



# Infecciones por *Listeria*, *Corynebacterium* y *Bacillus*

S. de la Fuente Moral\*, A. Díaz de Santiago y J. Calderón-Parra

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. España. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España. Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro Segovia de Arana (IDIPHISA). Majadahonda. Madrid. España.

## Palabras Clave:

- Listeriosis
- Meningoencefalitis
- Difteria
- Carbunco

## Keywords:

- Listeriosis
- Meningoencephalitis
- Diphtheria
- Anthrax

## Resumen

*Listeria*, *Corynebacterium* y *Bacillus* son bacilos grampositivos aerobios ubicuos. *L. monocytogenes* es un patógeno zoonótico y transmitido por los alimentos. La listeriosis es una enfermedad con un amplio espectro de gravedad que va desde una gastroenteritis febril autolimitada hasta una enfermedad invasiva grave, con frecuente afectación del sistema nervioso central, que afecta predominantemente a personas con algún grado de inmunosupresión celular. Tiene predilección por mujeres embarazadas, en las que no suele producir enfermedad grave, pero en las que se asocia a graves complicaciones obstétricas y a altas tasas de morbilidad neonatal. *C. diphtheriae* es el agente causal de la difteria cutánea o de las vías respiratorias, con potenciales complicaciones cardíacas y neurológicas, mediadas por la toxina diftérica. El resto de las especies de *Corynebacterium* han sido consideradas tradicionalmente saprófitas, aunque en las últimas décadas se han descrito varias de ellas como causantes de infecciones oportunistas. *B. anthracis* produce carbunco o ántrax cutáneo, respiratorio o gastrointestinal, según la vía de entrada de las esporas, que son capaces de germinar en formas multiplicativas y generar toxinas, responsables de la enfermedad, estando considerado como uno de los potenciales agentes de bioterrorismo por su elevada letalidad.

## Abstract

### *Listeria*, *Corynebacterium*, and *Bacillus* infections

*Listeria*, *Corynebacterium*, and *Bacillus* are ubiquitous gram-positive bacilli. *L. monocytogenes* is a zoonotic pathogen that is transmitted by food. Listeriosis is a disease with a wide spectrum of severity that ranges from self-limiting febrile gastroenteritis to severe invasive disease with frequent involvement of the central nervous system. It predominantly affects people with some degree of cellular immunosuppression. It has a predilection for pregnant women, in whom it does not tend to produce severe disease, but is associated with severe obstetric complications and high rates of neonatal morbidity and mortality. *C. diphtheriae* is the causal agent of cutaneous or respiratory tract diphtheria, with potential cardiac or neurological complications mediated by the diphtheria toxin. The rest of the *Corynebacterium* species have traditionally been considered saprobionts, although various species have been described as the causal agents of opportunistic infections in recent decades. *B. anthracis* produces cutaneous, respiratory, or gastrointestinal anthrax, according to the spores' route of entry. The spores are capable of germinating and multiplying, generating the toxin that is responsible for the disease. It is considered a potential bioterrorism agent for its high degree of lethality.

\*Correspondencia

Correo electrónico: Sarafm28@hotmail.com

## Listeria monocytogenes

### Epidemiología

*Listeria monocytogenes* es un patógeno zoonótico, descubierto en 1926, descrito como patógeno humano en 1929 e incorporado al grupo de patógenos transmitidos por alimentos en 1983<sup>1</sup>. La incidencia global se desconoce, aunque ha aumentado al incorporarse en el año 2000 al listado de enfermedades de declaración obligatoria. Aunque representa menos del 1% de las enfermedades transmitidas por los alimentos, es la que acarrea mayor tasa de mortalidad (en torno al 15%, aunque con un importante sesgo de notificación) en Europa y EE. UU.<sup>2</sup>, especialmente en pacientes mayores, pacientes inmunodeprimidos y recién nacidos. *L. monocytogenes* es un microorganismo ubicuo cuyo hábitat principal es el suelo y la materia vegetal en descomposición. Se ha aislado en numerosos productos alimenticios para seres humanos y animales, agua y heces de numerosas especies de animales y de seres humanos (el 1%-5% de los individuos sanos son excretores fecales de *L. monocytogenes*<sup>3</sup>). Dada su capacidad de supervivencia en ambientes pobres en oxígeno, ácidos y con alto contenido en sal y en un amplio rango de temperaturas (de 1°C a 45°C), es un patógeno de fácil diseminación en la industria alimentaria. La listeriosis invasiva suele presentarse como una enfermedad esporádica en pacientes susceptibles, mientras que la gastroenteritis se identifica más comúnmente en el contexto de un brote, habitualmente asociado a carnes procesadas, quesos blandos, patés, productos crudos y comidas preparadas<sup>4</sup>.

### Microbiología

*L. monocytogenes* es la única especie de *Listeria* que infecta a los seres humanos, aunque se han notificado casos raros de infecciones por *L. ivanovii* y *L. grayi*<sup>5</sup>. *L. monocytogenes* es un microorganismo aerobio y anaerobio facultativo que no forma esporas. Es un bacilo grampositivo corto que se presenta individualmente o en cadenas cortas, aunque puede decolorarse durante el proceso de tinción y mostrarse como gramnegativo o variable con la tinción de Gram; a veces, se observan bacilos cortos o cocobacilos. Esta variabilidad hace que su identificación en la tinción de Gram sea un reto diagnóstico, y puede ser confundido con diplococos, difteroides, *Haemophilus* u otros bacilos gramnegativos<sup>6</sup>. *L. monocytogenes* muestra una movilidad característica «tambaleante» a 28°C. Crece bien en los medios de cultivo habituales en condiciones óptimas a 30-37°C, aunque puede crecer a temperaturas de refrigeración (4-10°C), y muestra en medios de agar sangre una estrecha zona de beta-hemólisis clara alrededor de cada colonia.

### Etiopatología

La mayoría de las infecciones en pacientes adultos son el resultado de la ingesta oral, la penetración de la mucosa intesti-

nal y su diseminación sistémica. *L. monocytogenes* invade las células mediante la unión de internalinas bacterianas con la cadherina E de las células huésped<sup>7</sup>, y crece en el citoplasma como patógeno intracelular facultativo. A continuación, el organismo utiliza un mecanismo único de propagación de una célula a otra sin exponerse al entorno extracelular<sup>8</sup>, a través de la polimerización de la actina en la superficie de la bacteria que le permite impulsarse por sí misma<sup>9</sup>. La listeriolisina O, una toxina hemolítica y citolítica formadora de poros, es su principal factor de virulencia; induce la falta de respuesta del receptor de células T<sup>10</sup>. La respuesta inmunitaria a *L. monocytogenes* se basa principalmente en la activación de los macrófagos por los linfocitos T, por lo que las alteraciones en la inmunidad celular, la función de los macrófagos o sus vías de señalización aumentan la susceptibilidad a la infección<sup>11,12</sup>:

#### Edad

La mayoría de los casos ocurren en pacientes mayores de 65 años, como resultado de la inmunosenescencia.

#### Embarazo

La mayor susceptibilidad puede atribuirse a las alteraciones en el sistema inmune durante el mismo, especialmente en el tercer trimestre<sup>13</sup>. Durante la bacteriemia materna, *L. monocytogenes* puede atravesar la placenta e infectar al feto.

#### Inmunosupresión

Cualquier grado de inmunosupresión celular aumenta el riesgo de enfermedad invasiva por *L. monocytogenes*; la mayoría de los casos declarados de la enfermedad se producen en pacientes susceptibles: neoplasias sólidas o hematológicas y su tratamiento, tratamiento crónico con corticoides, trasplante de órgano sólido, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) avanzada, especialmente sin tratamiento, enfermedades crónicas (diabetes, cirrosis, enfermedad renal crónica y hemodiálisis, alcoholismo) o enfermedades autoinmunes y del colágeno y su tratamiento, especialmente los fármacos anti-TNF.

### Manifestaciones clínicas y manejo diagnóstico

La enfermedad producida por *L. monocytogenes* depende, fundamentalmente, de la situación inmunológica del huésped.

#### Infección en pacientes inmunocompetentes

El estado más frecuente tras la exposición a *L. monocytogenes* en pacientes inmunocompetentes es el de portador asintomático; el 10% desarrollará una enfermedad leve.

#### Gastroenteritis febril

No es infrecuente que se notifiquen brotes por alimentos contaminados, más en verano, con una alta tasa de ataque (50%-100%).

**Clínica.** Ocurre típicamente en pacientes sanos después de la ingesta de un gran inóculo de bacterias desde alimentos contaminados. El período de incubación es de alrededor de 24 horas, sustancialmente más corto que el de la enfermedad

invasiva. Los síntomas son los de la diarrea infecciosa aguda y suele autolimitarse en 48 horas. Durante los brotes, se han notificado casos de infecciones invasivas en pacientes susceptibles.

**Diagnóstico.** Se debe sospechar listeriosis en pacientes con presunta exposición y diarrea infecciosa aguda; la mayor parte de los casos no se diagnostican por su naturaleza autolimitada. Deben obtenerse estudios de heces para descartar causas alternativas comunes de enfermedad diarreaica, y hemocultivos (HHCC) en pacientes febriles y en inmunodeprimidos. En ausencia de bacteriemia, es difícil establecer un diagnóstico definitivo, siendo generalmente un diagnóstico de presunción en el contexto de un brote.

#### Enfermedad invasiva

Las formas más frecuentes de enfermedad invasiva son la bacteriemia (29%), la afectación de sistema nervioso central (SNC) (24%) o la infección asociada al embarazo (43%). El período de incubación de la listeriosis invasiva es más largo que en la gastroenteritis, de 11 días de media; el 90% de los casos ocurren dentro de los 28 días<sup>14</sup>.

**Bacteriemia (excluidas mujeres embarazadas y neonatos).** *L. monocytogenes* es considerada la causa del 20%-50% de las bacteriemias primarias; se produce en pacientes susceptibles y tiene una alta tasa de mortalidad (40%-45%)<sup>15</sup>.

**Clínica.** Fiebre y tiritona; una cuarta parte de los pacientes habían presentado diarrea. El riesgo de infección del SNC es alto.

**Diagnóstico.** HHCC. El cultivo de heces no está indicado.

**Infección del sistema nervioso central.** *L. monocytogenes* causa alrededor del 10% de las meningitis infecciosas, siendo el segundo patógeno más frecuente en pacientes inmunosuprimidos, pacientes diabéticos o con consumo perjudicial de alcohol<sup>16</sup>. La mortalidad es alta, alrededor del 30%, y se ha mantenido estable en los últimos años; de los pacientes que sobreviven, hasta el 45% presenta secuelas<sup>15</sup>.

**Clínica.** La manifestación más frecuente es la fiebre (90%), pero no siempre va acompañada de signos meníngeos; puede haber una disminución del nivel de consciencia y signos focales hasta en un tercio de los pacientes, sugiriendo encefalitis. La rombencefalitis (encefalitis que afecta el tronco del encéfalo y/o el cerebelo) es una manifestación poco común que ocurre típicamente en individuos sanos que han adquirido la infección a través del consumo de alimentos contaminados, a menudo en brotes.

**Diagnóstico.** Se deben obtener HHCC y realizarse punción lumbar (PL) con análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), cultivo y PCR (reacción en cadena de la polimerasa) si está disponible, en todos los casos de pacientes con sospecha clínica de meningitis o neurolisteriosis.

Hallazgos en el LCR: pleocitosis, con un diferencial que puede oscilar entre el 100% de células polimorfonucleares y

el 100% de mononucleares. *L. monocytogenes* es la única bacteria no tuberculosa que produce pleocitosis mononuclear en ausencia de terapia con antibióticos. La hiperproteorraquia es moderada, y se observa hipoglucorraquia en el 40% de los pacientes. La tinción de Gram del LCR tiene una sensibilidad baja, observando bacilos grampositivos intracelulares y extracelulares en solo un tercio de los pacientes<sup>15</sup>; en algunas ocasiones, *L. monocytogenes* puede confundirse con otros patógenos en la tinción de Gram<sup>6</sup>. En este escenario, la PCR multiplex para la infección del SNC es muy útil<sup>17</sup>. El cultivo suele ser positivo, aunque se demora alrededor de 24 horas.

Los HHCC son positivos en más de la mitad de los casos. En las raras ocasiones en que el cultivo de LCR y la PCR son negativos pero los HHCC son positivos y el paciente presenta clínica compatible, se puede hacer el diagnóstico. En los pacientes con rombencefalitis, los HHCC son positivos con mayor frecuencia que los cultivos de LCR.

Si las pruebas microbiológicas iniciales son negativas, pero la sospecha de neurolisteriosis es alta, se deben repetir.

**Diagnóstico diferencial.** Depende de la presentación clínica:

1. Pacientes con clínica de meningitis y pleocitosis polimorfonuclear en el LCR: otras meningitis bacterianas. La meningoencefalitis por *L. monocytogenes* debe sospecharse (y cubrirse empíricamente) en pacientes mayores de 50 años, con cualquier grado de inmunodepresión celular o enfermedades crónicas predisponentes, y en mujeres embarazadas.

2. Pacientes con clínica de meningitis y pleocitosis linfomononuclear: infecciones víricas, fúngicas y micobacterianas del SNC. La sospecha de *L. monocytogenes* se debe establecer en presencia de factores de riesgo.

3. Pacientes con rombencefalitis: la listeriosis es la causa infecciosa más común; sin embargo, en este escenario se deben considerar causas no infecciosas, especialmente la esclerosis múltiple y la presentación neurológica de otras enfermedades autoinmunes sistémicas. El bajo nivel de consciencia y la fiebre apoyan la sospecha de listeriosis. Entre las causas infecciosas se incluyen la familia *Herpesviridae*, tuberculosis, enfermedad de Lyme y neurobrucelosis. Por lo general, la distinción se basa en cultivos o pruebas moleculares del LCR.

#### Listeriosis en mujeres embarazadas

La incidencia de listeriosis en el embarazo es 15 veces mayor que en la población general, y más frecuente en el tercer trimestre<sup>18</sup>.

**Clínica.** Gastroenteritis febril y bacteriemia. La infección suele ser leve, se autolimita sin tratamiento y el diagnóstico se pierde si no se obtienen HHCC; la afectación del SNC es infrecuente, incluso en presencia de bacteriemia. Pese al buen pronóstico en la mujer gestante, las infecciones fetales y neonatales pueden ser graves.

**Diagnóstico.** Se debe sospechar listeriosis en mujeres embarazadas con presunta exposición y síntomas compatibles, principalmente fiebre o diarrea en ausencia de causa alternativa. Se recomienda la realización de HHCC y, si la sospecha es alta, iniciar antibioterapia empírica; los cultivos de heces

no se recomiendan<sup>19</sup>. Las mujeres embarazadas asintomáticas con presunta exposición no precisan ninguna evaluación diagnóstica ni actuación terapéutica, aunque sí se debe advertir que el período de incubación puede extenderse hasta dos meses y deben consultar ante la presencia de síntomas durante el mismo.

### Infección fetal y neonatal

**Clínica.** Las infecciones fetales y neonatales son graves y pueden provocar pérdida fetal, parto prematuro, sepsis neonatal, meningitis y muerte<sup>19</sup>. La evaluación de la sepsis neonatal y la meningitis incluye cultivos de sangre y LCR; si es posible, también debe obtenerse un cultivo de placenta. Las manifestaciones de la infección están relacionadas con el momento en el que ocurra la enfermedad materna:

**Granulomatosis infantiséptica.** Es una rara infección diseminada que se adquiere por vía transplacentaria, caracterizada por la presencia de lesiones cutáneas y granulomas y abscesos en múltiples órganos. La mayoría de los afectados nacen muertos o mueren a las pocas horas de nacer. El diagnóstico incluye el análisis histopatológico de la placenta, que muestra una corioamnionitis pronunciada con abscesos; los organismos a menudo son visibles dentro del epitelio del amnios sin tinciones especiales, pero se demuestran claramente con tinción de Gram o de plata metenamina.

**Listeriosis neonatal de inicio precoz.** Se presenta como sepsis neonatal en los primeros días de vida, y se asocia a parto prematuro y corioamnionitis; es adquirida intraútero y presenta una alta mortalidad.

**Listeriosis neonatal de inicio tardío.** Ocurre más allá de los siete días de vida y generalmente se presenta como meningitis neonatal en recién nacidos a término de madres asintomáticas, que adquieren la infección en el canal del parto. Tiene menor mortalidad que la sepsis neonatal, pero hasta el 40% de los lactantes que sobreviven presentan secuelas neurológicas.

### Infección focal

Se han descrito numerosas manifestaciones focales de listeriosis en informes de casos y series pequeñas. No presentan características específicas, pero tienden a ocurrir en pacientes inmunodeprimidos. El diagnóstico se establece mediante la recuperación de *L. monocytogenes* en cultivo de la localización afectada.

## Tratamiento

El tratamiento de elección para la infección por *L. monocytogenes* es ampicilina o penicilina. Se ha demostrado sinergia de ambas con aminoglucósidos y cotrimoxazol. Macrólidos, cotrimoxazol, quinolonas, linezolid, tetraciclinas, rifampicina o meropenem son alternativas útiles. *L. monocytogenes* posee resistencia natural a las cefalosporinas<sup>6</sup>. El tratamiento varía con los diferentes síndromes clínicos:

### Gastroenteritis

Los pacientes asintomáticos o con clínica leve con presunta exposición no precisan tratamiento. En los pacientes con sospecha de gastroenteritis febril por *L. monocytogenes* con factores de riesgo se recomienda tratamiento para evitar el desarrollo de listeriosis invasiva, con amoxicilina o cotrimoxazol en dosis habituales durante 5 o 7 días.

### Enfermedad invasiva (pacientes no gestantes)

Ampicilina intravenosa (200–300 mg/kg/día)<sup>20</sup>. Ampicilina demuestra una actividad bactericida retardada *in vitro* en las concentraciones alcanzadas en el LCR, por lo que en pacientes con infección del SNC se recomienda la adición sinérgica de aminoglucósido en una dosis única diaria durante los primeros 3–5 días<sup>15</sup>. La misma recomendación se aplica a la bacteriemia por el riesgo de siembra en el SNC. La asociación de ampicilina con cotrimoxazol es al menos tan eficaz<sup>21</sup> y puede ser más apropiada en pacientes con deterioro de la función renal.

En pacientes con alergia a betalactámicos, el manejo depende de la gravedad y del tipo de reacción alérgica<sup>20</sup>. En pacientes con alergia a penicilina mediada por IgE (urticaria, angioedema, anafilaxia) puede realizarse desensibilización, o elegir un régimen alternativo. Los pacientes con alergia a penicilina no mediada por IgE requieren un régimen alternativo. Se recomienda cotrimoxazol (10–20 mg/kg/día —basado en trimetoprim— en cuatro dosis), en asociación con aminoglucósidos o rifampicina. Otras opciones incluyen: meropenem (2 g intravenosos cada 8 horas) más gentamicina, si se permite el uso de carbapenemes; linezolid también es activo, pero la experiencia clínica es escasa, lo mismo que con rifampicina o quinolonas. Los macrólidos y las tetraciclinas, aunque tienen actividad *in vitro* contra *L. monocytogenes*, son bacteriostáticos, su eficacia clínica es incierta y se ha informado de resistencia mediada por plásmidos, por lo que no se recomienda su uso.

La infección invasiva por *L. monocytogenes* asocia altas tasas de mortalidad, por lo que el inicio inmediato de tratamiento antibiótico es de vital importancia. Se debe mantener una alta sospecha clínica, especialmente en las infecciones del SNC, e incluir tratamiento para listeriosis en todos los pacientes con sospecha de meningitis que presenten factores de riesgo. Se recomienda mantener el tratamiento durante 14 días en las bacteriemias, extendiéndolo hasta 3–6 semanas en inmunodeprimidos. Para la infección del SNC, la duración recomendada es de 3–4 semanas, hasta ocho semanas si se trata de enfermos inmunodeprimidos, por la alta tasa de recidivas. Los aminoglucósidos pueden suspenderse tras la defervescencia<sup>6</sup>.

Para el tratamiento de los pacientes con infección focal por *L. monocytogenes* se utilizará ampicilina con aminoglucósidos o cotrimoxazol, con una duración adaptada al sitio específico de la infección. En situaciones que requieran tratamientos muy prolongados, se puede plantear el cambio a la vía oral con amoxicilina o cotrimoxazol tras dos semanas de tratamiento intravenoso.

### Pacientes embarazadas

No hay ensayos aleatorizados para evaluar el régimen y la duración óptimos del tratamiento. Si bien el pronóstico de

las pacientes embarazadas es favorable, existe un alto riesgo de complicaciones obstétricas y una alta tasa de morbilidad para el neonato. El manejo depende de la clínica<sup>22</sup>:

1. Las pacientes asintomáticas, incluso con exposición a alimentos presuntamente contaminados, no precisan tratamiento. Deben ser instruidas para consultar en caso de síntomas en el período de incubación.

2. Las pacientes con síntomas y presunta exposición deben recibir tratamiento empírico con ampicilina 2 g intravenosos cada 4 horas a la espera de los resultados. En pacientes alérgicas a penicilina, se recomienda cotrimoxazol, siempre que no esté en el primer trimestre o en el último mes de embarazo, o meropenem si se permite. Si ninguna de estas opciones puede administrarse, se ha utilizado vancomicina, aunque la evidencia disponible está basada en casos aislados. Si los HHCC son positivos, se recomienda mantener el tratamiento durante 14 días, y vigilancia fetal con ecografía semanal durante el tercer trimestre. Si los HHCC son negativos y no se establece un diagnóstico alternativo, el enfoque óptimo es incierto; en general, se recomienda completar un ciclo de tratamiento antibiótico con amoxicilina oral o cotrimoxazol y valorar la vigilancia obstétrica.

3. Dado lo inespecífico de la clínica de la listeriosis y el riesgo en pacientes embarazadas, se recomienda considerar esta posibilidad en todas las pacientes embarazadas con fiebre y trabajo de parto prematuro, realizar HHCC y plantear la necesidad de tratamiento empírico.

#### Recién nacidos

Se recomienda tratamiento con ampicilina y gentamicina intravenosas.

#### Otras consideraciones

Son las siguientes:

1. Si se ha iniciado tratamiento con dexametasona para la meningitis bacteriana, debe suspenderse una vez que se identifique *L. monocytogenes*.

2. En pacientes tratados con fármacos inmunosupresores, es deseable reducir el nivel de inmunosupresión.

3. En los pacientes sin mejoría clínica, se recomienda descartar metástasis sépticas mediante pruebas de imagen.

4. Algunos autores recomiendan hacer un cribado sistemático de enfermedad maligna en pacientes con infección del SNC por *L. monocytogenes* sin factores de riesgo evidentes.

## Corynebacterium

### Epidemiología

Existen descripciones clínicas compatibles con difteria en la antigüedad. Klebs aisló *C. diphtheriae* de una pseudomembrana en 1884 y Loeffler demostró que era el agente etiológico de la difteria. En 1888, Roux y Yersin describieron la toxina y sus efectos clínicos. En 1890 von Behring y Kitasato demostraron el concepto de inmunidad pasiva mediante el desarrollo de la antitoxina en cobayas, por lo que recibieron el Nobel de Medicina en 1901.

En la era prevacunal, la difteria era una enfermedad infantil con alta tasa de mortalidad (5%-8%), causante de más del 1% de las muertes en niños<sup>23</sup>. El tratamiento con antitoxina a principios del siglo XX tuvo un efecto beneficioso sobre la mortalidad, aunque la incidencia se mantuvo elevada hasta la introducción de la vacunación con toxoide en la década de 1930.

Debido a la vacunación contra la difteria, prácticamente universal en países desarrollados<sup>24</sup>, está aumentando relativamente la morbilidad producida por otras especies de *Corynebacterium* en pacientes debilitados, inmunosuprimidos y portadores de dispositivos médicos, especialmente endovasculares.

### Microbiología

El género *Corynebacterium* se agrupa dentro del orden *Actinomycetales*, e incluye más de 80 especies de bacilos grampositivos aerobios, no formadores de esporas, no ácido-alcohol resistentes, no encapsulados e inmóviles. En los últimos años, se ha reorganizado taxonómicamente según parámetros genéticos y químicos, estando más relacionado con el género *Mycobacterium* que otros corineiformes; su pared celular tiene ácidos micólicos de cadena corta y otros ácidos que le confieren lipofilia. Crecen bien en medios de cultivo generales como agar sangre, dando lugar a colonias secas. En la tinción de Gram, muestran una disposición característica a modo de caracteres chinos y pueden presentar una tinción de Gram variable, debido al adelgazamiento de la pared celular que conduce a la descoloración<sup>25</sup>. En las regiones polares de la bacteria se encuentran gránulos metacromáticos de color azul púrpura a rojo con azul de metileno.

*C. diphtheriae* (*korune*, maza y *diphthera*, cuero en griego) recibe su nombre por su característica apariencia en forma de maza en la tinción de Gram y su propensión a formar una pseudomembrana similar al cuero. Se cultiva en medios especiales<sup>26</sup> con ácido telúrico que inhibe los gramnegativos y la mayoría de la flora respiratoria superior (Loeffler, Mueller-Miller o Tinsdale), en los que forman colonias de color negro grisáceo con un halo marrón.

El resto de *Corynebacterium* son, en general, microorganismos comensales de piel y mucosas con escaso poder patógeno, aunque en las últimas décadas se han descrito varias de ellas como causantes de infecciones oportunistas; algunas de las cuales presentan una amplia resistencia a antimicrobianos.

### Etiopatogenia

*C. diphtheriae* es considerado un modelo clásico de virulencia bacteriana por la producción de exotoxina, siendo esta la responsable de la mayor parte de las manifestaciones de la enfermedad. La potente toxina de la difteria es codificada por el gen *tox*, que transmiten los corinebacteriófagos. Se compone de tres dominios: uno de unión al receptor celular, un dominio transmembrana y un dominio catalítico que impide el correcto ensamblaje entre el ARN de transferencia, el ARN mensajero y el ribosoma, deteniendo la síntesis proteica<sup>25</sup>. Existen cepas no toxigénicas de *C. diphtheriae*, morfoló-

gicamente indistinguibles de las cepas toxigénicas, y que no producen enfermedad; si son infectadas por los fagos, pueden convertirse en toxigénicas. *C. pseudotuberculosis* y *C. ulcerans* también pueden elaborar toxina.

## Manifestaciones clínicas

### Difteria

**Difteria de las vías respiratorias.** Se transmite por microgotitas respiratorias. Los primeros síntomas incluyen odinofagia, malestar general y fiebre, con posterior formación de una pseudomembrana sobre la faringe inicialmente blanca que luego se vuelve negra, y que puede extenderse por la vía respiratoria hasta obstruirla completamente; su extracción forzada causa sangrado de la mucosa. Un tercio de los pacientes presentan grandes adenopatías cervicales y submandibulares que confieren el aspecto clásico de «cuello de toro», y que pueden sangrar o necrosarse<sup>27</sup>. La tasa de mortalidad es de aproximadamente el 10% sin tratamiento, y se produce por asfixia o miocarditis.

La toxicidad cardíaca se observa en hasta el 25%-30% de los pacientes<sup>28</sup>, unos 10 días después del inicio de los síntomas. Se produce una miocarditis aguda, que puede causar disfunción sistólica, arritmias y bloqueo auriculoventricular, con una mortalidad del 30% sin tratamiento. La presencia de pseudomembrana amigdalina y de adenopatías cervicales grandes predicen la afectación cardíaca.

La toxicidad neurológica es menos frecuente (5%), y también se relaciona con la gravedad del cuadro respiratorio<sup>27</sup>. Durante la fase de estado, se produce una neuropatía motora local que se manifiesta como debilidad del paladar blando y la faringe posterior y que puede asociar debilidad bulbar y neuropatías oculomotoras. También se puede observar una neuropatía motora descendente que afecta a los miembros y al diafragma, una polineuropatía sensitiva en guante y calcetín o una disfunción autonómica que puede ocurrir hasta 3 meses después de la resolución del cuadro respiratorio. La recuperación completa es la norma, y la clínica revierte al bloquear la toxina.

**Difteria cutánea.** Se transmite por contacto y se caracteriza por úlceras crónicas que no cicatrizan y forman una membrana grisácea. *C. diphtheriae* se aísla habitualmente con otros patógenos, y la infección no responde a antitoxina, por lo que se ha discutido su patogenicidad. Las lesiones pueden ser reservorios y fuentes de diseminación de la infección.

### Infecciones producidas por otras especies de *Corynebacterium*

*C. ulcerans*, *C. hemolyticum* y *C. pseudotuberculosis* pueden producir toxina diftérica y causar una enfermedad similar a la difteria, aunque generalmente de transmisión zoonótica.

Las especies saprofitas de *Corynebacterium* pueden producir infecciones invasivas, generalmente bacteriemia, endocarditis o complicaciones metastásicas en pacientes susceptibles, por comorbilidad o inmunosupresión. Es una causa frecuente de infección nosocomial.

## Diagnóstico

El diagnóstico de difteria es principalmente clínico; el diagnóstico diferencial incluye mononucleosis, faringitis y amigdalitis estreptocócica o vírica, angina de Vincent y epiglotitis aguda.

Para el diagnóstico microbiológico de la difteria respiratoria, se debe retirar la membrana y enviarla al laboratorio rápidamente, informando de la sospecha para inocularla en medio de cultivo selectivo. En la difteria cutánea se puede recoger aspirado o hisopado de las lesiones. La disposición en letras chinas en la tinción Gram puede permitir una identificación presuntiva<sup>25</sup>. La demostración de la toxina en el laboratorio se ha hecho tradicionalmente por inmunoprecipitación en agar (prueba de Elek), aunque por las dificultades en su interpretación, actualmente se detecta mediante PCR del gen *tox*, o enzoinmunoanálisis que usa anticuerpos monoclonales contra el fragmento A de la exotoxina y es altamente preciso<sup>26</sup>. La difteria es una enfermedad de declaración obligatoria.

El resto de las corinebacterias son aislables en agar sangre con fosfomicina, crecen tras 24-48 horas a 37°C con atmósfera enriquecida en CO<sub>2</sub> y son frecuentemente contaminantes. Actualmente, existen pruebas moleculares y genéticas sencillas y rápidas que permiten la identificación correcta de las distintas especies (MALDI-TOF, PCR), con información acerca de la sensibilidad a los antimicrobianos.

## Tratamiento

La base del tratamiento de la difteria respiratoria es la administración precoz de antitoxina diftérica, junto al tratamiento antibiótico y las medidas de soporte y vigilancia de las alteraciones cardíacas y circulatorias. El manejo de la vía aérea es crítico durante el tratamiento de la difteria respiratoria, estando recomendada la intubación profiláctica.

La antitoxina neutraliza la toxina circulante libre y no tiene efecto sobre la toxina fijada a los tejidos, por lo que se debe retirar la membrana. Su administración debe ser lo más precoz posible, preferiblemente en las primeras 48 horas, para prevenir la progresión de la enfermedad, por vía intravenosa en una dosis de 20000 a 120000 UI en función de la gravedad<sup>25</sup>. Existe riesgo de presentar la enfermedad del suero, por lo que se recomienda realizar una escarificación con una dilución 1:1000, seguida de una prueba intradérmica; si son positivas, se debe realizar desensibilización. Actualmente existe escasez mundial de antitoxina, por lo que se está trabajando en el desarrollo de anticuerpos recombinantes contra la exotoxina<sup>29</sup>.

El tratamiento antibiótico destruye las bacterias, impidiendo la elaboración de una nueva toxina y previniendo su propagación. *C. diphtheriae* es sensible a la mayoría de los antimicrobianos, incluidos betalactámicos, macrólidos, quinolonas, tetraciclinas, cotrimoxazol, aminoglucósidos y rifampicina. Tradicionalmente se ha usado penicilina y eritromicina durante 14 días<sup>30</sup>, aunque los macrólidos no se recomiendan en pacientes con miocarditis por su potencial efecto arritmogénico.

La difteria cutánea se trata con el mismo régimen antibiótico que la enfermedad respiratoria. No se ha demostrado que la antitoxina sea beneficiosa.

Se deben instaurar medidas de aislamiento respiratorio y de contacto en todos los pacientes con sospecha de difteria respiratoria o cutánea, y hacer estudio de contactos y vacunación. El aislamiento se mantendrá hasta haber completado 14 días de antibioterapia, y recibir dos cultivos negativos separados 24 horas recogidos tras la suspensión del antibiótico. La vacunación con toxoide diftérico es necesaria después de la convalecencia.

Se aconseja la inmunización de toda la población con la vacuna triple bacteriana (difteria, tétanos, tosferina), seguida de refuerzo con el toxoide diftérico cada 10 años y en caso de viaje a una zona de alta incidencia.

En el caso de infección por otras especies de *Corynebacterium* se recomienda el tratamiento dirigido por estudios de sensibilidad sobre la cepa aislada.

## Bacillus

### Epidemiología

El ántrax o carbunco (del griego *anthrax*, carbón, en referencia a las lesiones necróticas) se describió en el siglo XVII en cardadores de lana. Es principalmente una zoonosis que afecta a herbívoros; los seres humanos se infectan por exposición a animales o sus productos. Actualmente, gracias a la mejoría de las condiciones de la ganadería y al uso de la vacuna en animales, se ha reducido drásticamente la infección en seres humanos, aunque sigue siendo endémico en países con condiciones higiénico sanitarias deficientes. La infección en el medio rural se asocia al contacto con animales, y en zonas urbanas al consumo de alimentos contaminados. Es un patógeno importante en el terrorismo biológico, como se demostró tras la liberación accidental de esporas en la antigua URSS en 1979<sup>31</sup>, confirmándose en 2001 en EE. UU., cuando se produjo un brote intencionado con ántrax asociado al envío de esporas por correo postal<sup>32</sup>. Un único caso de carbunco por inhalación debe plantear la posibilidad de una diseminación deliberada de esporas, puesto que la enfermedad de origen natural es extraordinariamente infrecuente.

*B. cereus* y otras especies de *Bacillus* son organismos ubicuos; casi todas las infecciones son de origen ambiental.

### Microbiología

La familia *Bacillaceae* agrupa más de 50 géneros que comparten la capacidad de formar endosporas. El género *Bacillus* incluye unas 400 especies<sup>33</sup>; las dos con mayor relevancia clínica son *B. anthracis*, patógeno obligado responsable del ántrax o carbunco, y *B. cereus*, causante de gastroenteritis; el resto son consideradas oportunistas o contaminantes.

Son bacilos grandes grampositivos o variables dispuestos en forma de bastones simples, en parejas o como largas cadenas. Crecen bien en medios generales como agar sangre,

aunque para el aislamiento de muestras muy contaminadas como las heces se requieren medios selectivos para grampositivos o un pretratamiento con calor, basado en la resistencia de las esporas. Las colonias son blanco grisáceas, muy adherentes, y con hemólisis variable según las especies. Las colonias de *B. anthracis* muestran un aspecto característico en «cabeza de medusa» o en «cola de cometa»<sup>34</sup>. Las esporas se observan fácilmente en cultivo, pero no en muestras clínicas. Poseen una cápsula polipeptídica, a diferencia de la mayoría de las cápsulas bacterianas compuestas por polisacáridos, visible con tinción de tinta china o azul de metileno en muestras clínicas, pero que no se produce al cultivar la bacteria *in vitro*.

### Etiopatogenia

La virulencia del género *Bacillus* se debe a la producción de toxinas. La información genética para la toxina de *B. anthracis* se transporta en un plásmido, y codifica para tres proteínas: antígeno protector (PA), factor de edema (EF) y factor letal (LF); no son tóxicas de forma individual pero combinados forman la toxina del edema (PA + EF) y la toxina letal (PA + LF). El PA se une al receptor celular, las proteasas del huésped lo escinden y retienen en la membrana un fragmento que se polimeriza formando un heptámero al que se unen entonces EF o LF. La formación del complejo produce un poro transmembrana a través del cual se libera EF y LF en el citoplasma, donde interfieren en la señalización celular<sup>34,35</sup>.

*B. cereus* produce las toxinas diarreica y emética. Otras especies de *Bacillus* producen sustancias extracelulares con capacidad antimicrobiana (bacitracina o polimixina) y enzimas (amilasa, colagenasa, hemolisina, fosfolipasa, proteasa y otras).

### Clínica

#### *B. anthracis*

Produce carbunco o ántrax cutáneo, respiratorio o gastrointestinal según la vía de entrada de las esporas, que son capaces de germinar en formas multiplicativas y generar toxina, responsable de la enfermedad<sup>36</sup>. No se debe confundir con la forunculosis (infección de los folículos pilosos, habitualmente por estafilococos), que también recibe el nombre de ántrax.

En el carbunco cutáneo, que supone el 95% de las infecciones naturales en seres humanos, la vía de entrada es una rotura en la piel que se contamina con esporas, con aparición a los 2-5 días, en el sitio de la inoculación, de una pápula pruriginosa de 1-3 cm que progresa a un anillo de vesículas que se ulcera y genera una escara negra indolora, no purulenta, de borde muy indurado, rodeada de intenso edema y acompañada de linfadenopatía dolorosa. En los casos no complicados, sin diseminación secundaria, las lesiones muestran una curación lenta a lo largo de un periodo de 1 a 3 semanas sin dejar cicatriz. La enfermedad cutánea grave produce un edema intenso que afecta a toda una extremidad o al tronco, y asocia diseminación secundaria, bacteriemia y sig-

nos de toxemia. El carbunco cutáneo tiene una tasa de mortalidad sin tratamiento del 20%.

El carbunco gastrointestinal se produce por la ingestión de esporas; es poco frecuente en seres humanos, aunque es la vía principal de infección en animales. La clínica depende de la parte del aparato digestivo afectada. La forma orofaríngea cursa con úlceras necróticas en orofaringe y esófago que producen odinofagia, disfagia e intenso edema facial y cervical, con extensión local a las adenopatías regionales, y síntomas sistémicos. En la forma abdominal se producen úlceras necróticas en la mucosa intestinal y cursa con vómitos, dolor abdominal, diarrea y fiebre, generalmente con ascitis importante que progresa a infección sistémica, con una mortalidad sin tratamiento mayor del 50%.

En el carbunco respiratorio las esporas son inhaladas hasta la superficie alveolar y transportadas por los macrófagos al sistema linfático mediastínico, donde germinan y se multiplican produciendo hemorragia y necrosis. La transmisión de persona a persona no ocurre porque la replicación bacteriana se produce en los ganglios linfáticos y no en el árbol broncopulmonar. En el ántrax respiratorio puede haber un periodo latente de hasta dos meses, en el que las esporas permanecen en las fosas nasales sin germinar. Tiene un patrón clínico bifásico, con una fase inicial con clínica pseudogripal y una segunda fase grave con fiebre, linfadenopatía mediastínica masiva y distrés respiratorio. La obstrucción linfática produce edema pulmonar y derrame pleural, y los bacilos vegetativos destruyen los macrófagos y son liberados hacia la circulación sistémica, con alta concentración de bacterias en sangre. La mortalidad es muy alta, incluso si se inicia el tratamiento apropiado.

La bacteriemia de alto nivel secundaria a cualquiera de las formas primarias de carbunco, más frecuente en la forma intestinal y respiratoria, da lugar a una diseminación a cualquier órgano o sistema, incluyendo el SNC, produciendo una meningoencefalitis hemorrágica casi siempre mortal. En la década de 1990 se describió una forma adicional de carbunco en personas que se inyectaban heroína contaminada por esporas de *B. anthracis* (carbunco por inyección), consistente en una infección sistémica grave<sup>37</sup>.

### Otras especies de *Bacillus*

*B. cereus* produce dos formas clínicas de toxiinfección alimentaria. La forma emética es producida por la ingesta de toxina termoestable y resistente a la proteólisis, típicamente en arroz frito. El periodo de incubación es de 1 a 6 horas, tras las cuales comienzan síntomas de afectación del tracto gastrointestinal superior, principalmente vómitos. La forma diarreica se produce tras la ingestión de esporas presentes en la comida, que germinan en el intestino produciendo una toxina termolábil, similar a las de *V. cholerae* o *E. coli* enterotoxigénica, que provoca diarrea líquida tras un periodo de incubación de alrededor de 12 horas. *B. cereus* puede producir una endoftalmítis rápidamente destructiva tras lesiones traumáticas penetrantes contaminadas con tierra.

Las infecciones por otras especies de *Bacillus* son infrecuentes y diversas, como toxiinfección alimentaria, endocarditis, bacteriemia, osteomielitis, meningitis y abscesos. Son patógenos principalmente oportunistas.

TABLA 1

### Recogida y procesamiento de muestras ante un caso sospechoso de carbunco

Síndrome	Muestra
Carbunco cutáneo	Vesícula: tinción de Gram, cultivo y PCR de líquido de la vesícula abierta Escara: tinción de Gram, cultivo y PCR de muestras obtenidas con torunda de la base de la úlcera o del borde de la escara Biopsia en sacabocados: tinción de Gram, PCR, cultivo y análisis histológico e inmunohistoquímico Suero: obtener una muestra de suero en los primeros 7 días y una muestra de suero de convalecencia a los 14-35 días Muestra de sangre para frotis, cultivo, PCR y detección de LF (en los casos con afectación sistémica)
Carbunco por inhalación	Espu (si el paciente expectora): tinción de Gram y cultivo Muestra de sangre para frotis, cultivo, PCR y detección de LF Si existe derrame pleural: muestra para tinción de Gram, cultivo y PCR Biopsia bronquial o pleural (en su caso): tinción de Gram, PCR, cultivo y análisis histológico e inmunohistoquímico Muestra de LCR para cultivo, tinción de Gram y PCR si existen signos meníngeos o se sospecha una meningitis Suero: obtener una muestra de suero en los primeros 7 días y una muestra de suero de convalecencia a los 14-35 días
Carbunco gastrointestinal	Heces: cultivo Muestra rectal con torunda Muestra de sangre para frotis, cultivo, PCR y detección de LF Si existe ascitis, obtener una muestra para tinción de Gram, cultivo, PCR y detección de LF
Meningitis por carbunco	Muestras de LCR para tinción de Gram, cultivo, PCR y detección de LF Muestras de sangre para tinción de Gram, cultivo y PCR y detección de LF

\*Modificada del *Center for Infectious Disease Research and Policy*<sup>31</sup>.

LCR: líquido cefalorraquídeo; LF: factor letal; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

## Diagnóstico

El carbunco es una infección poco frecuente, en la que es importante reconocer una posible fuente de exposición, así como algunos datos clínicos que permitan establecer la sospecha diagnóstica (tabla 1). En el ántrax cutáneo, es característica su naturaleza indolora y la presencia de edema desproporcionado. Las vesículas que rodean la escara negra contienen numerosos bacilos y escasos leucocitos visibles en la tinción de Gram y con tinta china, que tiñe la cápsula producida *in vivo*; en el cultivo crecen fácilmente bacilos si no se han administrado antibióticos. También se puede tomar muestra del borde de la escara o una biopsia del fondo. Los HHCC son frecuentemente positivos en los casos con mala evolución. En el carbunco intestinal, se estudian heces o HHCC; en las formas orofaríngeas, se puede tomar una muestra de las úlceras. Si hay ascitis, el líquido presenta grandes cantidades de bacilos, y es una muestra útil para la determinación de PCR. En el carbunco respiratorio, los HHCC son útiles incluso tras el tratamiento. El líquido pleural suele mostrar bacilos con las técnicas de tinción, cultivo o PCR. Las alteraciones radiológicas son típicas, con ensanchamiento mediastínico y derrame pleural, y pueden contribuir en la sospecha diagnóstica. Por su alta letalidad, la recogida de



muestras ha de realizarse con medidas de aislamiento de contacto y respiratorio.

El carbunco se caracteriza por el altísimo número de bacterias en los tejidos y la sangre, por lo que es una de las pocas infecciones bacterianas en las se pueden ver organismos en la tinción de Gram de un extendido de sangre periférica<sup>34</sup>; si el paciente ha recibido antibióticos, se puede hacer una prueba PCR. Existen técnicas comerciales de detección de toxina y cápsula con un 96%-100% de sensibilidad, pero que requieren confirmación mediante PCR de los genes de las toxinas, disponible en laboratorios de referencia<sup>38</sup>. A pesar del desarrollo de pruebas moleculares para el diagnóstico, la serología sigue teniendo importancia para los casos en los que no hay evidencia microbiológica en las muestras clínicas; el diagnóstico de cualquier forma de carbunco puede ser confirmado si se demuestra la seroconversión de anticuerpos anti-PA en la fase de convalecencia (14-28 días).

Para la identificación de especies diferentes a *B. anthracis* existen técnicas de identificación basadas en espectrometría de masas, electroforesis en campo pulsado o gel de poliacrilamida.

## Tratamiento

El tratamiento de elección del carbunco ha sido tradicionalmente la penicilina G intravenosa. Sin embargo, en los últimos estudios de vigilancia<sup>39</sup>, hasta el 10% de las cepas naturales presentaban betalactamasas de espectro extendido, mientras que mantenían la sensibilidad a quinolonas, tetraciclinas, rifampicina, vancomicina, linezolid o carbapenemes.

El tratamiento varía en función de la gravedad<sup>34,40</sup> (tabla 2). Para el carbunco cutáneo sin afectación sistémica, se puede administrar tratamiento por vía oral (ciprofloxacino, moxifloxacino o doxiciclina, o amoxicilina como alternativa). Para los casos graves, el inicio rápido del tratamiento antibiótico adecuado es un elemento crucial; se recomienda la combinación de un bactericida, como un betalactámico o una quinolona, con un inhibidor de la síntesis de proteínas, que se mantendrá durante 14 días o hasta la mejoría clínica. En las formas más graves de carbunco, se debe considerar el tratamiento con antitoxina, u otros tratamientos experimentales como anticuerpos monoclonales humanizados anti-PA<sup>40</sup>. Se recomienda el drenaje del líquido pleural y ascítico, puesto que la gran cantidad de bacterias y de toxinas presentes en ellos empeora significativamente la evolución. Para los casos de ántrax asociado a

bioterrorismo, se recomienda el uso inicial de fluoroquinolonas, carbapenémicos y doxiciclina hasta tener los resultados del antibiograma, dado que se pueden seleccionar resistencias a varios antimicrobianos en cepas de laboratorio.

El control de la infección en seres humanos adquirida de forma natural se basa en la vacunación y en la vigilancia de las enfermedades en animales y la higiene industrial.

Las infecciones gastrointestinales por *Bacillus* spp. suelen ser autolimitadas y generalmente no precisan más tratamiento que el sintomático y de soporte. Para el resto de las infecciones, se recomienda el tratamiento dirigido basado en el antibiograma.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

TABLA 2

### Recomendaciones para el tratamiento del carbunco

	Todas las cepas, independientemente de su sensibilidad	Cepas sensibles a penicilina	Duración
Carbunco cutáneo sin afectación sistémica (vía oral)	<b>Ciprofloxacino</b> , 500 mg/12 h, o <b>Levofloxacino</b> , 750 mg/24 h, o <b>Moxifloxacino</b> , 400 mg/24 h, o <b>Doxiciclina</b> , 100 mg/12 h, o <b>Clindamicina</b> , 600 mg/8 h	Amoxicilina, 1 g/8 h	7-10 días para los casos adquiridos naturalmente  60 días para los casos relacionados con el bioterrorismo
Carbunco grave con meningitis posible o confirmada (intravenoso)	Tratamiento triple intravenoso 1. Un fármaco bactericida (fluoroquinolona) más <b>Ciprofloxacino</b> , 400 mg/8 h o Levofloxacino, 750 mg/24 h o Moxifloxacino, 400 mg/24 h 2. Un fármaco bactericida (betalactámico) más <b>Meropenem</b> , 2 g/8 h o Imipenem, 1 g/6 h o Doripenem, 500 mg/8 h 3. Un inhibidor de la síntesis de proteínas <b>Linezolid</b> , 600 mg/12 h o Clindamicina, 900 mg/8 h o Rifampicina, 600 mg/12 h o Cloranfenicol, 1 g/6-8 h	Penicilina G, 4 millones de UI/4 h o Ampicilina, 3 g/6 h	2-3 semanas o hasta que el paciente esté clínicamente estable  Es necesaria profilaxis con antibióticos de hasta 60 días desde el inicio de la enfermedad

\*Los fármacos en negrita son los preferidos. Adaptada de Hendricks KA, et al<sup>40</sup>.

## Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis      ✓ Artículo de revisión  
 ✓ Ensayo clínico controlado      ✓ Guía de práctica clínica  
 ✓ Epidemiología

1. Schlech WF 3rd, Lavigne PM, Bortolussi RA, Allen AC, Haldane EV, Wort AJ, et al. Epidemic listeriosis—evidence for transmission by food. *N Engl J Med.* 1983;308(4):203-6.
2. Scallan E, Hoekstra RM, Mahon BE, Jones TF, Griffin PM. An assessment of the human health impact of seven leading foodborne pathogens in the United States using disability adjusted life years. *Epidemiol Infect.* 2015;143(13):2795-804.
3. Hof H. *Listeria monocytogenes*: a causative agent of gastroenteritis? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20:369-73.
4. ● Allerberger F, Wagner M. Listeriosis: a resurgent foodborne infection. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16:16-23.
5. Orsi RH, Wiedmann M. Characteristics and distribution of *Listeria* spp., including *Listeria* species newly described since 2009. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016;100:5273-87.
6. Lorber B. *Listeria monocytogenes*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 7ª ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 2707.
7. Mengaud J, Ohayon H, Goumon P, Mege R-M, Cossart P. E-cadherin is the receptor for internalin, a surface protein required for entry of *L. monocytogenes* into epithelial cells. *Cell.* 1996;84(6):923-32.
8. Radoshevich L, Cossart P. *Listeria monocytogenes*: towards a complete picture of its physiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16:32-46.
9. Theriot JA, Rosenblatt J, Portnoy DA, Goldschmidt-Clermont PJ, Mitchison TJ. Involvement of profilin in the actin-based motility of *L. monocytogenes* in cells and in cell-free extracts. *Cell.* 1994;76:505-17.
10. Gekara NO, Zietara N, Geffers R, Weiss S. *Listeria monocytogenes* induces T cell receptor unresponsiveness through pore-forming toxin listeriolysin O. *J Infect Dis.* 2010; 202:1698-707.
11. Zenewicz LA, Shen H. Innate and adaptive immune responses to *Listeria monocytogenes*: a short overview. *Microbes Infect.* 2007;9:1208-15.
12. ● Goulet V, Hebert M, Hedberg C, Laurent E, Vaillant V, De Valk H, et al. Incidence of listeriosis and related mortality among groups at risk of acquiring listeriosis. *Clin Infect Dis.* 2012;54:652-60.
13. Kumru S, Boztosun A, Godekmerdan A. Pregnancy-associated changes in peripheral blood lymphocyte subpopulations and serum cytokine concentrations in healthy women. *J Reprod Med.* 2005;50:246-50.
14. Angelo KM, Jackson KA, Wong KK, Hoekstra RM, Jackson BR. Assessment of the incubation period for invasive listeriosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63:1487-9.
15. ● Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:510.
16. Brouwer MC, van de Beek D. Epidemiology of community-acquired bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31:78-84.
17. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, Cullison J, Daly J, Holt S, et al. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol* 2016; 54:2251.
18. Mylonakis E, Paliou M, Hohmann EL, Calderwood SB, Wing EJ. Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:260-9.
19. ● Committee Opinion No. 614: Management of pregnant women with presumptive exposure to *Listeria monocytogenes*. *Obstet Gynecol.* 2014;124:1241.
20. ●● van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:S37-S62.
21. Merle-Melet M, Dossou-Gbete L, Maurer P, Meyer P, Lozniewski A, Kuntzburger O, et al. Is amoxicillin-cotrimoxazole the most appropriate antibiotic regimen for listeria meningoencephalitis? Review of 22 cases and the literature. *J Infect.* 1996; 33:79-85.
22. Craig AM, Dotters-Katz S, Kuller JA, Thompson JL. Listeriosis in Pregnancy: A Review. *Obstet Gynecol Surv.* 2019;74:362.
23. Van Panhuis WG, Grefenstette J, Jung SY, Chok NS, Cross A, Eng H, et al. Contagious diseases in the United States from 1888 to the present. *N Engl J Med.* 2013;369:21528.
24. World Health Organization Diphtheria Vaccine: WHO Position Paper: August 2017. *Diphtheria Vaccine: WHO Position Paper: August 2017. Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92:41735.
25. Saleeb PG. *Corynebacterium diphtheriae* (diphtheria). En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 7ª ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 2526.
26. ● Efstratiou J, Engler KH, Mazurova IK, Glushkevich T, Vuopio-Varkila J, Popovic T. Current approaches to the laboratory diagnosis of diphtheria. *J Infect Dis.* 2000;181:S138S145.
27. Hadfield TL, McEvoy P, Polotsky Y, Tzinslering VA, Yakovlev AA. The pathology of diphtheria. *J Infect Dis.* 2000;181Suppl1:S11620.
28. Kneen R, Nguyen MD, Solomon T, Pham NG, Parry CM, Nguyen TT, et al. Clinical features and predictors of diphtheritic cardiomyopathy in Vietnamese children. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1591-8.
29. Huygen K. Development of human monoclonal antibodies to diphtheria toxin: a solution for the increasing lack of equine DAT for therapeutic use? *Virulence.* 2016;7:6135.
30. Centers for Disease Control and Prevention Diphtheria. En: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Washington D.C: Public Health Foundation; 2015. p. 10718.
31. Meselson M, Guillemin J, Hugh-Jones M, Langmuir A, Popova I, Shelokov A, et al. The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. *Science.* 1994;266:1202-8.
32. Bush LM, Abrams BH, Beall A, Johnson CC. Index case of fatal inhalational anthrax due to bioterrorism in the United States. *N Engl J Med.* 2001;345:1607-10.
33. Fekete T. *Bacillus* species and related genera other than *Bacillus anthracis*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin RM, eds. Principles and practice of infectious diseases. 9ª ed. New York: Churchill Livingstone; 2019. p. 2570.
34. Martin GJ, Friedlander AM. *Bacillus anthracis* (carbunco). En: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 2021. p. 2550-69.
35. Moayeri M, Leppla SH, Vrentas C, Pomerantsev AP, Liu S. Anthrax pathogenesis. *Annu Rev Microbiol.* 2015;69:185-208.
36. Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC. Anthrax. *N Engl J Med.* 1999;341:815-26.
37. Ringertz SH, Høiby EA, Jensenius M, Maehlen J, Caugant DA, Myklebust A, et al. Injectional anthrax in a heroin skin-popper. *Lancet.* 2000;356:1574-5.
38. Hoffmaster AR, Meyer RF, Bowen MD, Marston CK, Weyant RS, Thurman K, et al. Evaluation and validation of a real-time polymerase chain reaction assay for rapid identification of *Bacillus anthracis*. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:1178-82.
39. Cavallo J, Ramisse F, Girardet M, Vaissaire J, Mock M, Hernandez E. Antibiotic susceptibilities of 96 isolates of *Bacillus anthracis* isolated in France between 1994 and 2000. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:2307-9.
40. ● Hendricks KA, Wright ME, Shadomy SV, Bradley JS, Morrow MG, Pavia AT, et al. Centers for disease control and prevention expert panel meetings on prevention and treatment of anthrax in adults. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(2):e130687.
41. Center for Infectious Disease Research and Policy. Anthrax: Clinical Laboratory Testing. Disponible en: <http://www.cidrap.umn.edu/infectious-disease-topics/anthrax#overview&1-5>