

***Corynebacterium urealyticum*: ASPECTOS PRÁCTICOS**

Francisco Soriano García

Departamento de Microbiología Médica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Hace 30 años el género *Corynebacterium* incluía prácticamente sólo a *Corynebacterium diphtheriae*, hecho que se justificaba por la gravedad de la enfermedad que produce y por las consecuencias epidemiológicas bien conocidas. Los organismos morfológicamente similares a *C. diphtheriae* fueron denominados corineformes o difteromorfos y su principal interés estribaba en poder diferenciarlos del agente responsable de la difteria. A partir de la década de los setenta se empieza a describir infecciones por difteromorfos, al mismo tiempo que se profundiza en la caracterización taxonómica de muchos de estos microorganismos. En la actualidad, el género *Corynebacterium* contiene cerca de 50 especies diferentes, la mitad de las cuales han sido implicadas en infecciones humanas.

Corynebacterium urealyticum empezó a dar señales de su existencia en la década de los cuarenta, pero no fue hasta 1985 cuando empezó a estudiarse con detenimiento. Una serie de estudios, realizados mayoritariamente en España, permitieron no sólo caracterizar a este organismo sino definir su patogenicidad, espectro clínico de la infección, epidemiología, sensibilidad antibiótica y tratamiento. Denominado inicialmente corineforme del grupo D2 del CDC su estudio taxonómico demostró que, efectivamente, se trataba de un organismo perteneciente al género *Corynebacterium* y diferente de los hasta entonces conocidos, siendo denominado *C. urealyticum*.

Esta especie contiene ácido *meso*-diaminopimélico, arabinosa y galactosa en su pared. La composición en ácidos grasos es la típica del género *Corynebacterium*, siendo la mayoría de cadena corta, monoinsaturados y conteniendo trazas de ácido tuberculosteárico. Contienen ácidos corinemicólicos de 26 a 36 átomos de carbono y la menaquinona más importante es la MK-9 (H₂). Su cociente G+C es de 61-62 moles %. Mediante hibridación DNA-DNA con otras especies del género la totalidad de las cepas de *C. urealyticum* estudiadas están muy próximas entre sí, constituyendo un grupo homogéneo y diferente del resto de las especies conocidas. Esta homogeneidad de la especie ha permitido, utilizando diferentes sistemas de ribotipia, agrupar cepas de diferente origen geográfico y procedencia (humana o animal) en 8 o 12 *clusters*.

C. urealyticum, como la mayoría de las especies del género *Corynebacterium*, es un habitante habitual de la piel y las mucosas, no sólo del hombre sino también de algunos otros mamíferos. Parece mucho más frecuente en la piel de la mujer que del hombre y, en ambos sexos, predomina más en la región perigenital que en otras áreas. La colonización de la piel puede llegar a ser tan abundante que no es infrecuente aislarlo a partir de fómites y del propio aire de habitaciones en donde existan individuos colonizados.

C. urealyticum es, fundamentalmente, un patógeno oportunista del aparato urinario. Como tal patógeno debe aprovechar circunstancias favorecedoras para iniciar

la infección a partir de un inóculo abundante (lo que se consigue por un proceso de selección antibiótica) y de maniobras que faciliten la penetración del microorganismo (sondaje, cistoscopia, cirugía, trasplante, etc.). Este organismo es responsable de cuadros de cistitis aguda y crónica (incluida la cistitis incrustante), pielonefritis, pieloureteritis y sepsis. En los pacientes con trasplante de riñón puede producir pielitis incrustante y otras patologías que han conducido a la pérdida del órgano. Como a otros patógenos oportunistas, se le ha implicado en otros procesos como infecciones de heridas y partes blandas, endocarditis, bacteriemias y osteomielitis.

El diagnóstico microbiológico no es difícil, siempre y cuando nos atengamos a dos premisas esenciales. La primera de ellas es que si los cultivos de cualquier muestra clínica son negativos a las 24 h debe prolongarse la incubación de los mismos, especialmente si hay información clínica o datos de laboratorio que apoyen la existencia de una infección bacteriana. Es obvio que no todas las infecciones están producidas por bacterias de crecimiento rápido, por lo que el microbiólogo debe tratar de dar una respuesta lo más real posible a la pregunta que implícitamente se le hace cuando se le envía una muestra. La segunda premisa a considerar es que el microbiólogo no puede, en forma alguna, considerar como "contaminante" a un organismo sobre la base de su identidad y menos aún silenciar tal aislamiento. Es cierto que muchos organismos detectados en muestras clínicas no son responsables de la patología que presenta el paciente, pero la valoración del significado de cualquier aislamiento solo puede hacerse dentro del contexto clínico. El microbiólogo debe, por tanto, hacer siempre una valoración clínica del aislamiento de determinados organismos.

Además de la información clínica ¿qué datos de laboratorio pueden ayudar a sospechar la existencia de una infección por *C. urealyticum*?. En el caso de las infecciones urinarias la presencia de este organismo suele asociarse a una triada caracterizada por piuria-hematuria, pH alcalino y presencia de cristales de estruvita (fosfato amónico magnésico). Debe tenerse en cuenta que no siempre se dan estos tres signos y que la integridad de los leucocitos se ve muy afectada por la alcalinidad del medio. En el caso de otro tipo de infecciones, la presencia de leucocitos polimorfonucleares y organismos difteromorfos hacen muy sugestiva la existencia de una infección por éste u otro organismo similar.

Cuando se aísla un difteromorfo de una muestra clínica el microbiólogo debe tratar de identificarlo a nivel de género, ya que existen muchos organismos de morfología similar pertenecientes a muy diferentes géneros bacterianos. Para identificar correctamente estos organismos se requiere una gran experiencia en la interpretación de la morfología microscópica con la tinción de Gram, así como estar familiarizado con el aspecto macroscópico de las colonias. En las tablas 1 y 2 se recogen aquellos géneros de organismos difteromorfos y especies del género *Corynebacterium* más a menudo implicados en patología humana. El lector interesado en una información más amplia de la que aquí se recoge puede consultar la bibliografía citada al final de esta revisión.

C. urealyticum crece relativamente bien en agar sangre incubada a 35 °C durante 48-72 h. En ocasiones, es posible detectarlo a las 24 h con ayuda de una lupa. A las 48 h las colonias tienen el tamaño de la punta de un alfiler, blanquecinas, lisas, convexas y no hemolíticas. Algunas cepas pueden crecer en agar chocolate e, incluso, en el medio de CLED. Aunque se han desarrollado medios selectivos para aislar esta bacteria, en la mayor parte de los casos no está recomendado su uso, salvo para estudios epidemiológicos. La bacteria es aerobia estricta y lipofílica. La tinción de Gram suele mostrar cocobacilos (a veces con una morfología más cocoide que bacilar) Gram positivos frecuentemente agrupados, como otras corinebacterias, en forma de V

o empalizadas. El mínimo número de pruebas bioquímicas para su identificación debe incluir la catalasa, nitrataza y ureasa (desdobra la urea en el medio de Christensen en sólo unos pocos minutos). El sistema API Coryne permite identificar este organismo con relativa facilidad (código más habitual: 2101004) aunque ningún sistema, comercial o no, permite identificar todos los bacilos grampositivos no esporulados aislados de muestras clínicas.

El primer caso publicado de infección por *C. urealyticum* estaba ocasionado por una cepa sensible a muchos antibióticos. En la década de los ochenta la mayoría de las cepas aisladas presentaban resistencia a numerosos antibióticos, incluyendo los β -lactámicos, macrólidos, aminoglucósidos y sulfamidas. Sin embargo, muchas de las cepas mostraban sensibilidad a las quinolonas, propiedad que se ha ido perdiendo progresivamente, probablemente porque muchos de los pacientes con infección por esta bacteria han recibido numerosos antibióticos, incluidas las fluorquinolonas. Aunque no existe un acuerdo unánime sobre el mejor método para realizar el antibiograma a las bacterias diferomorfos, se ha publicado la existencia de una aceptable correlación entre los métodos de dilución y el E-test® e, incluso, con la técnica de difusión disco-placa.

Cuando existe la convicción de que la presencia de *C. urealyticum* en la orina es significativa y que el paciente puede precisar tratamiento, es necesario hacer una evaluación general del mismo. La eliminación de cuerpos extraños, incluidas sondas, puede ser la primera medida para eliminar el microorganismo. En muchas cistitis incrustantes ha sido necesario proceder a la desincrustación, a través de una endoscopia, de los cálculos enclavados en la mucosa vesical. En ciertas pielitis incrustantes ha sido igualmente obligado la intervención quirúrgica, muchas veces incluyendo la extirpación de un riñón recientemente transplantado y lesionado por este organismo.

En el caso que fuera necesario administrar antibióticos los de elección son los glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina), doxiciclina, pristinamicina o quinolonas. No existe información o es muy escasa con el uso de otros antibióticos activos *in vitro* como el linezolid, synercid o gliciliclinas. No obstante, dada la frecuente multiresistencia mostrada por estos organismos, es obligado la realización de un antibiograma.

Dado que gran parte de la patogenicidad del microbio en el aparato urinario se debe a la elaboración de una potente ureasa, se han realizado intentos para su neutralización farmacológica, fundamentalmente con ácido acetohidroxámico. Aunque no existen ensayos clínicos que hayan permitido valorar la eficacia de este abordaje sí hay comunicaciones esporádicas de difícil interpretación.

En resumen, *C. urealyticum* es un patógeno humano y animal con especial tropismo por el aparato urinario, en donde puede producir infecciones de variable gravedad. Como otras muchas corinebacterias, suele ser resistente a diferentes antibióticos por lo que, frecuentemente, plantea problemas terapéuticos importantes. La bacteria crece en aerobiosis en buen número de medios bacteriológicos requiriendo una incubación prolongada. Un diferomorfo catalasa positiva, nitratos negativo, incapaz de acidificar los carbohidratos y con una potente ureasa es altamente sugestivo de *C. urealyticum*. El microbiólogo convencido de que dicho agente puede ser responsable del cuadro clínico que padece el paciente debe intentar su identificación con medios elaborados en su propio laboratorio o sistemas comerciales contrastados. El antibiograma puede realizarse por métodos de dilución, E-test® o incluso por difusión disco-placa aunque todavía no existe acuerdo definitivo sobre la metodología más adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

- AGUADO JM, MORALES JM, SALTO E *et al.* Encrusted pyelitis and cystitis by *Corynebacterium urealyticum* (*Corynebacterium* group D2): a new and threatening complication following renal transplant. *Transplantation* 1993; 56:617-622.
- FUNKE G, BERNARD KA. Coryneform Gram-positive rods. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenoer FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manual of Clinical Microbiology*, 7^a ed. Washington: American Society for Microbiology, 1999; pp 319-345.
- JANDA WM. *Corynebacterium* species and the coryneform bacteria. Part I: new and emerging species in the genus *Corynebacterium*. *Clin Microbiol Newsl* 1998; 20:41-52.
- NIETO E, VINDEL A, VALERO-GILLÉN PL, SAEZ-NIETO JA, SORIANO F. Biochemical, antimicrobial susceptibility and genotyping studies on *Corynebacterium urealyticum* isolates from diverse sources. *J Med Microbiol* 2000; 49:759-763.
- PITCHER D, SOTO A, SORIANO F, VALERO-GUILLÉN PL. Classification of coryneform bacteria associated with human urinary tract infection (group D2) as *Corynebacterium urealyticum* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1992; 42:178-181.
- SORIANO F, PONTE C, SANTAMARÍA M, AGUADO JM *et al.* *Corynebacterium* group D2 as a cause of alkaline-encrusted cystitis: report of four cases and characterization of the organisms. *J Clin Microbiol* 1985; 21:788-792.
- SORIANO F, AGUADO JM, PONTE C, FERNÁNDEZ-ROBLAS R, RODRÍGUEZ-TUDELA JL. Urinary tract infections caused by *Corynebacterium* group D2: report of 82 cases and review. *Rev Infect Dis* 1990; 12:1019-1034.
- SOTO A, PITCHER D, SORIANO F. A numerical analysis of ribosomal RNA gene patterns for typing clinical isolates of *Corynebacterium* group D2. *Epidemiol Infect* 1991; 107:263-272.
- SOTO A, ZAPARDIEL J, SORIANO F. Evaluation of API Coryne system for identifying coryneform bacteria. *J Clin Pathol* 1994; 47:756-759.
- ZAPARDIEL J, NIETO E, GEGUNDEZ I, GADEA I, SORIANO F. Problems in minimum inhibitory concentration determinations in coryneform organisms- comparison of an agar dilution and the Etest. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994; 19:171-173.

Tabla 1. Identificación presuntiva de bacilos Gram positivos aerobios aislados de humanos^{a, b}.

Género	Catalasa	Metabolismo	Movilidad	Hidrólisis			Acidificación de					Otros	
				Nitratos	Urea	Esculina	Glucosa	Maltosa	Sacarosa	Manitol	Xilosa		
<i>Arcanobacterium</i>	-	F	-	-	V	V	+	V	V	V	V	V	
<i>Arthrobacterium</i>	+	O	V	V	V	V	V	V	V	V	-	-	
<i>Aureobacterium</i>	V	O	V	V	V	V	+	V	V	V	V	V	
<i>Brevibacterium</i>	+	O	-	V	-	-	V	V	V	V	-	-	Olor
<i>Cellulomonas</i>	+	F	V	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
<i>Corynebacterium</i>	+	V	(-)	V	(-)	(-)	V	V	V	V	(-)	(-)	Bacilos pequeños Gram lábil
<i>Dermabacter</i>	+	F	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	
<i>Gardherella</i>	-	F	-	-	-	-	+	+	+	V	-	-	
<i>Microbacterium</i>	V	F	V	V	+	+	+	+	+	+	+	+	Penetra en el agar Colonias adherentes
<i>Oerskovia</i>	+	F	V	+	-	+	+	+	+	+	-	-	
<i>Rothia</i>	V	F	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	

^aTomado de Funke et al 1997).

^bAbreviaturas: F: metabolismo fermentativo; O: metabolismo oxidativo; +: positivo, (-) generalmente negativo; -: negativo, V: variable.

Tabla 2. Identificación presuntiva de organismos del género *Corynebacterium*^a.

	META	Lipofilia	Hidrólisis			PRZ	FA	GLU	MAL	SAC	MAN	XIL	CAMP	Otros
			Nitratos	Urea	Esculina									
<i>C. amycolatum</i>	F	-	V	V	-	+	+	V	V	-	-	-	-	O129R
<i>C. diptheriae gravis</i>	F	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	
<i>C. diptheriae intermedius</i>	F	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	
<i>C. diptheriae mitis</i>	F	-	V	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	
<i>C. glucuronolyticum</i>	F	-	V	V	V	+	+	V	+	-	V	+	+	β-GLUC+ FRU -
<i>C. jeikeium</i>	O	+	-	-	-	+	+	V	-	-	-	-	-	
<i>C. macginleyi</i>	F	+	+	-	-	+	+	-	+	V	-	-	-	
<i>C. minutissimum</i>	F	-	-	-	-	+	+	+	-	V	-	-	-	TIROS+
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	O	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
<i>C. pseudotuberculosis</i>	F	-	V	+	-	V	+	+	V	-	-	-	REV	
<i>C. riegei</i>	F	-	+	+	-	V	-	(+)	-	-	-	-	-	
<i>C. striatum</i>	F	-	+	-	-	+	+	-	V	-	-	-	V	TIROS+
<i>C. ulcerans</i>	F	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	REV	GLUG+
<i>C. urealyticum</i>	O	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
<i>C. xerosis</i> ^b	F	-	V	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	O129S
CDC grupo F-1	F	+	V	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	
CDC grupo G	F	+	V	-	-	+	+	V	V	-	-	-	-	FRU+

^a Abreviaturas: META: Metabolismo (F: Fermentativo; O: Oxidativo); PRZ: pirazinamidasa; FA: fosfatasa alcalina; GLU: glucosa; MAL: maltosa; SAC: sacarosa; MAN: manitol; XIL: xilosa; FRU: Fructosa; TIROS: Tirosina; GLUG: glucógeno; β-GLUC: β-glucuronidasa; CAMP : Prueba directa y REV (CAMP reverso); + : positivo, (+); generalmente positivo; -: negativo; V: variable; R y S: resistente y sensible (referente al compuesto O129).

^b *C. xerosis* raramente está implicado en infecciones humanas pero debe diferenciarse de especies afines (*C. amycolatum*, *C. striatum*).