

Actividad de antimicrobianos y resistencia en bacterias corineformes causantes de infecciones en humanos

Jesús Navas^{1,2}, Sana Alibí¹, Marta Fernández Martínez², Carlos Ruiz de Alegría^{2,3}, Itziar Chapartegui², José Ramos-Vivas², Concepción Pérez del Molino^{2,3}, Alexis Dorta¹, Carlos Salas³, María Eliecer Cano^{2,3}, Jesús Agüero^{2,3}, Jorge Calvo^{2,3}



¹Grupo "BIOMEDAGE". Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. Santander

²Grupo "Epidemiología y mecanismos patogénicos y moleculares de enfermedades infecciosas y Microbiología clínica". Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander

³Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). Santander



Grupo "Epidemiología y mecanismos patogénicos y moleculares de enfermedades infecciosas y microbiología clínica".

El equipo está formado por profesores de la universidad de Cantabria, facultativos del hospital Universitario Marqués de Valdecilla e investigadores del IDIVAL. Forma parte de la Red Nacional de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI).

Las principales líneas de investigación son:

- Mecanismos de resistencia a antimicrobianos y epidemiología molecular de bacterias Gram-negativas y Gram-positivas de interés médico.

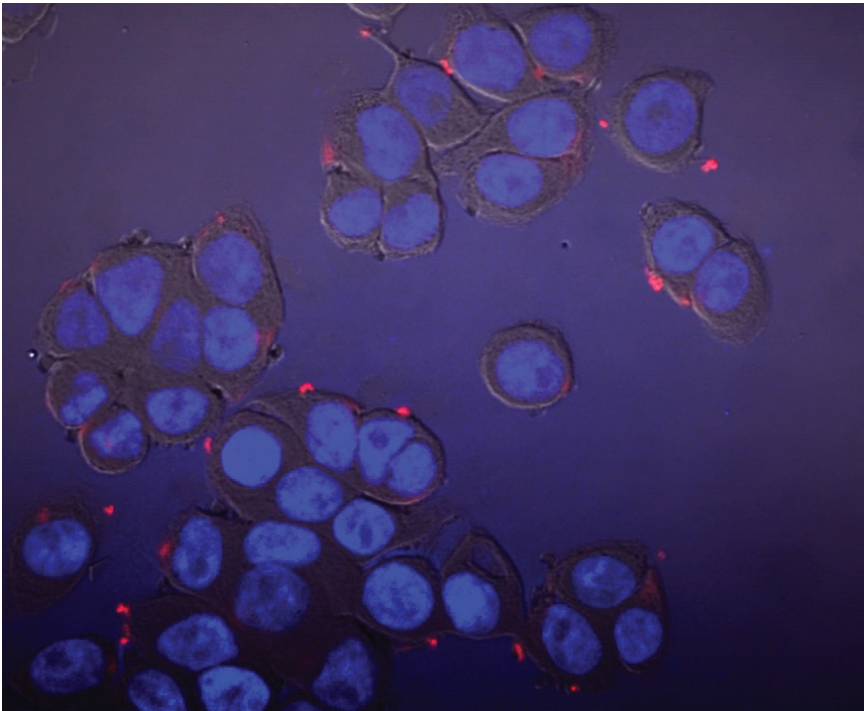
- Nuevos métodos para el diagnóstico microbiológico basados en la genómica y la proteómica.
- Interacción patógeno-hospedador.

Se presenta un resumen de trabajos recientes realizados con cepas de corinebacterias de origen clínico.

Las corinebacterias pertenecen al género *Corynebacterium* spp. y poseen una morfología en forma de maza. Son Gram-positivos, no esporulados, catalasa-positivos y su genoma

es rico en guanina y citosina. Algunas son bacterias ambientales, pero la mayoría forman parte de la flora de piel y mucosas en humanos y otros mamíferos. Las corinebacterias clínicamente relevantes son *Corynebacterium diphtheriae* (causante de la difteria) y las corinebacterias no diftéricas. Entre estas destacamos *Corynebacterium striatum*, *Corynebacterium amycolatum* y *Corynebacterium urealyticum* (Bernard, 2012).

La identificación a nivel de especie se realiza mediante técnicas fenotípicas, quimiotaxo-



Interacción entre *Corynebacterium striatum* y células de epitelio pulmonar humano.

nómicas y moleculares. El sistema comercial API-Coryne es muy utilizado, pero en ocasiones hay que recurrir a pruebas bioquímicas complementarias para la diferenciación a nivel de especie. Desde hace algunos años se ha implementado la tecnología de espectrometría de masas MALDI-TOF para la identificación bacteriana gracias a su rapidez, fiabilidad y bajo coste. En un estudio preliminar realizado en colaboración con el grupo del profesor Jordi Vila (hospital Clínico, Barcelona) demostramos la efectividad de la aplicación de esta tecnología para la identificación a nivel de especie de una colección de cepas clínicas de *Corynebacterium* spp, *Listeria monocytogenes* y *Rhodococcus equi* (Vila *et al.*, 2012). Los resultados se confirmaron en un estudio realizado con cepas de *Corynebacterium* spp. aislados en el hospital F. Hached de Sousse (Túnez) (Alibi *et al.*, 2017) y en otro con cepas de *Rhodococcus equi* de nuestra colección (Ruiz de Alegría *et al.*, 2017). Más del 95% de las cepas se identificaron a nivel de especie correctamente. Cuando no se puede precisar la especie se identifican por secuenciación de los genes *rpoB* y ARNr 16S. Por otra parte, hay que destacar que la secuenciación del genoma bacteriano es el método más resolutivo para la identificación a nivel de especie, aunque no puede ser aplicado como método

de rutina actualmente por la complejidad que conlleva el análisis de los resultados y su elevado coste.

La resistencia a los antimicrobianos es uno de los desafíos más importantes a los que se enfrenta la medicina a escala global. El estudio de los mecanismos de la resistencia bacteriana a los antibióticos y su propagación es una línea de investigación prioritaria en nuestro grupo. En relación a la actividad de antimicrobianos y la resistencia, hemos realizado estudios en *Corynebacterium striatum*, un patógeno oportunista emergente que puede producir una amplia variedad de infecciones en humanos: bacteriemia, endocarditis, meningitis, vaginitis e infecciones del tracto urinario, del tracto respiratorio, heridas, piel y ojos. *C. striatum* se reconoce como un verdadero patógeno cuando se aísla de muestras tomadas repetidas veces en partes del organismo humano estériles o en catéteres u otros dispositivos. La consideración de si un aislado representa infección, colonización o contaminación se realiza en base al criterio del facultativo. Las infecciones por *Corynebacterium* spp. se tratan con glicopéptidos (vancomicina y teicoplanina). El linezolid constituye una buena alternativa, porque hasta ahora no se han reportado resistencias. Sin

embargo, estos antimicrobianos no siempre están disponibles en todos los hospitales. En un estudio que realizamos en el hospital F. Hached de Sousse (Túnez), nos informaron que el tratamiento de elección para las infecciones por *C. striatum* en ese hospital es la ampicilina. Sin embargo, analizando la sensibilidad a 16 antimicrobianos de 63 cepas de *C. striatum* aisladas en ese hospital, encontramos altos niveles de resistencia a beta-lactámicos (el 82,5% de las cepas eran resistentes a penicilina) (Alibi *et al.*, 2017). El tratamiento de una infección debe pautarse en función de los resultados del antibiograma. Aplicando este criterio, se aconseja que las infecciones por *C. striatum* no sean tratadas de forma empírica con un beta-lactámico. En otro estudio realizado con 64 cepas de *C. striatum*, aisladas en el hospital Marqués de Valdecilla (Santander), mostramos que la amikacina y la netilmicina (aminoglucósidos) presentaban buena actividad (Navas *et al.*, 2016), por lo que pueden ser prescritos como tratamiento alternativo o complementario de las infecciones por *C. striatum*, aunque vigilando su toxicidad.

REFERENCIAS

- Bernard K.** (2012). The genus *Corynebacterium* and other medically relevant coryneform-like bacteria. *Journal of Clinical Microbiology* 50(10):3152-3158 (<https://doi.org/10.1128/JCM.00796-12>).
- Vila J. et al.** (2012). Identification of clinically relevant *Corynebacterium* spp., *Arcanobacterium haemolyticum*, and *Rhodococcus equi* by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Journal of Clinical Microbiology* 50(5):1745-1747 (<https://doi.org/10.1128/JCM.05821-11>).
- Alibi S. et al.** (2017). Evaluation of the VITEK-MS Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry system for the identification of clinical *Corynebacterium* species. *Revista Española de Quimioterapia* 30(1):57-58.
- Alibi S. et al.** (2017). Occurrence of *Corynebacterium striatum* as an emerging antibiotic-resistant nosocomial pathogen in a Tunisian hospital. *Scientific Reports*. 7(1):9704 (<https://doi.org/10.1038/s41598-017-10081-y>).
- Ruiz de Alegría et al.** (2017). Comparison of the Vitek MS and Bruker Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry systems for identification of *Rhodococcus equi* and *Dietzia* spp. *Journal of Clinical Microbiology* 55(7):2255-2260 (<https://doi.org/10.1128/JCM.00377-17>).
- Navas J. et al.** (2016). Susceptibility to aminoglycosides and distribution of *aph* and *aac(3)-XI* genes among *Corynebacterium striatum* clinical isolates. *PLoS One*. 2016 Dec 9;11(12):e0167856 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167856>).