



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**Descripción de las características clínicas de pacientes con aislados de
Corynebacterium no diphtheriae en un hospital de tercer nivel**

TESIS

Que para Optar por el grado de
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

María de los Ángeles Tovar Vargas

TUTORES DE TESIS

Dra. Judith Miriam Bobadilla Del Valle
Dr. Diego Luis Carrillo Pérez

Ciudad de México, México, julio 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DESCRIPCION DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON AISLADOS DE
CORYNEBACTERIUM NO DIPHTHERIAE EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Alfonso Gullías Herrero
Subdirector de Servicios Médicos
Profesor titular del curso de Medicina Interna del
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. Judith Miriam Bobadilla del Valle
Asesor de tesis
Investigadora del Departamento de Infectología del
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Diego Luis Carrillo Pérez
Médico especialista adscrito de Medicina Interna del
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. María de los Angeles Tovar Vargas
Residente de Cuarto año de Medicina Interna del
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Contenido

Contenido.....	3
Resumen.....	4
Marco teórico.....	5
Justificación.....	10
Objetivos.....	10
Objetivo general.....	10
Objetivos específicos.....	10
Método.....	10
Población de estudio.....	10
Metodología.....	10
Resultados.....	11
Características generales.....	11
Muestras de sitios considerados no estériles.....	13
Muestras de sitios considerados estériles.....	15
Casos patógenos.....	19
Discusión.....	20
Conclusiones.....	22
Referencias.....	23

Resumen

Título: Descripción de las características clínicas de pacientes con aislados de *Corynebacterium no diphtheriae* (CND) en un hospital de tercer nivel

Objetivo: referir las principales características, cuadro clínico, tratamiento y desenlaces de los pacientes en quienes se identificó alguna bacteria del género *Corynebacterium no diphtheriae* por MALDI-TOF, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) de 2016-2018.

Introducción: las corinebacterias son ubicuas en piel y mucosas de personas sanas. Además pueden contaminar muestras clínicas si no se utiliza una técnica adecuada [1]. Sin embargo, su presencia en sitios estériles o como único aislamiento asociado a datos clínicos puede ser sugerente de infección [2]. Esto es aún más probable en el caso de pacientes con inmunosupresión, estancias hospitalarias prolongadas o uso reciente de antibióticos [3]. En estos casos conocer las características clínicas del paciente y la forma en que se tomó la muestra son determinantes para evaluar el papel infectante de las corinebacterias. Por lo anterior es muy importante la comunicación entre el laboratorio de microbiología y el equipo clínico. Establecer un diagnóstico es vital para ofrecer un tratamiento oportuno y dirigido [4].

Pacientes y métodos: estudio observacional descriptivo y retrospectivo. Incluyó pacientes con expediente clínico en el INCMNSZ en quienes se identificó por espectrometría de masas por desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI-TOF) *Corynebacterium no difteria* o *spp* en muestras clínicas entre 2016 y 2018. Se analizaron las variables demográficas, antecedentes patológicos, tratamiento recibido, desenlace y datos del cultivo. El análisis estadístico se realizó con SPSS versión 24.

Resultados: se encontraron 298 cultivos con CND, identificados por MALDI-TOF. Sólo 220 pacientes tuvieron datos disponibles para análisis. Los aislados de sitios no estériles fueron más comunes (81.8%) en especial en orina (37.9%). De los sitios estériles destacaron hemocultivos o punta de catéter (7.3%). En 37.3% de los casos, la corinebacteria fue el único aislamiento. Se logró la identificación por especie en 44.1% de los casos, siendo las más abundantes *C. amycolatum* y *C. striatum*. Respecto a los datos demográficos de los pacientes, 66.8% fueron mujeres con una mediana de edad de 47 años. Las comorbilidades más importantes fueron hipertensión arterial sistémica (45%), enfermedad renal crónica (38.2%) y diabetes mellitus tipo 2 (24.1%). Los principales factores de inmunosupresión fueron enfermedades reumatológicas (20%), cáncer sólido o neoplasia hematológica (20.5%), uso de esteroides (23.2%) y otros inmunosupresores (19.5%). Además 39.3% de los pacientes era portador de dispositivos invasivos. Del total de casos, se consideraron 21 como patógenos: tres abscesos en mama, seis de osteomielitis, tres de artritis, dos infecciones asociadas a catéter de hemodiálisis, una otitis media aguda, tres peritonitis asociadas a diálisis y tres tunelitis. Además, se encontraron y trataron corinebacterias en diez infecciones de sitio de salida de catéter de diálisis peritoneal. En cuestión de tratamiento: diez pacientes recibieron algún betalactámico, siete fluoroquinolonas, cinco vancomicina, dos carbapenémicos y otros tratamientos (doxiciclina, linezolid, clindamicina y mupirocina). Respecto a los desenlaces, ninguno de los pacientes falleció por infecciones asociadas a corinebacterias y no se documentaron reinfecciones una vez que recibieron tratamiento.

Conclusiones: de los 220 casos analizados, 81.8% de ellos podrían ser consideradas las corinebacterias como colonización al encontrarse en sitios no estériles y 8.7% como contaminación por provenir de sitios considerados estériles. La mayoría de las infecciones fueron polimicrobianas. Sólo en 21 casos se identificó *Corynebacterium* como patógeno y los datos coinciden con lo reportado en la literatura. Sin embargo, sólo en cinco casos se realizaron pruebas de susceptibilidad.

Marco teórico

El género *Corynebacterim* fue llamado así por sus características morfológicas, proviene del griego corōnē (bastón nudoso) y bacterion (bastoncillo). Está conformado por bacilos gram positivos, de forma irregular, no formadores de esporas y no ácido alcohol-resistente. Son inmóviles y al dividirse forman arreglos angulares o en empalizada, son aerobios o anaerobios facultativos [5]. En el análisis bioquímico se han descrito como catalasa positiva y oxidasa negativa a excepción de *C. bovis*, *C. doosanense* y *C. maris* [3, 5]. Casi todos los miembros de este género producen ácido a partir de glucosa y otros azúcares en medios de peptona. Los productos de fermentación de estas bacterias pueden incluir pequeños volúmenes de ácido acético, succínico y láctico, sin embargo, la presencia de ácido propiónico es dependiente de la especie. Algunas especies utilizan el citrato como fuente única de carbono.

En las corinebacterias el peptidoglicano de la pared celular se compone principalmente de ácido meso-diaminopimélico (meso-DAP) y residuos de acetilo. Los principales azúcares de la pared son arabinosa y galactosa, también conocido como arabinogalactano. Además poseen ácidos micólicos de cadena corta de 22-36 carbonos de longitud y la presencia de menaquinonas dihidrogenadas (MK-8H y MK-9)[1] con excepción de *C. amycolatum*, *C. atypicum*, *C. caspium*, *C. ciconiae* y *C. kroppenstedtii*. Así mismo, los fosfolípidos presentes en la pared suelen ser fosfatidil-inositol, dimanosido y fosfatidilglicerol [6]. Respecto a su contenido nuclear, tienen altos niveles de guanina y citosina (46-74 mol%).

El cultivo de estas bacterias puede llevarse a cabo tanto en placas de agar sangre como en medios especialmente enriquecidos con cisteína-telurito o suero telurito [1]. De forma general, se recomienda la presencia de agares ricos en vitaminas, amino-ácidos, purina y pirimidinas [5]. La temperatura óptima de crecimiento es de 30-37°C y ambientes microaerófilicos de 5% de CO₂ [5].

La especie considerada tipo debido a su papel patógeno en humanos es *Corynebacterium diphtheriae* [3]. Es el agente causante de la difteria por la producción de toxina diftérica. Se ha asociado a otros cuadros como faringitis, endocarditis, dermatitis, artritis y osteomielitis [2]. De forma tradicional, el resto de corinebacterias se consideraban contaminantes o flora saprófita al aislarse en cultivos de pacientes [7]. Posteriormente, se ha descrito *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis* como agentes etiológicos en cuadros similares a los de *C. diphtheriae* [8], como consecuencia de su capacidad de producir toxina diftérica [5]. Esto resulta relevante porque la falta de un diagnóstico adecuado ha sido la mayor causa de complicación para el manejo terapéutico [8].

Recientemente, otras corinebacterias han sido asociadas a infecciones oportunistas principalmente en personas inmunocomprometidas o críticamente enfermas [3, 9]. Estas especies de corinebacterias a pesar de no ser toxigénicas, son capaces de producir un amplio espectro de infecciones que va desde las adquiridas en la comunidad como faringitis, infecciones de piel y tejidos blandos, prostatitis, endocarditis, enfermedad periodontal, hasta infecciones asociadas a cuidados de la salud como las de catéteres intravasculares u otros dispositivos, peritonitis asociada a diálisis peritoneal e infecciones de herida quirúrgica [2, 10]. Estos cuadros pueden ser difíciles de tratar por las altas tasas de resistencia que pueden presentar algunas especies y las condiciones previas de los pacientes [11]. Para fines de este trabajo utilizaremos el término Corinebacterias no *diphtheriae* (CND) para referirnos a todas las corinebacterias encontradas, ya sea que se haya identificado por especie o como *Corynebacterium spp.*

El incremento de la presencia de CND en las muestras clínicas responde en parte a una mejor identificación microbiológica por el uso de nuevas tecnologías [12]. Actualmente, en los laboratorios de investigación se utiliza con mayor frecuencia la tipificación genética, siendo la secuenciación del RNA de la unidad 16S ribosomal (RNA 16S) el método más común [13, 14]. En el caso del género *Corynebacterium* el grado de variabilidad del RNA 16S es de 2% o más al comparar las diferentes especies con secuenciación casi completa, esto es con 1,400-1,500 pares de bases [5]. Si bien, el análisis del genoma completo ha demostrado que entre algunas especies las diferencias genéticas a nivel del RNA 16S son menores al 2%, en estos casos se ha

propuesto el uso de otros genes blanco como *rpoB* como complemento al estudio del RNA 16S [15, 16]. En casos aún más específicos se han usado métodos basados en la secuenciación nucleotídica de otros genes como *cfol*, *divIVA* y *dtxR*, entre otros [5, 17, 18].

A nivel comercial destaca la presencia de sistemas de identificación bioquímica como Vitek 2[®] y kits específicos para corinebacterias como API[®] CORYNE V 2.0 [12]. Además, existen otros métodos como el análisis de pared celular por medio de cromatografía o espectrometría, que surgieron en laboratorios de referencia para la caracterización exacta por especie [19-22]. Una aplicación relativamente reciente de la espectrometría de masas es el uso de sistemas por desorción/ionización láser asistida por matriz, mejor conocido como MALDI-TOF MS por sus siglas en inglés (Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry) [23]. En la actualidad este método empieza a utilizarse más a nivel clínico debido su alta sensibilidad y rapidez, lo que permite disminuir el tiempo requerido para la identificación de microorganismos, acelerando el proceso diagnóstico de forma significativa [23, 24].

El sistema MALDI-TOF depende de la identificación del espectro producido por la ionización de proteínas a partir de un organismo aislado en cultivo. Una vez que la muestra se ha preparado para el análisis de una colonia para su identificación, el primer paso consiste en colocar la colonia en un pozo dentro de una tarjeta metálica. Luego se agrega un líquido matrix que actúa como fuente de protones para la ionización y andamiaje al co-cristalizar con las muestras. Entonces, el material resultante se expone a un rayo láser ultravioleta N₂ con una longitud de onda específica. El rayo láser transmite energía a las proteínas contenidas en las muestras y promueve la generación de iones a partir de éstas. La intensidad de la ionización se considera leve, lo que evita la fragmentación de las proteínas. Los iones generados favorecen la sublimación de las proteínas de la muestra y la matrix. Una vez en forma de vapor, los iones son examinados de acuerdo con su masa y se identifican las proteínas. Además, permite la caracterización de los distintos patrones de los iones por su relación masa/carga. Dicha relación masa/carga refleja la información de qué tan rápido las moléculas cargadas se desplazan a través del tubo de “Time Of Flight”, abreviado como TOF hasta el detector. El paso de las moléculas cargadas y su retraso al pasar por el tubo se traduce como un espectro descriptivo único de cada especie bacteriana. Finalmente, el espectro generado por una muestra clínica específica se compara con la información disponible en bases de datos de bacterias con espectros ya conocidos [23].

En el caso específico de las CND, existen estudios que reportan la efectividad y certeza del MALDI-TOF para su identificación. En un artículo reciente se comparó el sistema MALDI-TOF (Bruker[®]) con el análisis del RNA 16S, la tipificación se logró en un 99.6% a nivel de género y 88.7% a nivel especie [25]. Otro estudio en Shangai, demostró la correcta identificación por MALDI-TOF (Vitek MS[®]) en 100% de los aislados a nivel de género y 92% por especie [16]. En ambos incluyeron la comparación con API[®]CORYNE V 2.0, que identificó 65-89.2% a nivel especie [16, 25].

Otro factor importante que condiciona el aumento de aislados de CND como patógenos, es el incremento de la prevalencia e incidencia en enfermedades que generan algún tipo de inmunocompromiso [7], como enfermedades crónico-degenerativas, edad avanzada, neoplasias hematológicas o sólidas y enfermedades del tejido conectivo [3, 19, 26]. Además del uso creciente de tratamientos con esteroides, inmunosupresores, quimioterapia o medicamentos biológicos, así como pacientes portadores de dispositivos invasivos siendo los más importantes las prótesis articulares, válvulas protésicas, catéteres intravenosos o intraperitoneales, y pacientes con estancias intrahospitalarias prolongadas o el uso continuo de antibióticos.

Hasta el año 2015 se habían descrito más de 84 especies de corinebacterias, de las cuales 51 se han asociado a enfermedades en humanos [3]. Las especies aisladas con mayor frecuencia son *C. striatum*, *C. pseudodiphtheriticum*, *C. propinquum*, *C. amycolatum*, *C. minutissimum*, *C. jeikeium*, *C. urealyticum*, *C. aurimucosum*, *C. glucuronolyticum*, *C. tuberculostearicum* y *C. xerosis* [2], de las cuales se hará una breve descripción en los párrafos siguientes.

C. striatum. Conocida así desde 1918, previamente llamada *Bacterium striatum*. Presenta forma de bacilos o cocoides gram positivos, de 0.25-0.5x3 µm, pueden formar filamentos largos y mostrar gránulos

metacromáticos. Sus colonias son de crecimiento lento, blancas o amarillo pálido, suaves, de 1 mm de diámetro luego de 48 horas de incubación en agar sangre de carnero. En general presentan hemólisis y son anaerobios facultativos. Producen ácido de glucosa, fructosa, manosa, dextrina y reducen nitratos a nitritos [5]. De forma normal coloniza piel y mucosas en personas sanas y pacientes hospitalizados. Se ha encontrado en infecciones polimicrobianas, donde se suele dudar de su papel como agente patógeno. Sin embargo, cada vez existen más informes respecto a su implicación en infecciones como bacteriemias, neumonía, bronquitis, endocarditis, osteomielitis, infecciones de tejidos blandos, abscesos y fascitis necrotizante [26-30]. En el contexto de infecciones intrahospitalarias, se ha reportado la transmisión de paciente a paciente en unidades de cuidados intensivos [27, 28, 31-38] así como el rápido desarrollo de cepas multidrogoresistentes [38, 39].

C. pseudodiphtheriticum. Históricamente conocido bajo diversos nombres como *Bacillus pseudodiphthericus*, *Bacterium pseudodiphthericum*, *Mycobacterium pseudodiphthericum*, *Corynebacterium pseudodiphthericum* y *Corynebacterium hofmannii*. Son bacilos regulares gram positivos, tienen una zona transversal formada por un septo que no se tiñe y no presenta gránulos metacromáticos. Se disponen en filas con los ejes largos en paralelo. Se caracteriza por la formación de colonias regulares que crecen en casi todos los medios, macroscópicamente las colonias son color blanco-crema, suaves, regulares, de consistencia como mantequilla, no hemolíticas, son anaerobios facultativos, no utilizan carbohidratos de forma regular, pero si utilizan amidas, esterres, aminoácidos y otros compuestos orgánicos, reducen los nitratos e hidrolizan la urea [5]. Es el agente causal de la linfadenitis caseosa en caballos, ganado vacuno, ovino, cabras y camellos [40]. La infección en humanos se presenta de forma parecida a la difteria, debido a que también puede encontrarse en nasofaringe como parte de la microbiota. Es considerada zoonótica, y también se ha asociado a endocarditis de válvulas nativas, infecciones pulmonares en pacientes inmunocomprometidos e inmunocompetentes, infecciones articulares, conjuntivitis, queratitis, linfadenitis, infecciones cutáneas, traqueítis, artritis, espondilodiscitis, infecciones asociadas a dispositivos invasivos y orina [3, 11, 41-73].

C. propinquum. Son bacilos gram positivos, con gránulos metacromáticos ocasionales. Se acomodan en empalizadas o en forma de V. Forma colonias pequeñas de 1-2 mm de diámetro en agar sangre, no es hemolítico, es gris-blancuino de superficie mate, anaerobio facultativo, no fermentador pero reduce nitratos a nitritos [5]. Ha sido encontrada en nasofaringe de adultos mayores asintomáticos [41]. Desde su aparición como especie en 1993, se ha aislado en sangre, muestras respiratorias de pacientes con bronquiectasias o inmunodeficiencias, endocarditis, material de osteosíntesis, derrames pleurales y queratitis asociadas a lentes de contacto [3, 74-84].

C. amycolatum. Son cocobacilos gram positivos, no móviles, no esporulados y pleomórficos. Se caracteriza por presentar colonias blanco-grisáceas, secas, rugosas de bordes irregulares. Son anaerobios facultativos y crecen a 37°C. Producen ácido a partir de D-glucosa, glicerol, D-manosa y ribosa. La reacción de CAMP es negativa. No utiliza esculina, arginina, caseína, celulosa, gelatina, ornitina, tirosina y xantina. [5]. Forma parte de la microbiota de la piel, por lo que es una de las corinebacterias más frecuentemente aisladas en muestras clínicas humanas [16]. Se ha aislado además en sangre de pacientes con sepsis, artritis, vaginitis, peritonitis bacteriana, celulitis, infecciones de tejidos blandos, otitis media, endocarditis de prótesis cardíacas, infecciones asociadas a catéteres y prótesis articulares [12, 16, 85-101]. Su identificación por métodos bioquímicos suele ser complicada, debido a que se confunde con facilidad con otras especies como *C. minutissimum*, *C. xerosis* y *C. striatum*. Así, la sospecha de la presencia de este microorganismo obliga al uso de métodos de identificación más específicos [7, 102, 103].

C. minutissimum. Son bacilos cortos gram positivos, ligeramente curvos de 1-2x 0.30.6 µm alineados en ángulos rectos en forma de "V", pueden tener gránulos metacromáticos. Las colonias en agar sangre son circulares de 1mm de diámetro, ligeramente convexas, brillantes, suaves y no pigmentadas. Cuando crecen en medios enriquecidos pueden tener un color rojo coral o naranja fluorescente al iluminarse con una lámpara de Wood (365 nm). Producen ácido de glucosa, fructosa, maltosa, manosa, hipurato y presentan las enzimas fostatasa alcalina, pirazinamida y arilaminidasa, indol negativos y no producen ureasa [5]. Está presente como parte de la microbiota de la piel. Tradicionalmente reconocido como el agente causal del eritrasma, ha sido

posteriormente reportado en aislados de pacientes con infecciones quirúrgicas, bacteriemia, pielonefritis, celulitis, meningitis, endocarditis, abscesos, peritonitis asociada a diálisis peritoneal, endoftalmítis, infecciones asociadas a catéteres venosos y a injertos vasculares [3, 12, 97, 104-125].

C. jeikeium. Son bacilos gram positivos de 0.5 x 2 µm, pleomórficos que se alinean en empalizadas, ocasionalmente presentan gránulos metacromáticos. Forma colonias pequeñas de 1-2 mm de color blanco-grisáceas no hemolíticas, aerobios obligados, producen ácido a partir de glucosa y galactosa, no reducen nitratos [5]. Se ha encontrado como parte de la microbiota de la piel en pacientes hospitalizados con antecedentes de uso de múltiples antibióticos [7]. Ha sido reportado como causa de sepsis en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia, en pacientes con fístulas y en muestras de líquido cefalorraquídeo. Ha sido aislada además en otros escenarios clínicos como abscesos hepáticos, endocarditis, neumonía, infección de material protésico, infecciones asociadas a catéteres, osteomielitis, infección de herida y otitis media [16, 85, 89, 114, 126-160].

C. urealyticum. Son cocobacilos gram positivos de 0.5-1 µm, se alinean en empalizadas y no suelen formar ramificaciones. Presenta colonias puntiagudas en agar sangre después de 48 horas de incubación a 25, 37 y 42°C. En general se ven blancas, opacas, suaves, convexas, no hemolíticas, son aerobios, no producen ácido de azúcares convencionales, no hidrolizan gelatina o esculina, ni reducen nitratos y tiene gran capacidad de hidrolizar la urea [5]. Es conocido principalmente como causante de infecciones de vías urinarias crónicas y recurrentes, sobre todo en adultos mayores o aquellos con inmunosupresión [161]. Otros factores de riesgo incluyen hospitalización prolongada, uso de drenajes percutáneos y catéteres urinarios, así como el antecedente de procedimientos urológicos invasivos. Ha sido reportado también como causante de infecciones en pacientes con trasplante renal. Algunos hallazgos comunes en infecciones por *C. urealyticum* son piuria estéril, orina alcalina, leucocituria y la presencia de cristales de estruvita en orina [162]. Este germen promueve además el desarrollo de cistitis inflamatoria caracterizada por el depósito de cristales en la mucosa de la vejiga y eritema local [163]. Además, se ha asociado a peritonitis, endocarditis, neumonía, osteomielitis, infecciones de tejidos blandos e infecciones polimicrobianas de heridas [17, 89, 126, 161-186]. Se ha observado su presencia en piel sana de pacientes con antecedente de tratamiento con antibióticos de amplio espectro.

C. aurimucosum. Son bacilos gram positivos, delgados, no móviles, no formadores de esporas y pleomórficos y no es ácido alcohol resistente. Se caracteriza por la formación de colonias pegajosas y discretamente doradas o negras en agar Columbia enriquecido con sangre de carnero al 5%. En otros agares forma colonias planas transparentes o negro carbón, por lo que previamente era conocida también como *C. nigricans* [187]. Algunos aislados son oxidasa positivos. Producen ácido a partir de fructosa, D-glucosa, maltosa y sucrosa; hidrolizan el hipurato y ocasionalmente la gelatina y la urea [5]. Ha sido aislada de muestras de sangre, en biopsias de artritis séptica u osteomielitis [7], líquido cefalorraquídeo y de forma más común en muestras de tracto genito-urinario femenino. Se ha asociado con complicaciones durante el embarazo como amenaza de parto pretérmino o aborto. [12, 89, 188-190].

C. glucuronolyticum. Anteriormente llamado *C. seminale*. Son bacilos gram positivos, de 1-3 µm de longitud, no lipofílico y anaerobio facultativo. Sus colonias son de 1-1.5 mm de color blanco-amarillo, circulares, convexas y no hemolítico en agar sangre de carnero. Producen ácido a partir de glucosa y sucrosa [5]. Es reconocido como parte de la microbiota genital masculina y de otras especies como cerdos. Además, ha sido aislado de hemocultivos, líquido peritoneal y de diálisis [7, 191-194].

C. tuberculostearicum. Son bacilos cocoides gram positivos. Las colonias en agar de soya-caseína con Tween 80 son circulares, convexas, brillantes, de 1 mm de diámetro. Es aerobio o anaerobio facultativo, producen ácido a partir de galactosa, glucosa, glicerol, fructosa, manosa, ribosa y 5-cetogluconato [5]. Se encuentra principalmente en mastitis granulomatosa [3] y otras infecciones crónicas como nódulos linfáticos inguinales, orina, uretra, líquido peritoneal, sangre, médula ósea y lesiones cutáneas clínicamente compatibles con lepra o úlceras en pacientes con diabetes [7, 195-199].

C. xerosis. Son bacilos gram positivos, de tinción irregular y gránulos ocasionales. Las colonias son pequeñas de 0.2-1 mm, circulares, tienen apariencia seca y ligeramente amarillas en agar sangre después de 24 horas de incubación. No hemolíticas, anaerobios facultativos, Prueba de CAMP negativa, fermentan glucosa, maltosa y sucrosa [5]. Forma parte de la microbiota de piel y exudados vaginales. Se reportó como posible patógeno en bacteriemia, endocarditis, absceso cerebral, artritis séptica postquirúrgica, infecciones oculares por cuerpo extraño o cirugía y desfibrilador implantable [200-219]. Actualmente se pone en duda su verdadero significado como agente patógeno debido a que algunas cepas de *C. xerosis* han sido identificadas como *C. amycolatum* con métodos moleculares [20, 96, 102, 220].

Respecto a las opciones de tratamiento, en 2010 el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) publicó los métodos para corroborar la susceptibilidad de las CND a distintos antibióticos. De forma general se observó susceptibilidad a vancomicina, teicoplanina y linezolid. Se demostró además susceptibilidad a daptomicina y tigeciclina. Otros estudios han publicado la capacidad de las CND de desarrollar resistencia a otros antibióticos como eritromicina, clindamicina e inclusive vancomicina [221]. Por lo anterior en los casos en que se decide dar tratamiento es prudente realizar pruebas de susceptibilidad para asegurar la susceptibilidad antimicrobiana [2]. La actualización de 2016 del CLSI sugiere como los antibióticos a probar: eritromicina, gentamicina, penicilina y vancomicina. Otros agentes que se pueden considerar activos contra CND son cefepime, cefotaxima, ceftriaxona, meropenem, daptomicina, ciprofloxacino, doxiciclina, tetraciclina, clindamicina, trimetoprim/sulfametoxazol, rifampicina, quinupristina/dalfopristina y linezolid [221].

Como ya se hizo énfasis, es posible la presencia de CND como parte de la microbiota normal en ciertas zonas de la anatomía humana [1, 2, 9, 222]. Adicionalmente es posible la contaminación de las muestras si no se toman con una técnica adecuada. Esto se vuelve aún más relevante en los casos en que se trata de muestras de sitios considerados estériles como sangre, líquido cerebro espinal, líquido articular o hueso; o en los casos en que se trata del único microorganismo aislado [221]. Por lo anterior, resulta importante la comunicación entre el laboratorio de microbiología y el clínico para determinar si el organismo aislado tiene un papel patogénico en el contexto individual de cada paciente [5].

Justificación

Conocer las principales características de los pacientes en quienes se ha aislado alguna CND, podría ayudar a identificar adecuadamente el papel patógeno de estos microorganismos, así como contribuir a ofrecer un tratamiento oportuno y dirigido de acuerdo con la susceptibilidad antibiótica específica de cada especie.

Objetivos

Objetivo general

Describir las principales características, así como cuadro clínico, tratamiento recibido y desenlaces de los pacientes en quienes se ha aislado alguna CND, en el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán en el periodo comprendido de 2016 a 2018.

Objetivos específicos

- Determinar los factores clínicos asociados a la presencia de CND
- Determinar la identificación por especie de las CND, el sitio anatómico de donde fueron aisladas y el número total de los casos.
- Evaluar la evolución clínica de los pacientes con CND de acuerdo con la información clínica disponible en el expediente clínico
- Describir el tratamiento utilizado
- Comprobar el posible papel patógeno de las CND en los diversos escenarios clínicos

Método

Diseño del estudio: estudio observacional descriptivo retrospectivo.

Población de estudio

Todos los pacientes con registro del INCMNSZ que tengan aislado clínico de CND durante el período de enero de 2016 a diciembre de 2018.

Metodología

Se obtuvieron todos los registros de los pacientes con aislados de CND de enero de 2016 a diciembre de 2018. La identificación de las bacterias fue realizada por MALDI-TOF.

Se analizaron las variables demográficas edad, sexo, peso y estatura; además de antecedentes personales patológicos con énfasis en las enfermedades o tratamientos que podrían condicionar alguna forma de inmunocompromiso y patologías crónico-degenerativas, historia de hospitalización reciente o actual, uso de dispositivos invasivos; y datos respecto al sitio de aislamiento, especie de corinebacteria, el cuadro clínico que motivó la toma de muestra y exámenes de laboratorio recientes previos al cultivo, en la fecha del cultivo y a los 7 días en caso de estar disponibles; tratamiento recibido y desenlace. Se utilizó la información disponible en los diferentes sistemas electrónicos y físicos del expediente clínico.

En el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva por medio de SPSS versión 24.

Resultados

Características generales

Durante el periodo de 2016 a 2018 se encontraron 298 cultivos con CND identificadas por MALDI-TOF. De estos, siete fueron ambientales y 51 fueron de pacientes sin expediente dentro del INCMNSZ por lo que fueron excluidos. De los 241 aislados restantes, 21 muestras fueron de pacientes con aislamientos repetidos en una misma fecha, por lo que fueron excluidos. En total se incluyeron 220 casos. Figura 1.

No se observó diferencia significativa entre el número de aislamientos y el año en que fueron obtenidos.

De acuerdo con el sitio de donde se aislaron las bacterias de los 220 casos, la distribución fue: 83 (37.7%) en orina, 54 (24.5%) en heridas de diálisis peritoneal, 16 (7.2%) en sangre, 14 (6.3%) en heridas de piel, 12 (5.4%) en hueso o líquido articular, 12 (5.4%) en exudados genitourinarios, seis (2.7%) en abscesos, tres (1.3%) en líquido de diálisis peritoneal, tres (1.3%) en líquido cefalorraquídeo, 12 (5.4%) en otros sitios no estériles y cinco (2.2%) en otros sitios estériles. Tabla 1.

Identificación microbiológica. Los aislados de *Corynebacterium* spp., de los 220 casos fueron identificados por MALDITOF: 123 (55.9%) fueron identificados como *Corynebacterium* spp. De los 93 casos restantes, la distribución de las especies fue: 71 (32.3%) *C. amycolatum*, 14 (6.4%) *C. striatum*, seis (2.7%) *C. jeikeium*, dos (0.9%) *C. minutissimum*, dos (0.9%) *C. pseudodiphtheriticum*, una (0.5%) *C. tuberculostearicum* y una (0.45%) *C. bovis*. Tabla 1.



Figura 1. Resultados de los casos disponibles para análisis a partir de los aislados de CND

Tabla 1. Resultados del número de aislados por sitio de aislamiento y la determinación de la especie de CND

Sitio	Corynebacterium								Total
	spp	striatum	minutissimum	bovis	jeikeium	amycolatum	pseudodiphtheriticum	tuberculostearicum	
Sitios no estériles									
Orina	75	0	0	0	0	8	0	0	83
Exudados genitourinarios	10	0	0	0	0	2	0	0	12
Abscesos	1	2	1	1	0	1	0	0	6
Heridas de diálisis peritoneal	6	2	1	0	1	44	0	0	54
Heridas de piel	4	3	0	0	0	7	0	0	14
Endometrio	3	0	0	0	0	0	0	0	3
Líquido biliar	3	0	0	0	0	0	0	0	3
Otros	2	0	0	0	0	0	0	0	2
Tracto respiratorio superior	4	0	0	0	0	0	0	0	4
Subtotal	108	7	2	1	1	62	0	0	181
Sitios estériles									
Sangre	9	2	0	0	1	4	0	0	16
Hueso o líquido articular	1	5	0	0	1	2	2	1	12
Líquido de diálisis peritoneal	0	0	0	0	2	1	0	0	3
Pulmón	2	0	0	0	0	0	0	0	2
Líquido cefalorraquídeo	3	0	0	0	0	0	0	0	3
Oído medio	0	0	0	0	0	1	0	0	1
Otros	0	0	0	0	1	1	0	0	2
Subtotal	15	7	0	0	5	9	2	1	39
Total (por especie)	123	14	2	1	6	71	2	1	220

En 82/220 pacientes (37.3%) se aisló únicamente CND. De los 138 casos restantes en 81 (36.8%) se aisló CND y otro microorganismo más, en 36 (16.4%) CND y dos microorganismos, en 16 (7.3%) CND más tres microorganismos, y en 4 (2.5%) CND más cuatro microorganismos. Dentro de estos organismos destacaron por frecuencia *E. coli* (14.5%), *E. faecalis* (10%) y *Staphylococcus epidermidis* (6.8%). Tablas 2 y 3.

Tabla 2. Resultados del número de bacterias presentes en el cultivo de acuerdo con el sitio de la muestra clínica

Sitio	Número de bacterias presentes por muestra							
	Una	Dos	Tres	Cuatro	Cinco	Seis	Siete	Total
Abscesos	0	3	1	2	0	0	0	6
Heridas de diálisis peritoneal	16	25	10	3	0	0	0	54
Huesos y articulaciones	3	3	4	1	0	1	0	12
Heridas de piel	5	4	3	1	1	0	0	15
Sitios estériles	7	2	0	0	1	0	1	11
Sitios no estériles	0	0	4	3	0	0	0	7
Vía aérea	0	1	1	2	0	0	0	4
Hemocultivos	10	3	3	0	0	0	0	16
Urogenital	0	6	5	1	0	0	0	12
Orina	41	33	5	3	1	0	0	83
Total	82	81	36	16	3	1	1	220
(%)	37.3%	36.8%	16.4%	7.3%	1.4%	0.5%	0.5%	100.0%

Tabla 3. Resultados de la frecuencia de otras bacterias aisladas en las muestras clínicas con CND

Grupo	Género / Especie	n	(%)
Gram positivos N= 107 (48.6%)			
<i>Staphylococcus</i> (n= 59, 26.8%)	<i>S. epidermidis</i>	15	6.8
	<i>S. aureus</i>	11	5.0
	<i>S. haemolyticus</i>	11	5.0
	<i>S. lugdunensis</i>	9	4.1
	<i>S. coagulasa negativos</i>	13	5.9
<i>Streptococcus</i> (n= 14, 6.3%)	<i>Streptococcus agalactiae</i>	5	2.3
	<i>S. parasanguis</i>	4	1.8
	Otros <i>Streptococcus</i>	5	2.3
<i>Enterococcus</i> (n= 27, 21.3%)	<i>Enterococcus faecalis</i>	22	10.0
	Otros <i>Enterococcus</i>	5	2.3
Otros Actinomicetales (no Corinebacterias)		3	1.4
Otros Gram positivos		4	1.8
Otras bacterias, no identificados no anaerobios		10	4.5
Otros organismos, no identificados		18	8.2
Gram negativos N= 71 (32.3%)			
Enterobacterias (n= 51, 23.2%)	<i>Escherichia coli</i>	32	14.5
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	3.2
	<i>Citrobacter freundii</i>	4	1.8
	<i>C. Enterobacter cloacae</i>	2	0.9
	Otras enterobacterias	6	2.7
	Pseudomonadales (n= 15, 6.8%)	<i>Pseudomonas spp.</i>	8
<i>Acinetobacter spp.</i>		6	2.7
<i>Moraxella spp</i>		1	0.5
Otros Gram negativos		5	2.3
Hongos N= 11 (5.0%)			
<i>Candida</i> (n=7, 3.2%)	<i>Candida albicans</i>	4	1.8
	Otras candidas	3	1.4
Otros hongos (n=4, 1.8%)	Levaduras	3	1.4
	<i>Penicillium spp.</i>	1	0.5

En relación con los datos demográficos de los pacientes, 145 (66.8%) fueron mujeres, con mediana de edad 47 años (25-71 años), peso 64.5kg (49.5-89.5kg), estatura 1.60m (1.50-1.74m) e índice de masa corporal 24.9kg/m² (19.8-34.59kg/m²).

Las comorbilidades más frecuentes fueron: 99 (45%) casos con hipertensión arterial sistémica, 84 (38.2%) enfermedad renal crónica, 53 (24.1%) diabetes mellitus tipo 2, 44 (20%) con enfermedades reumatológicas, 45 (20.5%) cáncer o neoplasia hematológica, 34 (15.5%) con algún padecimiento urológico, 19 (8.6%) con cardiopatía isquémica o falla cardíaca, 19 (8.6%) con trasplante de órgano sólido y 11 (5%) con cirrosis hepática.

Por otro lado, encontramos que 86 pacientes (39.3%) eran portadores de algún dispositivo invasivo, 43 (19.5%) utilizaban al menos un inmunosupresor, 51 (23.2%) recibían esteroides, 35 (15.8%) habían recibido quimioterapia en los 30 días previos y 23 (10.5%) habían estado hospitalizados en los 90 días previos. De forma global 62 pacientes (28.2%) estaban recibiendo antibiótico previamente al cultivo. Los antibióticos más

comunes fueron vancomicina en 14 casos, trimetoprim/sulfametoxazol en 10 casos, ciprofloxacino en 8 casos y amoxicilina/clavulanato en 6 casos. Por otro lado, 58 (26.4%) pacientes estaban hospitalizados o requirieron hospitalización. Además, 10 pacientes (4.5%) que requerían hospitalización en el momento del diagnóstico fueron referidos a otra institución.

Muestras de sitios considerados no estériles

Se tomaron 83 muestras de orina, 77 (92.8%) de ellas fueron de mujeres, 53 (63.8%) muestras fueron tomadas por cuadro clínico de infección urinaria. En 22 (26.5%) casos se tomó el cultivo de orina previamente a la toma de biopsia renal o a procedimientos urológicos invasivos y en 7 (8.4%) de los casos, se tomó en pacientes con fiebre en búsqueda del foco de infección. Los factores más frecuentes identificados en los pacientes con CND aisladas en orina fueron 26 (31.3%) con hipertensión arterial, 25 (30.5%) con uso de inmunosupresores, 18 (21.7%) esteroides, 22 casos (26.5%) con colagenopatías siendo el lupus la más frecuente, 19 (22.9%) neoplasia, 18 (21.7%) con antecedente de padecimientos urológicos y 12 (14.5%) con diabetes mellitus tipo 2.

De las 83 muestras de orina, procesadas para cultivo 82 (98.8%) pacientes contaban con examen general de orina del mismo día o dos semanas previas. Solo cinco (4.15%) de los pacientes tenían orina alcalina ($\text{pH} \geq 8$), 4 (4%) leucocituria, 3 (2.5%) sin bacterias y ninguno presentó nitritos o cristales de estruvita. En todos los casos las CND fueron consideradas contaminantes, y en ninguna muestra se tuvo documentado un cuadro de depósito de cristales en vejiga o litiasis coraliforme.

Hubo 12 aislados de CND en tracto genitourinario, seis aislados fueron de muestras de exudado prostático, cuatro aislados de exudado uretral y dos más de líquido seminal. Solo uno de los pacientes fue mujer. Uno de los pacientes estaba asintomático, pero tenía antecedente de prostatitis infecciosa, en el resto de los casos existía la sospecha de dicho cuadro debido a la presencia de dolor pélvico crónico. En ninguno de los casos se consideraron las CND como el agente infectante y dos casos recibieron tratamiento con ampicilina porque se aisló *E. faecalis* también.

En las 54 muestras de herida de diálisis peritoneal, también considerados como secreción de herida de catéter de diálisis peritoneal, 29 (53%) de los cultivos fueron de hombres. Las causas de enfermedad renal fueron diabetes mellitus tipo 2 en 20/54 (37%) casos, 18/54 (33.3%) con enfermedad renal criptogénica, 7/54 (13%) con lupus, 3/54 (5.5%) con antecedente de pre eclampsia, 2/54 (3.7%) con hipoplasia renal, 2/54 (3.7%) con nefropatía de origen glomerular, 1/54 (1.8%) con litiasis renal obstructiva y 1/54 (1.8%) con vasculitis.

El cuadro clínico de los pacientes en los que se tomó muestra de secreción de herida de diálisis peritoneal fue variado, de los 54 pacientes, 34 (75.9%) acudieron a urgencias por secreción purulenta en el sitio de salida del catéter u otros datos de tunelitis. El resto fue por infección en otro sitio no relacionado, por cambio de línea de catéter, infra diálisis o fiebre sin otro foco localizador. Como resultado de esto, sólo en 23 (44.2%) de los casos se tomó líquido de diálisis peritoneal para cuenta de leucocitos y en 12 (23%) se realizó ultrasonido. De todos los pacientes con cuenta de leucocitos, en 19 (82.5%) de los casos el líquido no presentó células o tuvo menos de 100 leucocitos/mL.

Otras enfermedades importantes en 44 (81.5%) casos fueron hipertensión arterial sistémica, 9 (16.7%) enfermedades del tejido conectivo, 8 (14.8%) trasplante renal, 7 (13%) cardiopatía isquémica o falla cardiaca, 14 (25.9%) uso de esteroides, 6 (11.1%) inmunosupresores, 4 (7.4%) cáncer y 4 (7.4%) con antecedentes de patologías urológicas como litiasis o reflujo vesico-ureteral.

Respecto al diagnóstico y tratamiento, en total fueron 14 casos: una peritonitis asociada a diálisis, tres tunelitis y diez casos de infección de sitio de salida de catéter. En siete de 10 pacientes con infección de sitio de salida de catéter se hizo ultrasonido de pared abdominal, cuenta de leucocitos en líquido de diálisis o ambos; el

resultado fue negativo para tunelitis o peritonitis en todos los casos. Debido al tipo de infección, la mayoría de los casos recibieron tratamiento tópico. Tabla 4.

Tabla 4. Resultados de las principales características de los pacientes con aislamiento de CND en herida de catéter peritoneal que recibieron tratamiento.

No	Sexo	Edad	IMC	Enfermedades	Cuenta de leucocitos en LP	Tunelitis por US	Bacterias presentes en la muestra	Tratamiento antibiótico
1	M	55	28.8	ERC, HAS	112	Si	<i>C. amycolatum</i> , <i>S. lugdunensis</i>	Vancomicina Ceftazidima
2	M	26	23.2	ERC, LEG, HAS, IC	7	Si	<i>C. amycolatum</i> , <i>C. jeikeium</i> , <i>S. simulans</i>	CCDP, Ceftriaxona, ciprofloxacino
3	M	43	24.2	ERC, DM2, HAS	5	Si	<i>C. amycolatum</i>	CCDP P/T
4	M	40	23.5	ERC, DM1, HAS, CA ¹	0	Si	<i>C. amycolatum</i> , <i>E. avium</i> , <i>P. mirabilis</i>	Ciprofloxacino Mupirocina
5	F	33	21.1	ERC, LES, HAS,	30	No	<i>C. amycolatum</i>	A/C
6	F	73	-	ERC, HAS, IC	10	No	<i>C. amycolatum</i> , <i>E. coli</i>	Mupirocina
7	F	23	-	ERC, TR	-	No	<i>C. amycolatum</i> , <i>E. coli</i>	Mupirocina
8	F	35	28.1	ERC, LES, HAS	-	No	<i>C. jeikeium</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>E. avium</i> , <i>Pseudomonas sp</i>	Vancomicina (IP), Ceftazidima (IP)
9	M	27	-	ERC, HAS, TR	10	-	<i>C. amycolatum</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. lugdunensis</i>	Mupirocina
10	M	35	23.9	ERC, LES, HAS	0	-	<i>Corynebacterium sp</i> , <i>P. mirabilis</i>	Mupirocina
11	F	25	19.9	ERC, Hx preeclampsia, HAS, Asma	0	-	<i>C. amycolatum</i>	Mupirocina
12	F	71	36.7	ERC, DM2, HAS	-	-	<i>C. amycolatum</i> , <i>E. coli</i>	Mupirocina
13	M	41	27.1	ERC, HAS	-	-	<i>C. amycolatum</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. agalactiae</i>	Mupirocina
14	M	69	24.8	ERC, DM2, HAS	-	-	<i>C. minutissimum</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. marcescens</i>	Ciprofloxacino

LP líquido peritoneal, US ultrasonido, F femenino, M masculino, CA¹ cáncer de tiroides, DM1 diabetes mellitus tipo 1, DM2 diabetes mellitus tipo 2, ERC enfermedad renal crónica, EVC evento vascular cerebral, HAS hipertensión arterial sistémica, Hx historia, IC insuficiencia cardiaca, LES lupus eritematoso sistémico, TR trasplante renal, CCDP cambio de catéter de diálisis peritoneal, A/C amoxicilina/clavulanato, P/T piperacilina/tazobactam. En negrita los casos donde CND se consideró el agente patógeno. Se marcan en negritas los casos en los que se dio tratamiento sistémico y en los que se observaron otras bacterias con papel patógeno.

En muestras de heridas en piel se aislaron CND en 15 casos, 11 (71.4%) fueron de mujeres. El cuadro clínico de estos 15 casos fue 3 (23.1%) de infecciones de tejidos blandos, 3 (23.1%) con fiebre sin foco, 2 (13.3%) casos con heridas posquirúrgicas, 2 (13.3%) con secreción de herida en región ocular, 2 (13.3%) de nefrostomía, 1 (6.6%) con pie diabético y 1 (6.6%) de úlcera crónica. Las enfermedades más comunes en este grupo de pacientes fueron: 7 (46.2%) con hipertensión arterial, 5 (30.8%) con diabetes mellitus tipo 2 y 5 (30.8%) enfermedad renal crónica, 3 (23.1%) cáncer y 3 (23.1%) con uso de inmunosupresores. Además, 5 (30.8%) pacientes habían estado hospitalizados en los tres meses previos y 3 (23.1%) estaban recibiendo algún antibiótico.

En las seis muestras de abscesos, 5 (83%) de los pacientes fueron mujeres; 2 (33.3%) presentaron diabetes mellitus tipo 2. El cuadro clínico fue infección de tejidos blandos en 5 (83.3%) y 1 (16.7%) con choque séptico. Llama la atención el hallazgo de tres cultivos de infección en mama, dos de ellos con aislados de CND como único microorganismo aislado. Los tres casos recibieron tratamiento. Tabla 5.

Tabla 5. Resultados de las características demográficas, comorbilidades y tratamiento de los pacientes con aislamiento de *CND* en abscesos de mama

No.	Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Enfermedades	Antibióticos previos a cultivo	Bacterias presentes en la muestra	Tratamiento antibiótico
1	F	37	-	Mastitis granulomatosa	-	<i>Corynebacterium sp</i> , NI	A/C Clindamicina
2	F	33	86	DM2	-	<i>C. bovis</i> , <i>Corynebacterium sp</i> , NI	Ciprofloxacino
3	F	44	52	Cáncer de mama	Vancomicina P/T	<i>C. striatum</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , NI, NA	Mastectomía radical Ertapenem

0 no, 1 sí, F femenino, P/T piperacilina/tazobactam, A/C amoxicilina/clavulanato, NI no identificado, NA no aerobios.

Respecto a otros sitios no considerados estériles, se observó la presencia de *CND* en expectoración, sin significado clínico. Además, un aspirado endotraqueal de un paciente hospitalizado en la UTI se le aisló *Corynebacterium*, presentó choque séptico el mismo día de la toma de muestra y falleció en menos de 24 horas a pesar de haber sido tratado con antibióticos de amplio espectro. Así mismo, se encontraron *CND* en tres muestras de líquido biliar de pacientes con colangitis, una biopsia de colon en una paciente con leucemia aguda en tratamiento mielo supresor por quimioterapia, tres biopsias de endometrio por protocolo de infertilidad en pacientes con obesidad y una biopsia de úlceras orales en un paciente en abordaje de úlceras crónicas, en todos ellos no se consideraron las *CND* como patógenos.

Muestras de sitios considerados estériles

Respecto a las muestras consideradas como estériles se encontraron *CND* en 12 pacientes en hueso o tejido articular, de los cuales 8 (69.2%) fueron mujeres. Sólo uno de los casos se presentó con fiebre. Respecto al cuadro clínico, de estos pacientes, se encontraron 3 (25%) con artritis y los nueve restantes (75%) tenían osteomielitis. La mayoría se acompañaba de datos de infección de tejidos blandos, en uno de ellos con pie diabético. Únicamente 3 (25%) fueron infecciones no polimicrobianas.

Dentro de las condiciones más prevalentes destacaron: 7 (58.3%) pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y pie diabético, 4 (33.3%) artritis reumatoide, 2 (16.6%) otras colagenopatías y 5 (41.6%) uso de esteroides. Además, otros 5 (38.5%) estaban recibiendo algún antibiótico previo a la toma del cultivo.

Estos casos resultan importantes, ya que todos estos pacientes recibieron tratamiento por artritis u osteomielitis; a excepción de un paciente con lupus eritematoso sistémico. Dicho paciente presentó desarrollo de *Corynebacterium spp.*, en líquido articular tomado por sospecha de artritis por actividad de lupus. Eventualmente recibió vancomicina por bacteriemia por *S. aureus* oxacilino-sensible de foco odontogénico. De los 11 casos tratados, al menos en dos de ellos se aisló otra bacteria con mayor potencial infectante que fue el que normó el tratamiento. Tabla 6.

Destaca además el caso de una paciente en quien se aisló *C. minutissimum*, *Mycobacterium chelonae*, *Micrococcus spp.*, y *S. epidermidis* en un absceso profundo de tobillo. Este absceso se formó posterior a tratamiento local con acupuntura. Al complementar el estudio del caso se documentó osteomielitis a nivel del calcáneo y recibió tratamiento antibiótico por dicho motivo. En este caso se consideró a la micobacteria como causa principal de la infección, si bien no se descarta a la *CND* como co-infectante.

Tabla 6. Resultados de las características de los pacientes con aislamiento de CND en hueso o líquido articular

No	Se- xo	Edad (años)	IMC (kg/m ²)	Enferme- dades	Pie DM	Trata- miento	Antibiótico previo a cultivo	Prótesis articular	Diag- nóstico	Q x	Bacterias presentes en la muestra	Tratamiento antibiótico
1	M	65	22.9	AR, HAS, CA ¹	0	I, E	T/S	1	A Codo	1	<i>C. striatum</i>	Vancomicina, cefalotina
2	F	55	30.1	LES, HAS, EVC	0	E	-	0	A Rodilla	1	<i>Corynebacterium sp</i>	Vancomicina, → dicloxacilina
3	F	50	25.3	DM2	1	-	T/S, ampicilina	0	Om Pie	0	<i>C. amycolatum, E. faecalis, K. oxytoca</i>	Levofloxacino, rifampicina
4	F	50	41.4	DM2, HAS	1	-	Rifampicina, A/C, doxiciclina	0	Om Pierna	1	<i>C. pseudodiphtheriti- cum, NI</i>	Ceftriaxona, ampicilina
5	F	79	18.3	AR, CI	0	E	Ceftriaxona	1	A Rodilla	1	<i>C. jeikeium, NI</i>	Ciprofloxacino
6	F	42	-	DM2, CH	0	-	-	0	A Rodilla	0	<i>C. pseudodiphtheriti- cum, S. mitis, NI</i>	Ceftriaxona → A/C VO
7	M	46	32.7	DM2	1	-	Ciprofloxacino	0	Om Pie	0	<i>C. striatum, E. faecalis, E. coli, S. agalactiae, NI, NA</i>	Ciprofloxacino, T/S
8	F	43	33.6	DM2, EC, CA ²	1	-	Rifampicina, A/C	0	Om Coxis	1	<i>C. tuberculostearicum</i>	Linezolid → Doxiciclina VO
9	F	57		DM2, AR	0	I, E	Clindamicina	1	Om Pie	0	<i>C. striatum, NI, NA</i>	A/C
10	F	60		LES, LDCBG, NGyF	0	E, Qtx	Vancomicina, meropenem	0	Om Esternón	1	<i>C. striatum, S. oralis</i>	Meropenem → Ceftriaxona
11	F	56	31.6	AR, CH	0	I	0	1	Om Pie	1	<i>C. amycolatum, NI, NA</i>	Cefalexina → Ciprofloxacino VO
12	F	39	26.0	DM2, AR	1	-	T/S	0	Om Pie	0	<i>C. striatum, Staph sp, NI, NA</i>	Levofloxacino
*	F	44	20.9	-	0	Acupun- tura	-	0	Om tobillo	0	<i>C. minutissimum, M. chelonae, Micrococcus spp, S. epidermidis</i>	Ciprofloxacino, T/S, claritromicina

0 no, 1 sí, F femenino, M masculino, AR artritis reumatoide, CA neoplasias sólidas ¹prostata y ²neoplasia endócrina múltiple, CH cirrosis hepática, CI cardiopatía isquémica, DM2 diabetes mellitus tipo 2, ERC enfermedad renal crónica, EVC evento vascular cerebral, HAS hipertensión arterial sistémica, LDCBG linfoma difuso de células grandes B, LES lupus eritematoso sistémico, NGyF neutropenia grave y fiebre, I inmunosupresor, E esteroide, Qtx quimioterapia, A/C amoxicilina/clavulanato, T/S Trimetoprima/sulfametoxazol, A artritis, Om osteomielitis, NI no identificado, NA no aerobios, Qx tratamiento quirúrgico. * caso de un aislamiento de muestra que no es hueso o líquido articular. En gris los casos no tratados por CND.

Las muestras de sangre para cultivo fueron 16 de las cuales 13 (81%) casos fueron de mujeres, 7 (43%) de ellos tenían hipertensión arterial y 6 (37.5%) estaban utilizando esteroides. Los aislamientos en sangre fueron obtenidos en ocho casos con acceso venoso en vías centrales y en ocho casos acceso venoso periférico. Tabla 7.

De los ocho aislados de vías centrales, 3 (18.8% del total) casos fueron hemocultivos de accesos venosos para hemodiálisis; en los tres se sospechó de infección asociada a catéter; de estos en dos las CND fueron el único aislamiento y recibieron tratamiento antibiótico. En un caso (6.25%) se detectó CND en punta de catéter venoso central al retiro y no se dio significado clínico. Los cuatro casos restantes (25%) fueron de hemocultivos a través de catéter venoso central colocado entre 4-52 días antes de la toma de cultivo, en los cuatro casos el hemocultivo fue tomado por fiebre durante su estancia hospitalaria y el diagnóstico fue de neumonía. Una de las pacientes presentó neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y en los otros tres no se encontraron aislados microbiológicos en la vía aérea. Los cuatro pacientes recibieron tratamiento de amplio espectro.

Los ocho casos restantes (50%) fueron en sangre periférica. De estos, cinco recibieron antibiótico por diferentes motivos: (1) ceftriaxona profiláctica por sangrado de tubo digestivo alto, (2) meropenem/vancomicina por choque séptico secundario a infección de tejidos blandos, (3) ertapenem por un absceso perianal, (4) levofloxacino por neumonía adquirida en la comunidad y (5) ampicilina por endoftalmítis. Por lo anterior podemos concluir que en todos los casos la CND se consideró contaminante.

De estos hemocultivos en sangre periférica, llama la atención el caso de un paciente con endoftalmítis mencionado previamente. Este paciente tenía colitis ulcerativa crónica inespecífica por lo que había usado dosis altas de esteroides en los tres meses previos. Acudió a urgencias del INCMNSZ por ojo rojo doloroso y se realizó diagnóstico de endoftalmítis por lo que referido a un instituto especializado en oftalmología. En dicho instituto realizaron cultivo de líquido intraocular por punción y aislaron *Listeria monocytogenes*. Por la presencia de dicha bacteria, fue contra referido al INCMNSZ para descartar meningitis. Una vez en el instituto, se le tomaron hemocultivos dónde se aisló *Corynebacterium spp*. Se desconoce si en el centro oftalmológico contaban con métodos de identificación molecular, ya que es posible confundir algunas CND con *Listeria spp*. Además, durante su estancia en el INCMNSZ se realizó cultivo de líquido cefalorraquídeo, en el que no hubo desarrollo de bacterias.

Tabla 7. Resultado de las características de los pacientes con aislamiento de CND en sangre

N o.	Se-xo	Edad	IMC	Enfermedades	Trata-miento	Invasivos	Antibiótico pre-cultivo	UTI	Sitio cultivo	Motivo cultivo	Bacterias presentes en la muestra	Tratamiento antibiótico
1	F	88	29.9	HAS, EPOC, IC, CH, CA ¹	-	CVC, IOT	P/T Claritromicina	1	PC	Exacerbación de EPOC	<i>Corynebacterium sp</i>	P/T Vancomicina
2	M	47	23.9	ERC, HAS, CI, DM2	-	HD	Meropenem	0	HD	IAC	<i>C. amycolatum</i> , <i>Corynebacterium sp</i> , Complejo <i>E. cloacae</i> , <i>Serratia sp</i> y <i>Aeromonas sp</i>	Ertapenem
3	F	34	20.8	LAM, NGyF	E, QTx	CVC	Vancomicina	0	CVC	Neumonía (PCP)	<i>Corynebacterium sp</i> , <i>Microbacterium sp</i> , NA	Meropenem Vancomicina T/S
4	M	23	20.3	ERC, HAS, TR	E	HD	-	0	HD	IAC	<i>C. amycolatum</i>	Vancomicina
5	F	44	21.6	ERC, HAS, LES, TR	-	HD, VDVP	-	-	HD	IAC	<i>Corynebacterium sp</i> , <i>S epidermidis</i>	Vancomicina
6	F	41	21.6	ERC, TR, NGyF	I, E	-	-	0	SP	NGyF por medicamentos	<i>Corynebacterium sp</i>	-
7	F	72	37.5	HAS	-	CVC	Meropenem	0	CVC	Neumonía	<i>Corynebacterium sp</i>	P/T
8	F	20	16.4	LAM, TCPH	-	CVC	P/T Claritromicina	0	CVC	Neumonía	<i>Corynebacterium sp</i>	Meropenem Claritromicina
9	F	24	32.0	EG, VPR3	E	CVC, HD, IOT	P/T Vancomicina	1	CVC	Neumonía	<i>C. jeikeium</i>	Meropenem
10	F	30		ERC, HAS	-	HD	-	0	SP	IVAS	<i>C. striatum</i>	-
11	F	61	17.6	CH	-	Endosco	-	0	SP	STDA	<i>C. amycolatum</i>	Ceftriaxona
12	F	40	22.4	CUCI	I, E	-	Moxifloxacino	0	SP	Endoftalmítis y Bacteriemia	<i>Corynebacterium sp</i> (<i>Listeria en ojo</i>)	Ampicilina T/S
13	F	58	35.2	DM2, paraplejia	-	SUI	-	1	SP	ITB	<i>Corynebacterium sp</i>	Meropenem Vancomicina
14	M	26	20.9	VIH	-	-	Ceftriaxona	0	SP	Absceso perianal	<i>Corynebacterium sp</i>	Ertapenem
15	M	75		HAS, DEM, IC	-	SUI	-	0	SP	Probable neumonía	<i>C. striatum</i>	Abandonó urgencias
16	F	30		LAL, TCPH	E, QTx	-	-	0	SP	Neumonía	<i>C. amycolatum</i>	Levofloxacino

F femenino, M masculino, CA cáncer ¹ cervicouterino, CH cirrosis hepática, CI cardiopatía isquémica, DEM demencia, DM2 diabetes mellitus tipo 2, EG eclampsia grave, EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ERC enfermedad renal crónica, HAS hipertensión arterial sistémica, IC insuficiencia cardiaca, LAL leucemia linfocítica aguda, LAM leucemia aguda mieloide, LES lupus eritematoso sistémico, TCPH Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, TR trasplante renal, VIH virus de inmunodeficiencia humana, VPR3 vasculitis PR3 síndrome de riñón pulmón, E esteroide, I inmunosupresor, QTx quimioterapia, CVC catéter venoso central, IOT intubación orotraqueal, PC punta de catéter, SP sangre periférica, HD catéter para hemodiálisis, DP catéter para diálisis peritoneal, SUI sondeo urinario intermitente, VDVP válvula de derivación ventrículo-peritoneal, IAC infección asociada a catéter, ITB infección de tejidos blandos, IVAS infección de vías aéreas superiores, SCN *Staphylococcus coagulasa* negativo, NA no aerobio. En negrita los casos donde *Corynebacterium* se consideró patógeno. En gris caso de CND aislada como contaminante en punta de catéter.

En los otros 11 aislados de CND en sitios estériles seis se aislaron en hombres. De los 11 pacientes ninguno estaba recibiendo inmunosupresores de forma permanente, uno había recibido bolos de metilprednisolona y uno había recibido quimioterapia en los tres meses previos.

De estos 11 aislados de CND en sitios estériles, se consideraron como contaminantes ocho (72.7%): dos biopsias pulmonares ya que se trataba de pacientes con infecciones polimicrobianas pulmonares y múltiples intervenciones quirúrgicas previas; un líquido pleural que se determinó como resultado de hidrotórax

hepático, una biopsia de hígado, un líquido de diálisis peritoneal y tres líquidos cefalorraquídeos debido a ausencia de datos de infección.

De los tres aislados en líquido cefalorraquídeo un paciente con lupus eritematoso sistémico que recibió tratamiento antibiótico por sospecha de meningitis bacteriana debido a las características inflamatorias del líquido cefalorraquídeo; finalmente se retiró el tratamiento diez días después por falta de otro aislamiento y por sospecha de neuro-lupus. Tabla 8.

Los otros tres aislados de CND en sitios estériles fueron patógenos. Uno en líquido de oído medio de una paciente con sospecha de deficiencia selectiva de linfocitos T CD4 por infecciones recurrentes y en dos líquidos de diálisis peritoneal. Los tres casos recibieron tratamiento para CND. Tablas 8 y 9.

Tabla 8. Resultados de características de pacientes con CND en líquido cefalorraquídeo y líquido de oído medio

No.	Sexo	Edad	IMC	Principales enfermedades	Tratamiento	Sitio	Cuadro clínico	Bacterias presentes en la muestra	Tratamiento antibiótico
1	F	45	19.9	LES, SAAF	-	LCR	Meningitis → actividad LES	<i>Corynebacterium sp</i> <i>Candida parapsilosis</i>	Meropenem Vancomicina
2	M	72	-	LDCGB en SNC	E, QTx	LCR	Estadaje linfoma	<i>Corynebacterium sp</i>	P/T (neumonía)
3	M	41	22.7	VIH, VHC	-	LCR	Vértigo	<i>Corynebacterium sp</i>	-
4	F	31	24.3	Pb inmunodeficiencia Primaria	-	OM	Otitis media	<i>C. amycolatum</i>	Ciprofloxacino

F femenino, M masculino, LDCGB linfoma difuso de células grandes B, LES lupus eritematoso sistémico, SAAF síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, SNC sistema nervioso central, VHC virus de hepatitis C, VIH virus de inmunodeficiencia humana, E esteroides, QTx quimioterapia, LCR líquido cefalorraquídeo, OM oído medio, P/T piperacilina/tazobactam. En negrita los casos donde *Corynebacterium* se consideró patógeno.

En los tres aislados de CND en líquido de diálisis peritoneal, los 3 pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2. En dos de ellos se consideró a la CND como patógena ya que tenían >100 leucocitos/mL en la cuenta de líquido de diálisis; uno de ellos presentó otra bacteria de la que no se logró identificación. De los tres pacientes, dos fueron referidos para tratamiento a otra unidad médica, uno de ellos recibió tratamiento intraperitoneal a pesar de tener <100 leucocitos/mL en la cuenta celular y contamos con datos del tratamiento y desenlace en el expediente; del otro no hay información. Tabla 9.

Tabla 9. Resultados de características de los pacientes con aislamiento de CND en líquido de diálisis peritoneal

No	Sexo	Edad	IMC	Enfermedades principales	Cuadro clínico	Tunelitis	Conteo celular en líquido DP	Bacterias presentes en la muestra	Tratamiento antibiótico
1	M	58	20.6	CA ¹ , CH, VHC, ERC, HAS, DM2	Oclusión intestinal	No	30 leucocitos	<i>C. jeikeium</i>	Vancomicina IP* Gentamicina IP*
2	F	51	20.4	ERC, DM2	Peritonitis secundaria	No	237 leucocitos 97% PMN	<i>C. amycolatum</i>	Vancomicina IP
3	F	49	25.3	ERC, HAS, DM2	Peritonitis secundaria	-	2,700 leucocitos	<i>C. jeikeium</i> <i>NI</i>	-

F femenino, M masculino, DP diálisis peritoneal, CH cirrosis hepática, DM2 diabetes mellitus tipo 2, ERC enfermedad renal crónica, HAS hipertensión arterial sistémica, VHC virus de hepatitis C, CA cáncer ¹ tiroides, PMN polimorfonucleares, NI no identificado, IP intraperitoneal, *tratamiento recibido fuera del INCMNSZ. En negrita los casos donde CND se consideró patógeno.

Casos patógenos

De los 220 pacientes con aislamientos de CND, se consideraron 21 casos con infección y recibieron tratamiento. De estos se identificaron tres abscesos en mama, seis osteomielitis, tres artritis, dos infecciones asociadas a catéter de hemodiálisis, una otitis media aguda, tres peritonitis asociadas a diálisis y tres tunelitis. Además, se encontraron y trataron CND en diez infecciones de sitio de salida de catéter de diálisis peritoneal. Es importante observar que las más comunes fueron *C. amycolatum* y *C. striatum*. Tabla 10.

Tabla 10. Resultados de la frecuencia de aislamiento de CND por especie y el cuadro clínico en los casos que el organismo fue patógeno

Cuadro clínico	<i>Corynebacterium</i>							Total
	<i>amycolatum</i>	<i>striatum</i>	<i>jeikeium</i>	<i>pseudodiphtheriticum</i>	<i>bovis</i>	<i>tuberculoostearicum</i>	<i>spp</i>	
Peritonitis asociada a diálisis peritoneal	2	-	1	-	-	-	-	3
Tunelitis	3	-	-	-	-	-	-	3
Abscesos mamarios	-	1	-	-	1	-	1	3
Artritis	-	1	1	1	-	-	-	3
Osteomielitis	1	3	-	1	-	1	-	6
Otitis media	1	-	-	-	-	-	-	1
Bacteriemia, catéter de hemodiálisis	1	-	-	-	-	-	1	2
Total	8	5	2	2	1	1	2	21

En cuanto a los datos de los 21 pacientes: 14 (66.7%) fueron mujeres, con edad de 47 ±13 años e índice de masa corporal de 24.3 kg/m² (19.7 y 37.1 kg/m²). Las enfermedades más prevalentes fueron: 12 (57.1%) pacientes con enfermedad renal crónica, 12 (57.1%) con diabetes mellitus, 10 (47.6%) con hipertensión arterial sistémica y 7 (33.3%) con enfermedad de tejido conectivo, artritis reumatoide fue la más frecuente. En cuanto a otros factores, 7 (33.3%) pacientes estaban utilizando esteroides y 4 (19%) algún otro inmunosupresor. Además 12 (57.1%) tenían algún dispositivo invasivo y 5 (23.8%) recibieron antibiótico previamente a la toma del cultivo. Se encontró además que sólo 6 (26.6%) casos fueron monomicrobianos y en seis casos (26.6%) no se lograron identificar otros patógenos si bien se observó crecimiento de uno o dos organismos más. Tabla 12.

El tratamiento establecido fue variado: 10 (47.6%) pacientes recibieron algún betalactámico, siete (33.3%) fluoroquinolonas, cinco (32.8%) vancomicina y dos (9.5%) carbapenémicos. Del total, sólo en cinco (23.8%) aislados se hicieron pruebas de susceptibilidad: en 2/3 abscesos mamarios y 3/5 osteomielitis. Tabla 11.

Tabla 11. Resultados de las pruebas de susceptibilidad a antibióticos realizados en infecciones por CND

Especie	Sitio de la muestra	Linezolid	Penicilina	Ciprofloxacino	Vancomicina	Ceftriaxona
<i>Corynebacterium sp</i>	Absceso mamario	S	R	-	S	R
<i>C. bovis</i>		-	-	-	S	-
<i>C. striatum</i>	Hueso	S	R	I	-	-
<i>C. amycolatum</i>		S	-	I	-	-
<i>C. striatum</i>		S	R	S	-	R

S susceptible, I Susceptibilidad intermedia y R resistencia.

Respecto a los desenlaces de los pacientes, 9 (42.8%) fueron hospitalizados en el INCMNSZ y 3 (14.2%) requerían hospitalización, pero fueron referidos para tratamiento a otros hospitales. Ninguno de los casos falleció por causas relacionadas a esa infección. Hasta el 01 de marzo de 2019 que se revisaron expedientes, solo hubo un paciente sin datos respecto a lo que sucedió después de la infección. Del resto, hubo 374 días

de seguimiento promedio por paciente, sólo uno falleció y fue por otras causas. Ninguno ha presentado reinfección por CND. Tabla 12

Tabla 12. Resultado de los casos en donde se consideró CND como patógeno

	No	Sexo	Edad	IMC	Enfermedades	Bacterias presentes en la muestra	Tratamiento antibiótico
Otitis media	1	F	31	24.3	Pb inmunodeficiencia primaria	<i>C. amycolatum</i>	Ciprofloxacino
Bacteriemia asociada a catéter HD	2	M	23	20.3	ERC, HAS, TR	<i>C. amycolatum</i>	Vancomicina
	3	F	44	21.6	ERC, HAS, LES, TR	<i>Corynebacterium sp</i> , <i>S. epidermidis</i>	Vancomicina
Infección de DP	4	M	55	28.8	ERC, HAS	<i>C. amycolatum</i> , <i>S. lugdunensis</i>	Vancomicina IP Ceftazidima IP
	5	F	51	20.4	ERC, DM2	<i>C. amycolatum</i>	Vancomicina IP
	6	F	49	25.3	ERC, HAS, DM2	<i>C. jeikeium</i> , NI	Se desconoce
Tunelitis	7	M	26	23.2	ERC, LES, HAS, IC	<i>C. amycolatum</i> , <i>C. jeikeium</i> , <i>S. simulans</i>	CCDP, Ceftriaxona, ciprofloxacino
	8	M	43	24.2	ERC, DM2, HAS	<i>C. amycolatum</i>	CCDP, P/T
	9	M	40	23.5	ERC, DM1, HAS, CA ¹	<i>C. amycolatum</i> , <i>E. avium</i> , <i>P. mirabilis</i>	Ciprofloxacino, Mupirocina
Mastitis	10	F	37	-	Mastitis granulomatosa	<i>Corynebacterium sp</i> , NI	A/C, Clindamicina
	11	F	33	-	DM2	<i>C. bovis</i> , <i>Corynebacterium sp</i> , NI	Ciprofloxacino
	12	F	44	-	Cáncer de mama	<i>C. striatum</i> , <i>E. cloacae</i> , NI, NA	MR, Ertapenem
Artritis	13	M	65	22.9	AR, HAS, CA ²	<i>C. striatum</i>	Qx, Vancomicina, cefalotina
	14	F	79	18.3	AR, CI	<i>C. jeikeium</i> , NI	Qx, Ciprofloxacino
	15	F	71	-	DM2, CH, HAS	<i>C. pseudodiphtheriticum</i> , NI, <i>S. mitis</i>	Ceftriaxona → A/C
Osteomielitis	16	F	50	41.4	DM2, HAS, PieDM2	<i>C. pseudodiphtheriticum</i> , NI	Ceftriaxona, ampicilina
	17	F	43	33.6	DM2, EC, CA ³ , PieDM2	<i>C. tuberculostearicum</i>	Qx, Linezolid → Doxiciclina
	18	F	57	-	DM2, AR	<i>C. striatum</i> , NI, NA	A/C
	19	F	60	-	LES, LDCBG, NGyF	<i>C. striatum</i> , <i>S. oralis</i>	Qx, Meropenem → Ceftriaxona
	20	F	56	31.6	AR, CH	<i>C. amycolatum</i> , NI, NA	Qx, Cefalexina → Ciprofloxacino
	21	F	39	26.0	DM2, AR, PieDM2	<i>C. striatum</i> , <i>Staph sp</i> , NI, NA	Levofloxacino

HD hemodiálisis, DP diálisis peritoneal, F femenino, M masculino, Pb probable, AR artritis reumatoide, CA¹ cáncer de tiroides, CA² cáncer de próstata, CA³ neoplasia endocrina múltiple, CH cirrosis hepática, DM2 diabetes mellitus tipo 2, ERC enfermedad renal crónica, HAS hipertensión arterial sistémica, IC insuficiencia cardíaca, LDCGB linfoma difuso de células grandes B, LES lupus eritematoso sistémico, NGyF neutropenia grave y fiebre, PieDM2 pie diabético, TR trasplante renal, NA no aerobio, NI no identificado, A/C amoxicilina/clavulanato, CCDP cambio de catéter de diálisis peritoneal, IP intraperitoneal, MR mastectomía radical, P/T piperacilina/tazobactam, Qx lavado quirúrgico.

El objetivo de este estudio fue describir la presencia de aislados de CND e identificar su posible papel patógeno. Los datos recabados demostraron la presencia de estas bacterias en 220 casos, de los cuáles en 21 fueron demostrados como patógenos. Los factores clínicos asociados con mayor frecuencia fueron condiciones que causan inmunosupresión como enfermedades de tejido conectivo, esteroides, enfermedad renal crónica, cáncer y quimioterapia; otras enfermedades crónico-degenerativas como hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus; y portadores de dispositivos invasivos. Estos datos coinciden con los datos reportados en la literatura acerca de este microorganismo, como patógenos en pacientes con inmunosupresión, críticamente enfermos o portadores de dispositivos invasivos [3, 9, 26, 35, 36].

Respecto a las diferentes especies, las más frecuentes en este estudio fueron *C. amycolatum*, *C. striatum* y *C. jeikeium* que concuerda con lo reportado en estudios publicados recientemente, pero que incluye *C. urealyticum*, sin embargo, en este estudio no se identificó ningún caso con *C. urealyticum* ni de infecciones urinarias asociadas a CND [3, 7, 12, 16, 223].

La identificación de las CND de los 220 casos por MALDI-TOF fue muy escasa pues de ellos hubo 123 en los que no se identificó la especie, estos resultados son similares a los reportados en otros estudios con el uso de esta tecnología. En un artículo reciente se comparó el sistema MALDI-TOF (Bruker®) con el análisis del RNA 16S, la tipificación se logró en un 99.6% a nivel de género y 88.7% a nivel especie [25]. Otro estudio en Shangai, demostró la correcta identificación por MALDI-TOF (Vitek MS®) en 100% de los aislados a nivel de género y 92% por especie [16]. En ambos incluyeron la comparación con API®CORYNE, que identificó 65-89.2% a nivel especie [16, 25]. Estos resultados indican que a pesar de la tecnología más reciente para la identificación como es el MALDI-TOF, para llegar a identificar el 100% con el género y especie es necesario el uso de dos sistemas que puede ser la secuenciación del RNA 16S más el uso de MALDI-TOF, sin embargo, la secuenciación es difícil de realizar en los laboratorios de diagnóstico por la falta de infraestructura.

Los sitios de aislamiento de las CND patógenas fueron hueso, catéter de diálisis peritoneal, sangre, absceso de mama, líquido de diálisis peritoneal, líquido articular y oído medio. Todos estos sitios se consideran estériles por lo que la presencia de bacterias debe alertar sobre una posible infección ante un cuadro clínico compatible. Los cuadros clínicos que presentaron estos casos fueron osteomielitis, artritis, mastitis, tunelitis, otitis media y bacteriemia asociada a catéter de hemodiálisis. Todas estas infecciones por CND han sido previamente objetos de reporte de casos en la literatura. Al comparar de forma específica cada uno de los casos con CND, se confirmó que las infecciones asociadas a cada especie en particular se han descrito previamente como organismos patógenos [3]. Es decir, existen casos reportados de infecciones asociadas a catéter de diálisis peritoneal, infecciones osteo-articulares, otitis media y bacteriemias por *C. amycolatum* [88, 89, 91, 92, 98, 101]; abscesos mamarios e infecciones osteo-articulares por *C. striatum* [26, 224-230]; infecciones asociadas a catéteres peritoneales y artritis por *C. jeikeium* [129, 134, 135, 141, 143]; infecciones osteo-articulares por *C. pseudodiphtheriticum* [55, 62]; mastitis granulomatosas en animales, por *C. bovis* [231-235] y osteomielitis por *C. tuberculostearicum* [197].

En general, la evolución clínica de los pacientes fue favorable, sin reportarse defunciones asociadas a infecciones por CND. Los tratamientos con antibióticos más utilizados fueron betalactámicos, fluoroquinolonas, vancomicina, carbapenémicos, doxiciclina, linezolid, clindamicina y mupirocina. Al compararlo con las recomendaciones del CLSI para el tratamiento de CND, hay datos disponibles para todos los antibióticos utilizados excepto ertapenem, piperacilina/tazobactam, levofloxacino y mupirocina. Si bien no se realizaron pruebas de susceptibilidad por no considerar a CND como patógeno inicialmente, en todos los pacientes se obtuvo una respuesta clínica adecuada.

En total, se realizaron pruebas de susceptibilidad para cinco de las 21 CND patógenas aisladas. En todas las cepas analizadas se demostró resistencia a penicilina y ceftriaxona, y todas fueron susceptibles a linezolid. Estos resultados son similares con los reportes sobre las altas tasas de resistencia a antibióticos que pueden presentar estas bacterias [4].

Por lo anterior, la presencia de CND en sitios estériles, en huéspedes inmunocomprometidos, con múltiples enfermedades crónico-degenerativas o portadores de dispositivos invasivos, con un cuadro clínico compatible de un proceso infeccioso, debería hacer sospechar que bacterias como CND aisladas de la muestra son los organismos que pueden producir infección en el paciente. Esto debería motivar el estudio microbiológico, la identificación a nivel de especie y susceptibilidad a antibióticos. Sin embargo, el diagnóstico de estas infecciones depende en gran parte del contexto clínico, por lo que es fundamental una adecuada comunicación entre médicos y el equipo de microbiología clínica.

Conclusiones

Encontramos 21 casos con *Corynebacterium spp.*, como el organismo que produjo la infección.

El 81.8 % de los casos analizados, las CND podrían ser consideradas como parte de la microbiota por encontrarse en sitios no estériles y sin cuadro clínico compatible con un proceso infeccioso.

El 8.7% de los casos las CND fueron consideradas como contaminación por provenir de sitios estériles sin cuadro clínico sugestivo de infección.

La mayoría de las infecciones fueron polimicrobianas.

Hubo identificación baja a nivel especie a pesar del uso del MALDITOF.

Las especies aisladas fueron principalmente: *C. amycolatum*, *C. striatum*, *C. jeikeium*, *C. minutissimum*, *C. pseudodiphtheriticum*, *C. bovis* y *C. tuberculostearicum*.

Referencias

1. Murray, P.R., K.S. Rosenthal, and M.A. Pfaller, *Medical microbiology*. 8th edition. ed. 2016, Philadelphia, PA: Elsevier. x, 836 pages.
2. Bennett, J.E., R. Dolin, and M.J. Blaser, *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Eighth edition. ed. 2015, Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders. 2 volumes.
3. Chandran, R., et al., *Diphtheroids-Important Nosocomial Pathogens*. J Clin Diagn Res, 2016. **10**(12): p. DC28-DC31.
4. CLSI. Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. CLSI M-45 3rd ed. 2016.
5. Goodfellow, M. and SpringerLink (Online service), *Bergey's manual of systematic bacteriology. Volume five, the actinobacteria*. 2012, Springer New York: New York, NY. p. xxiv, 2083 p.
6. Burkovski, A., *The role of corynomycolic acids in Corynebacterium-host interaction*. Antonie Van Leeuwenhoek, 2018. **111**(5): p. 717-725.
7. Zasada, A.A. and E. Mosiej, *Contemporary microbiology and identification of Corynebacteria spp. causing infections in human*. Lett Appl Microbiol, 2018. **66**(6): p. 472-483.
8. Rajamani Sekar, S.K., et al., *Strengthening the laboratory diagnosis of pathogenic Corynebacterium species in the Vaccine era*. Lett Appl Microbiol, 2017. **65**(5): p. 354-365.
9. Bernard, K., *The genus corynebacterium and other medically relevant coryneform-like bacteria*. J Clin Microbiol, 2012. **50**(10): p. 3152-8.
10. Funke, G., et al., *Clinical microbiology of coryneform bacteria*. Clin Microbiol Rev, 1997. **10**(1): p. 125-59.
11. Los-Arcos, I., et al., *Clinical Characteristics and Outcome of Lung Transplant Recipients with Respiratory Isolation of Corynebacterium spp.* J Clin Microbiol, 2018. **56**(8).
12. Alibi, S., et al., *Identification of clinically relevant Corynebacterium strains by Api Coryne, MALDI-TOF-mass spectrometry and molecular approaches*. Pathol Biol (Paris), 2015. **63**(4-5): p. 153-7.
13. Tang, Y.W., et al., *Identification of coryneform bacterial isolates by ribosomal DNA sequence analysis*. J Clin Microbiol, 2000. **38**(4): p. 1676-8.
14. Hou, X.G., et al., *Genetic identification of members of the genus Corynebacterium at genus and species levels with 16S rDNA-targeted probes*. Microbiol Immunol, 1997. **41**(6): p. 453-60.
15. Khamis, A., D. Raoult, and B. La Scola, *rpoB gene sequencing for identification of Corynebacterium species*. J Clin Microbiol, 2004. **42**(9): p. 3925-31.
16. Bao, R., et al., *Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: a powerful tool for identification of Corynebacterium species*. J Thorac Dis, 2017. **9**(9): p. 3239-3245.
17. Bjorkroth, J., H. Korkeala, and G. Funke, *rRNA gene RFLP as an identification tool for Corynebacterium species*. Int J Syst Bacteriol, 1999. **49 Pt 3**: p. 983-9.
18. Pal, S., et al., *Comparative evolutionary genomics of Corynebacterium with special reference to codon and amino acid usage diversities*. Genetica, 2018. **146**(1): p. 13-27.
19. Coyle, M.B. and B.A. Lipsky, *Coryneform bacteria in infectious diseases: clinical and laboratory aspects*. Clin Microbiol Rev, 1990. **3**(3): p. 227-46.
20. Voisin, S., et al., *Differentiation of Corynebacterium amycolatum, C. minutissimum, C. striatum and related species by pyrolysis-gas-liquid chromatography with atomic emission detection*. Res Microbiol, 2002. **153**(5): p. 307-11.
21. De Briel, D., et al., *High-performance liquid chromatography of corynomycolic acids as a tool in identification of Corynebacterium species and related organisms*. J Clin Microbiol, 1992. **30**(6): p. 1407-17.
22. De Briel, D., et al., *Contribution of high-performance liquid chromatography to the identification of some Corynebacterium species by comparison of their corynomycolic acid patterns*. Res Microbiol, 1992. **143**(2): p. 191-8.
23. Wolk, D.M. and A.E. Clark, *Matrix-Assisted Laser Desorption Time of Flight Mass Spectrometry*. Clin Lab Med, 2018. **38**(3): p. 471-486.
24. Sauget, M., et al., *Can MALDI-TOF Mass Spectrometry Reasonably Type Bacteria?* Trends Microbiol, 2017. **25**(6): p. 447-455.

25. Suwantararat, N., et al., *Practical Utility and Accuracy of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry for Identification of Corynebacterium Species and Other Medically Relevant Coryneform-Like Bacteria*. Am J Clin Pathol, 2016. **145**(1): p. 22-8.
26. Boltin, D., et al., *Corynebacterium striatum--a classic pathogen eluding diagnosis*. Eur J Intern Med, 2009. **20**(3): p. e49-52.
27. Lee, P.P., D.A. Ferguson, Jr., and F.A. Sarubbi, *Corynebacterium striatum: an underappreciated community and nosocomial pathogen*. J Infect, 2005. **50**(4): p. 338-43.
28. Renom, F., et al., *Nosocomial outbreak of Corynebacterium striatum infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. J Clin Microbiol, 2007. **45**(6): p. 2064-7.
29. Verroken, A., et al., *Epidemiological investigation of a nosocomial outbreak of multidrug-resistant Corynebacterium striatum at one Belgian university hospital*. Clin Microbiol Infect, 2014. **20**(1): p. 44-50.
30. Kang, S.J., et al., *Factors affecting the clinical relevance of Corynebacterium striatum isolated from blood cultures*. PLoS One, 2018. **13**(6): p. e0199454.
31. Alibi, S., et al., *Occurrence of Corynebacterium striatum as an emerging antibiotic-resistant nosocomial pathogen in a Tunisian hospital*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 9704.
32. Brandenburg, A.H., et al., *Patient-to-patient spread of a single strain of Corynebacterium striatum causing infections in a surgical intensive care unit*. J Clin Microbiol, 1996. **34**(9): p. 2089-94.
33. Campanile, F., et al., *Clonal multidrug-resistant Corynebacterium striatum strains, Italy*. Emerg Infect Dis, 2009. **15**(1): p. 75-8.
34. Ishiwada, N., et al., *Clinical and bacteriological analyses of bacteremia due to Corynebacterium striatum*. J Infect Chemother, 2016. **22**(12): p. 790-793.
35. McMullen, A.R., et al., *When Good Bugs Go Bad: Epidemiology and Antimicrobial Resistance Profiles of Corynebacterium striatum, an Emerging Multidrug-Resistant, Opportunistic Pathogen*. Antimicrob Agents Chemother, 2017. **61**(11).
36. Nudel, K., et al., *Genomics of Corynebacterium striatum, an emerging multidrug-resistant pathogen of immunocompromised patients*. Clin Microbiol Infect, 2018. **24**(9): p. 1016 e7-1016 e13.
37. Ramos, J.N., et al., *Genome sequence of a multidrug-resistant Corynebacterium striatum isolated from bloodstream infection from a nosocomial outbreak in Rio de Janeiro, Brazil*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2018. **113**(9): p. e180051.
38. Souza, C., et al., *Biofilm production by multiresistant Corynebacterium striatum associated with nosocomial outbreak*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2015. **110**(2): p. 242-8.
39. Wang, J., et al., *Rapid transmission of multidrug-resistant Corynebacterium striatum among susceptible patients in a tertiary hospital in China*. J Infect Dev Ctries, 2016. **10**(12): p. 1299-1305.
40. Guerrero, J.A.V., et al., *Isolation and molecular characterization of Corynebacterium pseudotuberculosis from sheep and goats in Mexico*. Microb Pathog, 2018. **117**: p. 304-309.
41. Teutsch, B., et al., *Corynebacterium species nasopharyngeal carriage in asymptomatic individuals aged >= 65 years in Germany*. Infection, 2017. **45**(5): p. 607-611.
42. Camello, T.C., et al., *Corynebacterium pseudodiphtheriticum isolated from relevant clinical sites of infection: a human pathogen overlooked in emerging countries*. Lett Appl Microbiol, 2009. **48**(4): p. 458-64.
43. Ahmed, K., et al., *Corynebacterium pseudodiphtheriticum: a respiratory tract pathogen*. Clin Infect Dis, 1995. **20**(1): p. 41-6.
44. Andavolu, R.H., et al., *Lung abscess involving Corynebacterium pseudodiphtheriticum in a patient with AIDS-related complex*. N Y State J Med, 1986. **86**(11): p. 594-6.
45. Bittar, F., et al., *Outbreak of Corynebacterium pseudodiphtheriticum infection in cystic fibrosis patients, France*. Emerg Infect Dis, 2010. **16**(8): p. 1231-6.
46. Burke, G.J., M.A. Malouf, and A.R. Glanville, *Opportunistic lung infection with Corynebacterium pseudodiphtheriticum after lung and heart transplantation*. Med J Aust, 1997. **166**(7): p. 362-4.
47. Burkovski, A., *Corynebacterium pseudodiphtheriticum: Putative probiotic, opportunistic infector, emerging pathogen*. Virulence, 2015. **6**(7): p. 673-4.
48. Cantarelli, V.V., et al., *Cutaneous infection caused by Corynebacterium pseudodiphtheriticum: a microbiological report*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2008. **50**(1): p. 51-2.
49. Cauda, R., et al., *Effective vancomycin therapy for Corynebacterium pseudodiphtheriticum endocarditis*. South Med J, 1987. **80**(12): p. 1598.

50. Chiner, E., et al., *Corynebacterium pseudodiphtheriticum pneumonia in an immunocompetent patient*. Monaldi Arch Chest Dis, 1999. **54**(4): p. 325-7.
51. Chudnicka, A., et al., *The role of opportunistic species of Corynebacterium pseudodiphtheriticum in the pathogenesis of CAP (Community Acquired Pneumonia)*. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med, 2003. **58**(1): p. 142-8.
52. Colt, H.G., et al., *Necrotizing tracheitis caused by Corynebacterium pseudodiphtheriticum: unique case and review*. Rev Infect Dis, 1991. **13**(1): p. 73-6.
53. Craig, T.J., F.E. Maguire, and M.R. Wallace, *Tracheobronchitis due to Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. South Med J, 1991. **84**(4): p. 504-6.
54. Ellner, P.D., *Exudative pharyngitis possibly due to Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. Emerg Infect Dis, 1997. **3**(2): p. 242-3.
55. Erturan, G., H. Holme, and S. Iyer, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum septic arthritis secondary to intra-articular injection--a case report and literature review*. J Med Microbiol, 2012. **61**(Pt 6): p. 860-3.
56. Freeman, J.D., et al., *Seven patients with respiratory infections due to Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. Pathology, 1994. **26**(3): p. 311-4.
57. Furiasse, D., et al., *[Pneumonia caused by Corynebacterium pseudodiphtheriticum]*. Rev Argent Microbiol, 2016. **48**(4): p. 290-292.
58. Gutierrez-Rodero, F., et al., *Corynebacterium pseudodiphtheriticum: an easily missed respiratory pathogen in HIV-infected patients*. Diagn Microbiol Infect Dis, 1999. **33**(4): p. 209-16.
59. Hemsley, C., S. Abraham, and S. Rowland-Jones, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum--a skin pathogen*. Clin Infect Dis, 1999. **29**(4): p. 938-9.
60. Indumathi, V.A., R. Shikha, and D.R. Suryaprakash, *Diphtheria-like illness in a fully immunised child caused by Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. Indian J Med Microbiol, 2014. **32**(4): p. 443-5.
61. Izurieta, H.S., et al., *Exudative pharyngitis possibly due to Corynebacterium pseudodiphtheriticum, a new challenge in the differential diagnosis of diphtheria*. Emerg Infect Dis, 1997. **3**(1): p. 65-8.
62. Kemp, M., et al., *Demonstration by PCR and DNA sequencing of Corynebacterium pseudodiphtheriticum as a cause of joint infection and isolation of the same organism from a surface swab specimen from the patient*. J Med Microbiol, 2005. **54**(Pt 7): p. 689-91.
63. LaRocco, M., C. Robinson, and A. Robinson, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum associated with suppurative lymphadenitis*. Eur J Clin Microbiol, 1987. **6**(1): p. 79.
64. Li, A. and S. Lal, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum keratitis and conjunctivitis: a case report*. Clin Exp Ophthalmol, 2000. **28**(1): p. 60-1.
65. Lindner, P.S., D.J. Hardy, and T.F. Murphy, *Endocarditis due to Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. N Y State J Med, 1986. **86**(2): p. 102-4.
66. Manzella, J.P., J.A. Kellogg, and K.S. Parsey, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum: a respiratory tract pathogen in adults*. Clin Infect Dis, 1995. **20**(1): p. 37-40.
67. Martaresche, C., et al., *A case of Corynebacterium pseudodiphtheriticum nosocomial pneumonia*. Emerg Infect Dis, 1999. **5**(5): p. 722-3.
68. Miller, R.A., A. Rompalo, and M.B. Coyle, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum pneumonia in an immunologically intact host*. Diagn Microbiol Infect Dis, 1986. **4**(2): p. 165-71.
69. Morris, A. and I. Guild, *Endocarditis due to Corynebacterium pseudodiphtheriticum: five case reports, review, and antibiotic susceptibilities of nine strains*. Rev Infect Dis, 1991. **13**(5): p. 887-92.
70. Nishiyama, A., et al., *Bronchopneumonia caused by Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. Intern Med, 2013. **52**(16): p. 1847.
71. Perez-Parra, S., et al., *[Letal endocarditis due to Corynebacterium pseudodiphtheriticum]*. Rev Chilena Infectol, 2016. **33**(2): p. 229-31.
72. Santos, M.R., et al., *Suspected diphtheria in an Uzbek national: isolation of Corynebacterium pseudodiphtheriticum resulted in a false-positive presumptive diagnosis*. Clin Infect Dis, 1996. **22**(4): p. 735.
73. Wright, E.D., A.J. Richards, and A.J. Edge, *Discitis caused by Corynebacterium pseudodiphtheriticum following ear, nose and throat surgery*. Br J Rheumatol, 1995. **34**(6): p. 585-6.
74. Abdolrasouli, A. and A. Roushan, *Corynebacterium propinquum associated with acute, nongonococcal urethritis*. Sex Transm Dis, 2013. **40**(10): p. 829-31.

75. Babay, H.A., *Pleural effusion due to Corynebacterium propinquum in a patient with squamous cell carcinoma*. Ann Saudi Med, 2001. **21**(5-6): p. 337-9.
76. Badenoch, P.R., et al., *Corynebacterium propinquum Keratitis Identified Using MALDI-TOF*. Cornea, 2016. **35**(5): p. 686-7.
77. Jangda, U., et al., *Corynebacterium propinquum: A Rare Cause of Prosthetic Valve Endocarditis*. Case Rep Med, 2016. **2016**: p. 1391789.
78. Kimura, Y., et al., *Case of trichomycosis axillaris caused by Corynebacterium propinquum*. J Dermatol, 2014. **41**(5): p. 467-9.
79. Malkocoglu, G., et al., *Corynebacterium propinquum bronchopneumonia in a child with ataxia telangiectasia*. Turk J Pediatr, 2016. **58**(5): p. 558-561.
80. Prats-Sanchez, I., M.J. Soler-Sempere, and V. Sanchez-Hellin, *Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation by corynebacterium propinquum*. Arch Bronconeumol, 2015. **51**(3): p. 154-5.
81. Rea, B., et al., *Corynebacterium propinquum endocarditis: a confounding presentation of a rare entity*. Cardiovasc Pathol, 2017. **28**: p. 71-73.
82. Saidani, M., et al., *Corynebacterium propinquum isolated from a pus collection in a patient with an osteosynthesis of the elbow*. Tunis Med, 2010. **88**(5): p. 360-2.
83. Todokoro, D., et al., *Contact Lens-Related Infectious Keratitis with White Plaque Formation Caused by Corynebacterium propinquum*. J Clin Microbiol, 2015. **53**(9): p. 3092-5.
84. Yang, K., et al., *Corynebacteria as a cause of pulmonary infection: a case series and literature review*. Pneumonia (Nathan), 2018. **10**: p. 10.
85. Balci, I., F. Eksi, and A. Bayram, *Coryneform bacteria isolated from blood cultures and their antibiotic susceptibilities*. J Int Med Res, 2002. **30**(4): p. 422-7.
86. Kimura, S.I., et al., *Clinical characteristics and predictive factors for mortality in coryneform bacteria bloodstream infection in hematological patients*. J Infect Chemother, 2017. **23**(3): p. 148-153.
87. Berner, R., et al., *Fatal sepsis caused by Corynebacterium amycolatum in a premature infant*. J Clin Microbiol, 1997. **35**(4): p. 1011-2.
88. Carvalho, R.V., et al., *Central venous catheter-related infections caused by Corynebacterium amycolatum and other multiresistant non-diphtherial corynebacteria in paediatric oncology patients*. Braz J Infect Dis, 2018. **22**(4): p. 347-351.
89. Cazanave, C., et al., *Corynebacterium prosthetic joint infection*. J Clin Microbiol, 2012. **50**(5): p. 1518-23.
90. Chen, X., et al., *Vaginitis Caused by Corynebacterium amycolatum in a Prepubescent Girl*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2015. **28**(6): p. e165-7.
91. Chiu, Y.L., et al., *Recurrent peritonitis caused by Corynebacterium amycolatum in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Clin Nephrol, 2005. **63**(3): p. 241-2.
92. Clarke, R., et al., *Septic arthritis caused by Corynebacterium amycolatum following vascular graft sepsis*. J Infect, 1999. **38**(2): p. 126-7.
93. Dalal, A., C. Urban, and S. Segal-Maurer, *Endocarditis due to Corynebacterium amycolatum*. J Med Microbiol, 2008. **57**(Pt 10): p. 1299-302.
94. Daniels, C., D. Schoors, and G. Van Camp, *Native valve endocarditis with aorta-to-left atrial fistula due to Corynebacterium amycolatum*. Eur J Echocardiogr, 2003. **4**(1): p. 68-70.
95. de Miguel-Martinez, I., et al., *Sepsis due to multiply resistant Corynebacterium amycolatum*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1996. **15**(7): p. 617-8.
96. Esteban, J., et al., *Microbiological characterization and clinical significance of Corynebacterium amycolatum strains*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1999. **18**(7): p. 518-21.
97. Letek, M., et al., *Identification of the emerging skin pathogen Corynebacterium amycolatum using PCR-amplification of the essential divIVA gene as a target*. FEMS Microbiol Lett, 2006. **265**(2): p. 256-63.
98. Sengupta, M., et al., *Corynebacterium amycolatum: An Unexpected Pathogen in the Ear*. J Clin Diagn Res, 2015. **9**(12): p. DD01-3.
99. Toribio, J.A., T. Marrodan, and I. Fernandez-Natal, *Orbital implant infection by Corynebacterium amycolatum*. Orbit, 2017. **36**(5): p. 344-346.
100. Vaneechoutte, M., et al., *Cardioverter-lead electrode infection due to Corynebacterium amycolatum*. Clin Infect Dis, 1998. **27**(6): p. 1553-4.

101. Yoon, S., et al., *Bacteremia caused by Corynebacterium amycolatum with a novel mutation in gyrA gene that confers high-level quinolone resistance*. Korean J Lab Med, 2011. **31**(1): p. 47-8.
102. Funke, G., et al., *Most Corynebacterium xerosis strains identified in the routine clinical laboratory correspond to Corynebacterium amycolatum*. J Clin Microbiol, 1996. **34**(5): p. 1124-8.
103. Zinkernagel, A.S., A. von Graevenitz, and G. Funke, *Heterogeneity within Corynebacterium minutissimum strains is explained by misidentified Corynebacterium amycolatum strains*. Am J Clin Pathol, 1996. **106**(3): p. 378-83.
104. Ahmad, N.M. and K.M. Ahmad, *Corynebacterium minutissimum pyelonephritis with associated bacteraemia: a case report and review of literature*. J Infect, 2005. **51**(5): p. e299-303.
105. Aperis, G. and I. Moyssakis, *Corynebacterium minutissimum endocarditis: a case report and review*. J Infect, 2007. **54**(2): p. e79-81.
106. Arsan, A.K., et al., *Corynebacterium minutissimum endophthalmitis: management with antibiotic irrigation of the capsular bag*. Int Ophthalmol, 1995. **19**(5): p. 313-6.
107. Bandera, A., et al., *A case of costochondral abscess due to Corynebacterium minutissimum in an HIV-infected patient*. J Infect, 2000. **41**(1): p. 103-5.
108. Berger, S.A., et al., *Recurrent breast abscesses caused by Corynebacterium minutissimum*. J Clin Microbiol, 1984. **20**(6): p. 1219-20.
109. Cavendish, J., J.B. Cole, and C.A. Ohl, *Polymicrobial central venous catheter sepsis involving a multiantibiotic-resistant strain of Corynebacterium minutissimum*. Clin Infect Dis, 1994. **19**(1): p. 204-5.
110. Craig, J., et al., *Pyelonephritis caused by Corynebacterium minutissimum*. Pediatr Infect Dis J, 1994. **13**(12): p. 1151-2.
111. Dalal, A. and R. Likhi, *Corynebacterium minutissimum bacteremia and meningitis: a case report and review of literature*. J Infect, 2008. **56**(1): p. 77-9.
112. Eshwara, V.K., et al., *Corynebacterium minutissimum infecting pseudomeningocele: a rare case*. J Microbiol Immunol Infect, 2014. **47**(2): p. 149-51.
113. Fernandez Giron, F., et al., *Corynebacterium minutissimum peritonitis in a CAPD patient*. Perit Dial Int, 1998. **18**(3): p. 345-6.
114. Golledge, C.L. and G. Phillips, *Corynebacterium minutissimum infection*. J Infect, 1991. **23**(1): p. 73-6.
115. Granok, A.B., P. Benjamin, and L.S. Garrett, *Corynebacterium minutissimum bacteremia in an immunocompetent host with cellulitis*. Clin Infect Dis, 2002. **35**(4): p. e40-2.
116. Guarderas, J., et al., *Corynebacterium minutissimum bacteremia in a patient with chronic myeloid leukemia in blast crisis*. Diagn Microbiol Infect Dis, 1986. **5**(4): p. 327-30.
117. Herschorn, B.J. and A.J. Brucker, *Embollic retinopathy due to Corynebacterium minutissimum endocarditis*. Br J Ophthalmol, 1985. **69**(1): p. 29-31.
118. Reece, R.M., C.B. Cunha, and J.D. Rich, *Corynebacterium minutissimum vascular graft infection: case report and review of 281 cases of prosthetic device-related Corynebacterium infection*. Scand J Infect Dis, 2014. **46**(9): p. 609-16.
119. Rupp, M.E., et al., *Central venous catheter-related Corynebacterium minutissimum bacteremia*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1998. **19**(10): p. 786-9.
120. Santos-Juanes, J., et al., *Cutaneous granulomas caused by corynebacterium minutissimum in an HIV-infected man*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2002. **16**(6): p. 643-5.
121. Sariguzel, F.M., et al., *Interdigital foot infections: Corynebacterium minutissimum and agents of superficial mycoses*. Braz J Microbiol, 2014. **45**(3): p. 781-4.
122. Sebaratnam, D.F. and S. Lee, *Corynebacterium minutissimum infection: erythrasma*. Med J Aust, 2017. **207**(5): p. 189.
123. Shin, J.Y., et al., *Postoperative Abdominal Infection Caused by Corynebacterium minutissimum*. Infect Chemother, 2014. **46**(4): p. 261-3.
124. Turk, B.G., M. Turkmen, and D. Aytimur, *Antibiotic susceptibility of Corynebacterium minutissimum isolated from lesions of Turkish patients with erythrasma*. J Am Acad Dermatol, 2011. **65**(6): p. 1230-1.
125. Van Bosterhaut, B., et al., *Three cases of opportunistic infection caused by propionic acid producing Corynebacterium minutissimum*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1992. **11**(7): p. 628-31.

126. Soriano, F., C. Ponte, and M.J. Galiano, *Adherence of Corynebacterium urealyticum (CDC group D2) and Corynebacterium jeikeium to intravascular and urinary catheters*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1993. **12**(6): p. 453-6.
127. Spach, D.H., D.R. Opp, and T. Gabre-Kidan, *Bacteremia due to Corynebacterium jeikeium in a patient with AIDS*. Rev Infect Dis, 1991. **13**(2): p. 342-3.
128. Arikan Akan, O., et al., *A Case of Catheter Related Septicemia Caused by Corynebacterium jeikeium*. Turk J Haematol, 2002. **19**(1): p. 47-50.
129. Ordóñez-Palau, S., et al., *Chronic osteomyelitis of the metatarsal sesamoid due to Corynebacterium jeikeium in a patient with rheumatoid arthritis*. Joint Bone Spine, 2007. **74**(5): p. 516-7.
130. van der Lelie, H., et al., *Corynebacterium CDC group JK (Corynebacterium jeikeium) sepsis in haematological patients: a report of three cases and a systematic literature review*. Scand J Infect Dis, 1995. **27**(6): p. 581-4.
131. Vanbosterhaut, B., et al., *Corynebacterium jeikeium (group JK diphtheroids) endocarditis. A report of five cases*. Diagn Microbiol Infect Dis, 1989. **12**(3): p. 265-8.
132. Sato, K. and M. Uchiyama, *Corynebacterium jeikeium bacteraemia and pulmonary infiltrates in a patient with acute myelogenous leukaemia*. BMJ Case Rep, 2012. **2012**.
133. Rozdzinski, E., et al., *Corynebacterium jeikeium bacteremia at a tertiary care center*. Infection, 1991. **19**(4): p. 201-4.
134. Ifantidou, A.M., et al., *Corynebacterium jeikeium bacteremia in a hemodialyzed patient*. Int J Infect Dis, 2010. **14 Suppl 3**: p. e265-8.
135. Wang, C.C., D. Mattson, and A. Wald, *Corynebacterium jeikeium bacteremia in bone marrow transplant patients with Hickman catheters*. Bone Marrow Transplant, 2001. **27**(4): p. 445-9.
136. Rezaei Bookani, K., et al., *Corynebacterium jeikeium endocarditis: A case report and comprehensive review of an underestimated infection*. IDCases, 2018. **11**: p. 26-30.
137. Orrett, F.A. and J.M. Fosi-Mbantenkhu, *Corynebacterium jeikeium infection in Trinidad*. J Hosp Infect, 1993. **24**(4): p. 327-9.
138. Johnson, A., P. Hulse, and B.A. Oppenheim, *Corynebacterium jeikeium meningitis and transverse myelitis in a neutropenic patient*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1992. **11**(5): p. 473-4.
139. Ross, M.J., et al., *Corynebacterium jeikeium native valve endocarditis following femoral access for coronary angiography*. Clin Infect Dis, 2001. **32**(7): p. E120-1.
140. Weller, T.M., P.M. Smith, and D.W. Crook, *Corynebacterium jeikeium osteomyelitis following total hip joint replacement*. J Infect, 1994. **29**(1): p. 113-4.
141. Munian, M.A., et al., *Corynebacterium jeikeium osteomyelitis successfully treated with teicoplanin*. J Infect, 1997. **35**(3): p. 325-6.
142. Bechara, C., et al., *Corynebacterium jeikeium pacemaker infection associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: a single positive blood culture could be sufficient for diagnosis*. J Med Microbiol, 2011. **60**(Pt 2): p. 249-51.
143. Tleyjeh, I.M., et al., *Corynebacterium jeikeium prosthetic joint infection: case report and literature review*. Scand J Infect Dis, 2005. **37**(2): p. 151-3.
144. Umeh, O.C., et al., *Corynebacterium jeikeium sepsis after 8-methoxypsoralen photopheresis for cutaneous T-cell lymphoma*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2004. **50**(1): p. 71-2.
145. Olson, J.M., et al., *Cutaneous manifestations of Corynebacterium jeikeium sepsis*. Int J Dermatol, 2009. **48**(8): p. 886-8.
146. Molina, V., M. Arlandis, and E. Chiner, *Empyema necessitatis caused by Corynebacterium jeikeium: 19th century questions, 21st century answers*. Arch Bronconeumol, 2018. **54**(1): p. 53-54.
147. Kishore, C.K., et al., *Gangrene and bacteremia due to Corynebacterium jeikeium in a patient on maintenance hemodialysis*. Indian J Nephrol, 2015. **25**(5): p. 317-8.
148. Schoen, C., et al., *Life-threatening infection caused by daptomycin-resistant Corynebacterium jeikeium in a neutropenic patient*. J Clin Microbiol, 2009. **47**(7): p. 2328-31.
149. Turett, G.S., et al., *Liver abscess due to Corynebacterium jeikeium in a patient with AIDS*. Clin Infect Dis, 1993. **17**(3): p. 514-5.
150. Boc, S.F. and J.D. Martone, *Osteomyelitis caused by Corynebacterium jeikeium*. J Am Podiatr Med Assoc, 1995. **85**(6): p. 338-9.
151. de Miguel-Martinez, I., A. Ramos-Macias, and A.M. Martin-Sanchez, *Otitis media due to Corynebacterium jeikeium*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1999. **18**(3): p. 231-2.

152. Spach, D.H., et al., *Palpable purpura associated with Corynebacterium jeikeium endocarditis*. Arch Dermatol, 1991. **127**(7): p. 1071-2.
153. Jucgla, A., et al., *A papular eruption secondary to infection with Corynebacterium jeikeium, with histopathological features mimicking botryomycosis*. Br J Dermatol, 1995. **133**(5): p. 801-4.
154. Fosi-Mbantenkhu, J. and F.A. Orett, *Predisposition to Corynebacterium jeikeium infection in acute lymphoblastic leukemia: a report of two cases in Trinidad*. Med Pediatr Oncol, 1994. **22**(5): p. 350-4.
155. Chao, C.T., J.W. Huang, and C.J. Yen, *A rare and under-recognized pathogen in peritoneal dialysis peritonitis: Corynebacterium jeikeium*. Perit Dial Int, 2013. **33**(5): p. 580-1.
156. Dinleyici, E.C., et al., *Tigecycline treatment of multi-drug-resistant Corynebacterium jeikeium infection in a child with relapsing and refractory acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Blood Cancer, 2010. **55**(2): p. 349-51.
157. Yildiz, S., et al., *Total knee arthroplasty complicated by Corynebacterium jeikeium infection*. Scand J Infect Dis, 1995. **27**(6): p. 635-6.
158. Knudsen, J.D., C.J. Nielsen, and F. Espersen, *Treatment of shunt-related cerebral ventriculitis due to Corynebacterium jeikeium with vancomycin administered intraventricularly. Case report*. APMIS, 1994. **102**(4): p. 317-20.
159. Lappa, A., et al., *Treatment with daptomycin for Corynebacterium Jeikeium left-sided prosthetic valve endocarditis*. Minerva Anestesiol, 2012. **78**(6): p. 729-32.
160. Greene, K.A., R.J. Clark, and J.M. Zabramski, *Ventricular CSF shunt infections associated with Corynebacterium jeikeium: report of three cases and review*. Clin Infect Dis, 1993. **16**(1): p. 139-41.
161. Cappuccino, L., et al., *Nephrolithiasis by Corynebacterium urealyticum infection: literature review and case report*. J Nephrol, 2014. **27**(2): p. 117-25.
162. Salem, N., et al., *Corynebacterium urealyticum: a comprehensive review of an understated organism*. Infect Drug Resist, 2015. **8**: p. 129-45.
163. Sanchez-Martin, F.M., et al., *Corinebacterium urealyticum: increased incidence of infection and encrusted uropathy*. Actas Urol Esp, 2016. **40**(2): p. 102-7.
164. Saavedra, J., et al., *A necrotic soft-tissue lesion due to Corynebacterium urealyticum in a neutropenic child*. Clin Infect Dis, 1996. **22**(5): p. 851-2.
165. Notario, R., N. Borda, and T. Gambande, *[Prosthetic valve endocarditis caused by Corynebacterium urealyticum]*. Medicina (B Aires), 1996. **56**(1): p. 57-8.
166. Zapardiel, J., E. Nieto, and F. Soriano, *Urinary tract infections caused by beta-lactam-sensitive Corynebacterium urealyticum strains*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1997. **16**(2): p. 174-6.
167. Dominguez-Gil, B., et al., *Ureteral stenosis secondary to encrustation by urea-splitting Corynebacterium urealyticum in a kidney transplant patient*. Nephrol Dial Transplant, 1999. **14**(4): p. 977-8.
168. Simoons-Smit, A.M., et al., *Chronic cystitis caused by Corynebacterium urealyticum detected by polymerase chain reaction*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2000. **19**(12): p. 949-52.
169. Ojeda-Vargas, M., et al., *Pericarditis caused by Corynebacterium urealyticum*. Clin Microbiol Infect, 2000. **6**(10): p. 560-1.
170. Fernandez-Natal, I., et al., *Bacteremia caused by multiply resistant corynebacterium urealyticum: six case reports and review*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2001. **20**(7): p. 514-7.
171. Suarez, M.L., et al., *Urinary tract infection caused by Corynebacterium urealyticum in a dog*. J Small Anim Pract, 2002. **43**(7): p. 299-302.
172. Penta, M., et al., *Encrusted cystitis in an immunocompromised patient: possible coinfection by Corynebacterium urealyticum and E. coli*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2006. **19**(1): p. 241-4.
173. Chung, C.S., et al., *Percutaneous nephrostomy tube-associated bacteremia caused by Corynebacterium urealyticum*. J Microbiol Immunol Infect, 2008. **41**(6): p. 525-7.
174. Del Prete, D., et al., *Encrusted cystitis by Corynebacterium urealyticum: a case report with novel insights into bladder lesions*. Nephrol Dial Transplant, 2008. **23**(8): p. 2685-7.
175. Famularo, G., et al., *A case report and literature review of Corynebacterium urealyticum infection acquired in the hospital*. Intern Emerg Med, 2008. **3**(3): p. 293-5.
176. Lopez-Medrano, F., et al., *Urinary tract infection due to Corynebacterium urealyticum in kidney transplant recipients: an underdiagnosed etiology for obstructive uropathy and graft dysfunction-results of a prospective cohort study*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(6): p. 825-30.

177. Cavana, P., et al., *Corynebacterium urealyticum urinary tract infection in a cat with urethral obstruction*. J Feline Med Surg, 2008. **10**(3): p. 269-73.
178. Briscoe, K.A., et al., *Encrusting cystitis in a cat secondary to Corynebacterium urealyticum infection*. J Feline Med Surg, 2010. **12**(12): p. 972-7.
179. Fontana, I., et al., *Corynebacterium urealyticum infection in a pediatric kidney transplant recipient: case report*. Transplant Proc, 2010. **42**(4): p. 1367-8.
180. Pagnoux, C., et al., *Encrusting cystitis due to Corynebacterium urealyticum in a patient with ANCA-associated vasculitis: case report and review of the literature*. Semin Arthritis Rheum, 2011. **41**(2): p. 297-300.
181. Martin-Navarro, J.A., et al., *Struvite urolithiasis with Corynebacterium urealyticum infection: A case report*. Nefrologia, 2015. **35**(4): p. 410-1.
182. Gonzalez-Enguita, C. and R. Vela-Navarrete, *Corynebacterium urealyticum: The historical importance of its discovery*. Actas Urol Esp, 2017. **41**(2): p. 140.
183. Ozkan, T.A., et al., *Encrusted cystitis caused by corynebacterium urealyticum: a case report with novel treatment strategy of intravesical dimethyl sulfoxide*. Int Braz J Urol, 2018. **44**(6): p. 1252-1255.
184. Pardo Martinez, A., et al., *Encrusted prostatitis by Corynebacterium urealyticum: The importance of clinical suspicion*. Actas Urol Esp, 2018.
185. Sanchez-Martin, F.M., *Updates on Corynebacterium urealyticum infection*. Actas Urol Esp, 2018. **42**(1): p. 69-70.
186. Costales, J., et al., *Corynebacterium urealyticum: rare urinary tract infection with serious complications*. Can J Urol, 2019. **26**(1): p. 9680-9682.
187. Trost, E., et al., *Complete genome sequence and lifestyle of black-pigmented Corynebacterium aurimucosum ATCC 700975 (formerly C. nigricans CN-1) isolated from a vaginal swab of a woman with spontaneous abortion*. BMC Genomics, 2010. **11**: p. 91.
188. Yassin, A.F., U. Steiner, and W. Ludwig, *Corynebacterium aurimucosum sp. nov. and emended description of Corynebacterium minutissimum Collins and Jones (1983)*. Int J Syst Evol Microbiol, 2002. **52**(Pt 3): p. 1001-5.
189. Yasuma, A., et al., *Exogenous coproporphyrin III production by Corynebacterium aurimucosum and Microbacterium oxydans in erythrasma lesions*. J Med Microbiol, 2011. **60**(Pt 7): p. 1038-42.
190. Lo, S., et al., *Urinary tract infection with Corynebacterium aurimucosum after urethroplasty stricture of the urethra: a case report*. J Med Case Rep, 2015. **9**: p. 156.
191. Devriese, L.A., et al., *Identification of Corynebacterium glucuronolyticum strains from the urogenital tract of humans and pigs*. J Clin Microbiol, 2000. **38**(12): p. 4657-9.
192. Galan-Sanchez, F., et al., *Urethritis due to Corynebacterium glucuronolyticum*. J Infect Chemother, 2011. **17**(5): p. 720-1.
193. Curry, C.R., et al., *Encrusted Cystitis Secondary to Corynebacterium glucuronolyticum in a 57-Year-Old Man Without Predisposing Factors*. Lab Med, 2015. **46**(2): p. 136-9.
194. Gherardi, G., et al., *Corynebacterium glucuronolyticum causing genitourinary tract infection: Case report and review of the literature*. IDCases, 2015. **2**(2): p. 56-8.
195. Brown, S., et al., *Description of Corynebacterium tuberculostearicum sp. nov., a leprosy-derived Corynebacterium*. Ann Microbiol (Paris), 1984. **135B**(3): p. 251-67.
196. Hottat, F., M. Coene, and C. Cocito, *DNA methylation in leprosy-associated bacteria: Mycobacterium leprae and Corynebacterium tuberculostearicum*. Med Microbiol Immunol, 1988. **177**(1): p. 33-45.
197. Hinic, V., et al., *Corynebacterium tuberculostearicum: a potentially misidentified and multiresistant Corynebacterium species isolated from clinical specimens*. J Clin Microbiol, 2012. **50**(8): p. 2561-7.
198. Omland, S.H., et al., *Pancreatic panniculitis complicated by infection with Corynebacterium tuberculostearicum: A case report*. IDCases, 2014. **1**(3): p. 45-6.
199. Tampakis, A., et al., *Postoperative deep wound dehiscence of thoracotomy with isolation of Corynebacterium tuberculostearicum: surgical site infection or colonization? Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017. 21(22): p. 5264-5267.*
200. Robins, E. and T. Haile-Selassie, *Corynebacterium xerosis sepsis in a pediatric patient with sickle cell disease (a case report)*. Clin Pediatr (Phila), 2001. **40**(3): p. 181-2.
201. Marti, J., E. Anton, and A. Idoate, *Implantable cardioverter-defibrillator infection due to Corynebacterium xerosis*. Int J Cardiol, 2008. **128**(1): p. e1-2.

202. Porschen, R.K., Z. Goodman, and B. Rafai, *Isolation of Corynebacterium xerosis from clinical specimens: infection and colonization*. Am J Clin Pathol, 1977. **68**(2): p. 290-3.
203. Eliakim, R., et al., *Corynebacterium xerosis endocarditis*. Arch Intern Med, 1983. **143**(10): p. 1995.
204. Valenstein, P., et al., *Corynebacterium xerosis septic arthritis*. Am J Clin Pathol, 1988. **89**(4): p. 569-71.
205. Munnelly, P., et al., *Corynebacterium xerosis septicaemia in a haemodialysis patient*. Nephrol Dial Transplant, 1988. **3**(1): p. 87-8.
206. Krish, G., et al., *Corynebacterium xerosis as a cause of vertebral osteomyelitis*. J Clin Microbiol, 1989. **27**(12): p. 2869-70.
207. Roder, B.L. and N. Fridmodt-Moller, *Corynebacterium xerosis as a cause of community-acquired endocarditis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1990. **9**(3): p. 233-4.
208. Booth, L.V., R.H. Richards, and D.R. Chandran, *Septic arthritis caused by Corynebacterium xerosis following vascular surgery*. Rev Infect Dis, 1991. **13**(4): p. 548-9.
209. Wood, C.A., *Nosocomial infection of a pancreatic pseudocyst due to Corynebacterium xerosis*. Clin Infect Dis, 1993. **17**(5): p. 934-5.
210. Vettese, T.E. and C.P. Craig, *Spontaneous bacterial peritonitis due to Corynebacterium xerosis*. Clin Infect Dis, 1993. **17**(4): p. 815.
211. Arisoy, E.S., G.J. Demmler, and W.M. Dunne, Jr., *Corynebacterium xerosis ventriculoperitoneal shunt infection in an infant: report of a case and review of the literature*. Pediatr Infect Dis J, 1993. **12**(6): p. 536-8.
212. Lortholary, O., et al., *Mediastinitis due to multiple resistant Corynebacterium xerosis*. Clin Infect Dis, 1993. **16**(1): p. 172.
213. King, C.T., *Sternal wound infection due to Corynebacterium xerosis*. Clin Infect Dis, 1994. **19**(6): p. 1171-2.
214. Gaskin, P.R., et al., *Cerebrospinal fluid shunt infection due to Corynebacterium xerosis*. J Infect, 1994. **28**(3): p. 323-5.
215. Wallet, F., C.H. Marquette, and R.J. Courcol, *Multiresistant Corynebacterium xerosis as a cause of pneumonia in a patient with acute leukemia*. Clin Infect Dis, 1994. **18**(5): p. 845-6.
216. Bayston, R., *Use of vancomycin for the treatment of Corynebacterium xerosis pneumonia*. Clin Infect Dis, 1995. **21**(1): p. 223.
217. Wooster, S.L., et al., *Brain abscess due to Corynebacterium xerosis*. J Infect, 1999. **38**(1): p. 55-6.
218. Pessanha, B., et al., *Infectious endocarditis due to Corynebacterium xerosis*. Cardiovasc Pathol, 2003. **12**(2): p. 98-101.
219. Hocaoglu, M., et al., *Maternal ventriculoperitoneal shunt infection due to Corynebacterium xerosis following caesarean section*. J Obstet Gynaecol, 2019. **39**(3): p. 400-402.
220. Santos, C.S., et al., *Efficient differentiation of Corynebacterium striatum, Corynebacterium amycolatum and Corynebacterium xerosis clinical isolates by multiplex PCR using novel species-specific primers*. J Microbiol Methods, 2017. **142**: p. 33-35.
221. Hindler, J.A., et al., *Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria*. 3rd Edition ed. 2015, Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute. 97.
222. von Graevenitz, A., et al., *Coryneform bacteria in throat cultures of healthy individuals*. J Clin Microbiol, 1998. **36**(7): p. 2087-8.
223. Alatoon, A.A., et al., *Identification of non-diphtheriae corynebacterium by use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry*. J Clin Microbiol, 2012. **50**(1): p. 160-3.
224. Scholle, D., *A spontaneous joint infection with Corynebacterium striatum*. J Clin Microbiol, 2007. **45**(2): p. 656-8.
225. Stone, N., P. Gillett, and S. Burge, *Breast abscess due to Corynebacterium striatum*. Br J Dermatol, 1997. **137**(4): p. 623-5.
226. Verma, R. and G.R. Kravitz, *Corynebacterium striatum empyema and osteomyelitis in a patient with advanced rheumatoid arthritis*. BMJ Case Rep, 2016. **2016**.
227. Molina Collada, J., et al., *Septic arthritis in a native knee due to Corynebacterium striatum*. Reumatol Clin, 2018. **14**(5): p. 301-302.
228. Westblade, L.F., et al., *Septic arthritis of a native knee joint due to Corynebacterium striatum*. J Clin Microbiol, 2014. **52**(5): p. 1786-8.

229. Feced Olmos, C.M., et al., *Septic arthritis of the shoulder due to Corynebacterium striatum*. Reumatol Clin, 2013. **9**(6): p. 383.
230. Cone, L.A., et al., *Septic synovitis and arthritis due to Corynebacterium striatum following an accidental scalpel injury*. Clin Infect Dis, 1998. **27**(6): p. 1532-3.
231. Black, R.T., C.T. Bourland, and R.T. Marshall, *California Mastitis Test reactivity and bacterial invasions in quarters infected with Corynebacterium bovis*. J Dairy Sci, 1972. **55**(7): p. 1016-7.
232. Schroder, J., et al., *Draft genome sequence of Corynebacterium bovis DSM 20582, which causes clinical mastitis in dairy cows*. J Bacteriol, 2012. **194**(16): p. 4437.
233. Boyer, P., *Mastitis in dairy herds associated with Corynebacterium bovis*. Vet Rec, 1998. **143**(6): p. 175-6.
234. Counter, D.E., *Outbreak of bovine mastitis associated with Corynebacterium bovis*. Vet Rec, 1981. **108**(26): p. 560-1.
235. Hogan, J.S., et al., *Rate of environmental mastitis in quarters infected with Corynebacterium bovis and Staphylococcus species*. J Dairy Sci, 1988. **71**(9): p. 2520-5.