodologías deben tener la sensibilidad de detectar a *Listeria* en 25 g o mL de muestra, para lograr esto, el Manual de Bacteriología Analítica de la FDA (BAM-FDA, 2022), en el capítulo 10 se describe un paso inicial de enriquecimiento para permitir la recuperación de células estresadas o dañadas, con el objetivo de alcanzar un nivel detectable antes de pasar al enriquecimiento selectivo. En el caso de la ISO 11290:2017, Método horizontal para la detección y enumeración de *L. monocytogenes* y de *Listeria* sp., se realiza un enriquecimiento selectivo primario y secundario.

A estos medios de enriquecimiento se les adicionan agentes selectivos para inhibir la microbiota acompañante de la muestra, ya que *Listeria* es de crecimiento lento y puede ser desplazada por otros microorganismos competidores. Los agentes selectivos más utilizados son: ácido nalidíxico para la inhibición de Gram negativos, acriflavina para inhibir el crecimiento de otras bacterias Gram positivas y cicloheximida para la inhibición de hongos y levaduras.

Aislamiento

Posterior al enriquecimiento selectivo, se procede a sembrar por estría cruzada en medios selectivos. Los medios más utilizados para el aislamiento de *L. monocytogenes* son agar Oxford y agar PALCAM (polimixina, acriflavina, cloruro de litio, ceftazidima, manitol y esculina). Ambos medios se incuban durante 24 a 48 h a 37°C. Las colonias de *Listeria* spp. en el agar Oxford son de un tamaño de 2 - 3 mm de diámetro de color verde oliva con un centro hundido y con un halo de hidrólisis de color negro debido al uso de la esculina.

En el agar PALCAM, las colonias tienen un tamaño de 2 mm de diámetro de color gris verdoso, con halo de hidrólisis de color negro y un centro hundido. Ocasionalmente, pueden desarrollarse otros Gram positivos como *Staphylococcus* spp. o *Enterococcus* spp., sin embargo, se pueden distinguir por la fermentación de manitol, que genera colonias grises o rojo - amarillas debido a la producción de ácidos por estos géneros. La principal limitación de estos medios es que no distinguen a *L. monocytogenes* de *Listeria* spp. Esto ha llevado al desarrollo de medios cromogénico como el Agar *Listeria* según Ottaviani y Agosti (ALOA) y CHROMagar™ *Listeria*. En el agar ALOA se utiliza un cromógeno que detecta la actividad de la β -D-glucosidasa, que es indicativa de especies de *Listeria*; por otro lado, la formación de un halo alrededor de la colonia indica el uso de lecitina por parte de *L. monocytogenes*. En ALOA, todas las colonias de *Listeria* son de color azul verdoso y las colonias de *L. monocytogenes* son azul verdoso con un halo opaco.

Identificación por pruebas bioquímicas

Las colonias típicas de *Listeria* spp., obtenidas de los medios selectivos y diferenciales tras el subcultivo a un medio no selectivo, se utilizan para su identificación a nivel de especie. Estas pruebas son la tinción de Gram donde se observa al microscopio bacilos cortos Gram positivos; la reacción de catalasa positiva por la liberación de oxígeno y agua en presencia de la enzima; la prueba de movilidad a 25 °C a los 7 días donde se observa crecimiento en forma de sombrilla cerca de la superficie; la fermentación de carbohidratos dando como resultado ramnosa positiva y xilosa negativa; la prueba de hemólisis en agar sangre al 5% de eritrocitos de carnero observando una β hemólisis discreta alrededor de las colonias; y la prueba de Christie–Atkins–Munch–Peterson (CAMP) donde se observa el sinergismo de las hemolisinas de *S. aureus* y *L. monocytogenes*, dando como resultado positivo una zona hemolítica en forma de punta de cerillo. Estas pruebas se requieren en los métodos de la norma ISO, BAM-FDA y del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA por sus siglas en inglés).

Identificación genotípica

Se ha documentado que la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), dirigida al gen *hlyA*, es sensible y rápida para confirmar la identificación de *L. monocytogenes* aislada en medios selectivos y diferenciales. La PCR genera excelentes resultados, para eso se debe de realizar una adecuada selección de los genes que se van a amplificar, estos genes pueden ser específicos de género y especie. Aunado a lo anterior, es necesario un adecuado diseño de iniciadores, con un tamaño adecuado de los amplicones y una temperatura de fusión apropiada. Adicionalmente, la PCR requiere de una menor concentración de ADN, con límites de detección bajos, lo cual facilita la identificación de *L. monocytogenes* en las muestras de estudio (Giraldo-Aristizábal *et al.*, 2021).

PERSPECTIVAS

La detección y estudio de *L. monocytogenes* aislada de alimentos se presenta como una tarea crucial para prevenir la aparición súbita de casos relacionados con este microorganismo. Para lograr este cometido, es imperativo avanzar en el desarrollo de métodos rápidos que no solo permitan evidenciar y caracterizar la bacteria de manera fenotípica, mediante perfiles bioquímicos y factores de virulencia, sino también genotípica, proporcionando así una comprensión más precisa de su distribución y dispersión en brotes alimentarios. En este contexto, la preocupación por la aparición de cepas bacterianas aisladas en alimentos que exhiben resistencia múltiple a los antibióticos está en constante aumento. Por ende, la detección temprana de estas cepas, así como el desarrollo de pruebas que faciliten su identificación, son aspectos cruciales para obtener un entendimiento más profundo de los diversos mecanismos y situaciones que propician la adquisición de tales genes de resistencia.

La importancia de profundizar en el conocimiento fundamental de cada microorganismo involucrado en brotes alimentarios, respaldada por el desarrollo de metodologías efectivas para su detección, nos orienta hacia el logro de la inocuidad alimentaria a nivel global. Este enfoque integral nos permite abordar no solo la prevención de casos agudos relacionados con *L. monocytogenes*, sino en mitigar la propagación de cepas resistentes a antibióticos, contribuyendo así a un futuro más seguro en el ámbito de la inocuidad alimentaria.

REFERENCIAS

Agencia Chilena para la Calidad e Inocuidad Alimentaria (ACHIPIA). (2017). "*L. monocytogenes*". Obtenido de Área Soporte al Análisis de Riesgo: <https://www.achipia.gob.cl/wp-content/uploads/2018/03/Ficha-Peligro-04-Listeria-v01.pdf>

Barrientos H, Edy Waldo, Lucas L, Juan Raúl, Ramos D, Daphne, Rebatta T, Mónica, & Arbaiza F, Teresa. (2015). "*Presencia de Listeria monocytogenes en canales porcinas en Lima, Perú*". Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú, 26(1), 135-139. <https://dx.doi.org/10.15381/rivep.v26i1.10907>

Bastam, M. M., Jalili, M., Pakzad, I., Maleki, A., & Ghafourian, S. (2021). "Pathogenic bacteria in cheese, raw and pasteurised milk". *Veterinary medicine and science*, 7(6), 2445–2449. <https://doi.org/10.1002/vms3.604>

Bland, R., Brown, S. R. B., Waite-Cusic, J., & Kovacevic, J. (2022). "Probing antimicrobial resistance and sanitizer tolerance themes and their implications for the food industry through the *L. monocytogenes* lens." *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 21(2), 1777–1802. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12910>

Castañeda-Ruelas, G. M., Chaidez-Quiroz, C., Salazar-Jiménez, E. P., Hernández-Chiñas, U., & Eslava-Campos, C. A. (2018). "*L. monocytogenes* y la listeriosis, problema de salud pública en México". *Salud Pública De México*, 60(4, jul-ago), 376-377. <https://doi.org/10.21149/9466>

CCAES (Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias) (2019). "Informe de fin de seguimiento del brote de listeriosis" www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/listeriosis/docs/Informe_cierre_Listeriosis_20190927.pdf

Charlier, C., Disson, O., & Lecuit, M. (2020). "Maternal-neonatal listeriosis. Virulence", 11(1), 391–397. <https://doi.org/10.1080/21505594.2020.1759287>

Duze, S. T., Marimani, M., & Patel, M. (2021). "Tolerance of *Listeria monocytogenes* to biocides used in food processing environments". *Food Microbiology*, 97, 103758. doi:10.1016/j.fm.2021.103758

EFSA-ECDC (2018). "Multi-country outbreak of *Listeria monocytogenes* sequence type 8 infections linked to consumption of salmon products".

Fuentes-Marín, M. D., López- Gómez, M., Miguel- Molinos, A. C., Sabanza- Belloso, M., Ciprian-Negru, G., & Jiménez- Moraleda, B. (Septiembre de 2021). "Infección por listeria monocytogenes: patogenia, diagnóstico y tratamiento". Obtenido de Revista Sanitaria de Investigación: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/infeccion-por-listeria-monocytogenes-patogenia-diagnostico-y-tratamiento/>

Giraldo-Aristizábal, A., Aguilera-Becerra, A. M., Urbano-Cáceres, E. X., Pedraza -Bernal, A. M., & Jaimes-Bernal, C. P. (2021). "Comparación teórica entre técnicas fenotípicas y genotípicas utilizadas en la identificación de *Listeria monocytogenes*". *Revista Facultad De Ciencias Básicas*, 16(2), 7–19. <https://doi.org/10.18359/rfcb.5012>

Henderson, L. O., Gaballa, A., Orsi, R. H., Boor, K. J., Wiedmann, M., & Guariglia-Oropeza, V. (2020). "Transcriptional profiling of the *L. monocytogenes* PrfA regulon identifies six novel putative PrfA-regulated genes". *FEMS microbiology letters*, 367(22), fnaa193. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnaa193>

Hitchins, D., Jineman K., Chen Y. (2022). *Bacteriological Analytical Manual Chapter 10. "Detection and Enumeration of Listeria monocytogenes in Foods Division of Human Food Safety"*. Office of New Animal Drug Evaluation, Center for Veterinary Medicine, United States Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, USA.

INS (Instituto Nacional de Salud). (2015). "Evaluación de riesgo de *Listeria monocytogenes* en salchicha, jamón, mortadela y salchichón en Colombia". Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos, 73-75.

ISO (2017). "Microbiología de la cadena alimentaria – Método horizontal para la detección y el recuento de *Listeria monocytogenes* y *Listeria spp.* – Parte 1: Método de detección". Norma internacional ISO 11290–1, Ginebra, Suiza

Iwamoto, M., Ayers, T., Mahon, B. E., and Swerdlow, D. L. (2010). "Epidemiology of seafood-associated infections in the United States". *Clin. Microbiol. Rev.* 23, 399–411. doi: 10.1128/cmr.00059-09

- Jadhav, S., (2015). "*Detection, subtyping and control of Listeria monocytogenes in food processing environments*", Doctoral dissertation, Melbourne, Swinburne University of Technology
- Kayode, A. J., & Okoh, A. I. (2023). "*Antimicrobial-Resistant Listeria monocytogenes in Ready-to-Eat Foods: Implications for Food Safety and Risk Assessment*". *Foods* (Basel, Switzerland), 12(6), 1346. <https://doi.org/10.3390/foods12061346>
- Korany, A.M., Hua, Z., Green, T., Hanrahan, I., El-Shinawy, S.H., El-Kholy, A., Hassan, G., Zhu, M.J., (2018). "*Efficacy of ozonated water, chlorine, chlorine dioxide, quaternary ammonium compounds and peroxyacetic acid against Listeria monocytogenes biofilm on polystyrene surfaces*". *Front. Microbiol.* <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02296>.
- Longo, D., Fauci, A., Kasper, Hauser, S., Jameson, L., Loscalzo, J. (2012). "*Harrison Principios de Medicina Interna*". 18 edición. Editorial McGraw Hill. Volumen 2. 2976-2979.
- Lopes-Luz, L., Mendonça, M., Bernardes Fogaça, M., Kipnis, A., Bhunia, A. K., & Bühner-Sékula, S. (2021). "*L. monocytogenes: review of pathogenesis and virulence determinants-targeted immunological assays*". *Critical reviews in microbiology*, 47(5), 647–666. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2021.1911930>
- Luque-Sastre, L., Arroyo, C., Fox, E. M., McMahon, B. J., Bai, L., Li, F., & Fanning, S. (2018). "*Antimicrobial Resistance in Listeria Species*". *Microbiology spectrum*, 6(4), 10.1128/microbiolspec.ARBA-0031-2017. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0031-2017>
- Maćkiw, E., Korsak, D., Kowalska, J., Felix, B., Stasiak, M., Kucharek, K., & Postupolski, J. (2021). "*Incidence and genetic variability of Listeria monocytogenes isolated from vegetables in Poland*". *International journal of food microbiology*, 339, 109023. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2020.109023>
- Matle, I., Mbatha, K. R., & Madoroba, E. (2020). "*A review of L. monocytogenes from meat and meat products: Epidemiology, virulence factors, antimicrobial resistance and diagnosis*". *The Onderstepoort journal of veterinary research*, 87(1), e1–e20. <https://doi.org/10.4102/ojvr.v87i1.1869>
- Mateus T., Silva J., Maia RL & Teixeira P. (2013) "*Listeriosis durante el embarazo: un problema de salud pública*", *ISRN Obstetricia y Ginecología* 2013 (2013), 851712, 1–6. 10.1155/2013/851712
- Meletis G. (2016). "*Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives*". *Therapeutic advances in infectious disease*, 3(1), 15–21. <https://doi.org/10.1177/2049936115621709>
- Montaño-Millan, D. (2015). "*DETERMINACIÓN DE LA PREVALENCIA DE Listeria monocytogenes EN PLANTAS DE DESPOSTE Y PUNTOS DE VENTA DE TRES REGIONES DE COLOMBIA*". *PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA*, 20-26.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2020). Recuperado el 01 de agosto de 2022 de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/food-safety>
- Orsi, R. H., & Wiedmann, M. (2016). "*Characteristics and distribution of Listeria spp., including Listeria species newly described since 2009*". *Applied microbiology and biotechnology*, 100(12), 5273–5287. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7552-2>
- Osimani, A. & Clementi, F. (2016). "*The occurrence of L. monocytogenes in mass catering: An overview in the European Union*". *International Journal of Hospitality Management* 57, 9-17.

Quereda, J. J., Morón-García, A., Palacios-Gorba, C., Dessaux, C., García-Del Portillo, F., Pucciarelli, M. G., & Ortega, A. D. (2021). "Pathogenicity and virulence of *L. monocytogenes*: A trip from environmental to medical microbiology. *Virulence*", 12(1), 2509–2545. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1975526>

Radoshevich, L., & Cossart, P. (2018). "*L. monocytogenes*: towards a complete picture of its physiology and pathogenesis". *Nature reviews. Microbiology*, 16(1), 32–46. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.126>

Rahimi, E., Ameri, M., & Momtaz, H. (2010). "Prevalence and antimicrobial resistance of *Listeria species* isolated from milk and dairy products in Iran". *Food Control*, 21, 1448-1452.

Rodríguez-Auad, Juan Pablo. (2018). "Panorama de la infección por *Listeria monocytogenes*". *Revista chilena de infectología*, 35(6), 649-657. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182018000600649>

Schar, D., Klein, E. Y., Laxminarayan, R., Gilbert, M., and Van Boeckel, T. P. (2020). "Global trends in antimicrobial use in aquaculture". *Sci. Rep.* 10:21878. doi: 10.1038/s41598-020-78849-3

SENASICA (Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad, y Calidad Agroalimentaria). (2016). Recuperado el 01 de agosto del 2022 de: <https://www.gob.mx/senasica/articulos/una-definicion-clara-de-inocuidad-70674?idiom=es>

Shangwei Wu. (2015). "*Molecular Medical Microbiology*". 2 edición. Volumen 1. Pág. 423-448.

Shinaway, S.H., Meshref, A.M., Zeinhom, M.M., & Hafez, D.A. (2017). "The survival of *listeria monocytogenes* in yoghurt and ice cream". *Journal Of Veterinary Medical Research*, 24 (2): 235-246.

Stessl, B., Wagner, M., & Ruppitsch, W. (2021). Multilocus Sequence Typing (MLST) and Whole Genome Sequencing (WGS) of *Listeria monocytogenes* and *Listeria innocua*. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 2220, 89–103. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0982-8_7

Suárez, R., Idiarte, L., Franchi, R., Pereira, L., Darrigol, J., Morales, M., Baldovino, R., Guerra, M., & Fernández, A. (2017). "*Listeriosis invasiva. Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura*". *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 88(5), 274-278. Recuperado en 13 de noviembre de 2023, de http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492017000500274&lng=es&tlng=es.

U.S. Food and Drug Administration (2020). *Animal Drugs @FDA*. Available at: <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/views/#/search> (Accessed 18 August 2020).

Vera, A., González, G., Domínguez, M., & Bello, H. (2013). "Principales factores de virulencia de *L. monocytogenes* y su regulación". *Revista chilena de infectología*, 30(4), 407-416. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182013000400010>

Wang Y., Zhao A., Zhu R., Lan R., Jin D., Cui Z. (2012). "Diversidad genética y tipificación molecular de *Listeria monocytogenes* en China", *BMC Microbiology* 12 (1), 119 10.1186/1471-2180-12-119

Willis, C., McLauchlin, J., Aird, H., Amar, C., Barker, C., Dallman, T., Elviss, N., Lai, S., & Sadler-Reeves, L. (2020). "Occurrence of *Listeria* and *Escherichia coli* in frozen fruit and vegetables collected from retail and catering premises in England 2018-2019". *International journal of food microbiology*, 334, 108849. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108849>