

INTRODUCCION

Los *Streptococcus* incluidos en el “grupo *milleri*” son agentes etiológicos de infecciones purulentas graves con tendencia a formar abscesos [1,2]. Son parte de la flora normal del tracto respiratorio, del gastrointestinal y de la mucosa bucal y vaginal [2,3]. Fueron descritos por primera vez en 1956 por Guthof [4]. A partir de entonces, la taxonomía de este *Streptococcus* ha sufrido cambios y hasta el momento su clasificación, nomenclatura e identificación continúan siendo controversiales [5,6]. El análisis antigénico, el de ácidos grasos, estudios de hibridización de ADN y desde 1970 mediante la utilización de secuencia genética 16S RNA se pudo demostrar que el *Streptococcus* Grupo *Milleri* (SGM) es un grupo distinto [7-9]. Se puede diferenciar en tres especies: *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* y el *Streptococcus intermedius*, siendo estos dos últimos los más relacionados [5,7]. Por este motivo en 1989, Estados Unidos propuso reunir a estas tres especies, bajo el nombre de *S. anginosus*, mientras que grupos de microbiólogos Europeos las congregaron bajo el nombre de *Streptococcus milleri* [10].

El SGM puede ser un patógeno muy agresivo y está implicado en un sin número de infecciones piogénicas, incluyendo apendicitis, abscesos hepáticos, abscesos pulmonares, abscesos de miocardio, empiemas pleurales, infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC), abscesos de la órbita, abscesos de cabeza y cuello, infecciones de piel y tejidos blandos, endocarditis e incluso mediastinitis secundaria a angina de Ludwig [11-21]. Se ha mencionado en otros estudios que la presencia de bacteremia por *S. milleri* sugiere la existencia oculta de un absceso [14,22-25]. Las infecciones por SGM se caracterizan por presentarse en concomitancia con otros agentes infecciosos como: *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococo*

aureus, *Staphylococo epidermidis*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella intermedia*, *Pseudomona aeuriginosa*, etc [11,26-27].

La diferenciación del SGM de otros *Streptococcus* se la realiza en base a estudios bioquímicos. En la actualidad la combinación de tres pruebas rápidas: Voges –Proskauer positivo (test de producción de acetoina), hidrólisis de arginina e incapacidad para fermentar sorbitol, manitol e inulina diferencian al SGM de otros *Streptococcus* [11,31,36,].

La identificación de los grupos específicos del SGM en el laboratorio puede ser muy compleja. Los *Streptococcus* pertenecientes al SGM son cocos gram-positivos en cadena, catalasa negativo, con características de anaerobios facultativos comúnmente implicados en la formación de abscesos [7,11,27-31]. La pus secretada de dichos abscesos tiene por lo general un olor acaramelado debido a la producción de diacetilo [32-33]. Alrededor de la mitad son no-hemolíticos, mientras que los demás son alfa o beta- hemolíticos [5,7,11,27,34]. Un tercio del SGM posee grupos Antigenicos Lancefield (presencia de polisacárido en membrana externa) A,C,F,G [33]. De estos hasta un 55 % posee antígenos grupo F [11] .Los *Streptococcus* pertenecientes al SGM requieren de la adición de dióxido de carbono o de una atmósfera anaerobia para mejorar su crecimiento [11,34-35].

Hasta hace menos de diez años la forma de cómo los organismos pertenecientes al SGM causaban infecciones era poco conocida, ahora gracias a nuevas tecnologías y a la realización de importantes trabajos de investigación se ha podido determinar diferentes mecanismos de acción [1,26,37,38,44,70,74]. De esta manera se puede resumir que la actividad patogénica del SGM se basa en cuatro características principales:

- 1) Componentes estructurales del organismo suprimen la actividad fagocítica de los neutrófilos polimorfonucleares [37-38]. Wanahita et al concluyeron que el SGM es

extremadamente resistente a la acción de los neutrófilos polimorfonucleares, siendo destruido por estos a un 3 % de lo que el *S. aureus* es destruido [37].

2) Productos extracelulares del SGM llamadas citotoxinas, entre ellas “Intermedilisisina”, tienen actividad inmunosupresora y citolítica sobre la célula huésped [39-40].

Se determinó que dicha enzima produce actividad hemolítica restringida a los glóbulos rojos humanos y es específica del *Streptococcus intermedius* [39,74]. Wanahita et al concluyeron que el mecanismo de acción del *S. aureus* de dañar directamente a los neutrofilos polimorfonucleares mediante las leucocidinas es equivalente en el SGM a la intermedilisisina.

3) La presencia de enzimas hidrolíticas como hialuronidasa y condroitin sulfatasa, que favorecen la destrucción del tejido y promueven la formación de abscesos [41-43].

4) La coexistencia en la mayoría de los casos con otros organismos que hacen sinergismo y aceleran el proceso inflamatorio [11,22,26,44-45].

Se ha encontrado además que las infecciones por SGM presentan mayor número de complicaciones cuando se asocian a condiciones predisponentes como las representan algunas enfermedades crónicas: enfermedad de Crohn, cáncer de colon, enfermedad diverticular, enfermedades degenerativas, cardiopatías congénitas, HIV, alcoholismo crónico, EPOC, fibrosis quística, etc [11,12,25,34,46-48].

Se han hecho diversos estudios con respecto a la susceptibilidad de algunos antibióticos utilizados comúnmente en el manejo de infecciones por SGM [11,34,49-53]. Se ha determinado la eficacia de: penicilina, cefalosporinas de tercera generación, nuevas fluoroquinolonas, B- lactámicos, etc [52-55]. Sin embargo se ha detectado en varios estudios que algunas cepas muestran resistencia hacia ciertos antibióticos en particular hacia la Eritromicina y la Clindamicina [52,53,56].

Las principales características de las infecciones por SGM en pacientes pediátricos han sido difíciles de determinar puesto que la mayoría de estas infecciones han sido revisadas en trabajos que involucran pacientes adultos [13,14,22,23,25,27,34,57]. A nivel mundial son pocos los estudios que han hecho revisiones retrospectivas de infecciones por SGM en la población pediátrica [11,47]. En el Ecuador no se tiene antecedentes de trabajos de investigación que involucren infecciones por SGM en niños y adolescentes. En nuestro país el *S.milleri* no es correlacionado de manera frecuente en la práctica clínica pediátrica, probablemente debido a que ha sido considerado como parte de la flora normal de distintos sitios anatómicos. Estas razones justifican realizar un estudio que describa los diferentes cuadros clínicos y el tratamiento de las infecciones por SGM en los niños y adolescentes de nuestro país.

El presente estudio describe de manera retrospectiva los diversos cuadros clínicos, el curso y el tratamiento de las infecciones por organismos del SGM en niños y adolescentes dentro de un hospital de tercer nivel en el Ecuador.

Los objetivos de nuestro estudio son:

- 1.-Demostrar la importancia del *Streptococcus* Grupo *milleri* como patógeno en niños y adolescentes.
- 2.-Describir las manifestaciones clínicas con las cuales el SGM puede contribuir al desarrollo de complicaciones piogénicas.
- 3.-Demostrar que la mayoría de las infecciones por SGM son polimicrobianas
- 4.-El establecer patrones de susceptibilidad del SGM hacia antibióticos de uso común en el Ecuador.

En el presente estudio esperamos encontrar infecciones por SGM que han sido reportadas en otros trabajos de poblaciones similares, es decir patologías que involucren

distintos cuadros clínicos como: infecciones Intra-Abdominales , infecciones de Partes Blandas, Infecciones del Sistema Nervioso Central, Abscesos Hepáticos, Bacteremia y Endocarditis[11,12,46,47].

De la misma manera, basados en la literatura revisada, esperamos confirmar que la gran mayoría de las infecciones por SGM son polimicrobianas, destacándose los bacilos Gram negativos y los anaerobios [44,45].

Finalmente esperamos determinar adecuados patrones de susceptibilidad antibiótica para el manejo de infecciones por SGM. Es decir no encontrar aislamientos resistentes, debido al relativamente nuevo manejo de estos organismos en el campo clínico ecuatoriano.

De esta manera presentamos una serie de cuarenta y un pacientes menores de 20 años que acudieron durante un período de 6 años (1 de enero del 2000 hasta el 30 de septiembre del 2006) a un hospital de tercer nivel de la ciudad de Quito, Ecuador.

MATERIALES Y METODOS

Modelo del Estudio

El laboratorio de Microbiología del Hospital Vozandes Quito, maneja el programa WHONET. Utilizando dentro de este programa el número de historia clínica del paciente se puede tener acceso a una base de datos que incluye los resultados de los cultivos con los respectivos aislamientos bacterianos y los perfiles de susceptibilidad antibiótica. En esta base de datos se buscaron de manera retrospectiva todos los aislamientos positivos para SGM en una población menor a los 20 años durante el período comprendido entre el 1 de Enero del 2000 al 30 de Septiembre del 2006. El Hospital Vozandes Quito es un hospital docente de 80 camas que brinda atención primaria y especializada tanto en el área clínica como quirúrgica a gran parte de la población que habita en el Distrito Metropolitano de Quito y en otros sectores del país.

Población

Luego de obtener el consentimiento del comité de ética del Hospital Vozandes se procedió a revisar la historia clínica de cada uno los pacientes identificados con cultivo positivo para SGM en el período comprendido entre el 1 de Enero del 2000 al 30 de Septiembre del 2006. El objetivo de esta revisión fue investigar información de los pacientes referente a:

1. Edad, sexo, tipo y origen de la muestra enviada al laboratorio.
2. Diagnóstico clínico.
3. Factores de riesgo o antecedentes médicos de importancia.
4. Procedimientos quirúrgicos previos.
5. Tratamiento antibiótico utilizado para la infección por SGM.

6. Resolución del problema infeccioso o complicaciones del mismo.
7. Días de hospitalización.

Debido a que el estudio se concentra en niños y adolescentes se escogió a pacientes que tengan una edad máxima de 19 años.

De esta manera identificamos a 41 pacientes menores de 20 años de un total de 280 pacientes con diagnóstico de infecciones por SGM en el periodo descrito anteriormente.

Definición de la Enfermedad

Se consideró una infección causada por SGM cuando la bacteria fue aislada de un sitio previamente estéril, si es que la bacteria estuvo presente en cantidad moderada a abundante (siembra con crecimiento hasta la cuarta estriación) o si fue aislada de un sitio purulento. Los 41 pacientes incluidos en el estudio cumplieron el requisito principal para una infección por SGM: la presencia de infección por SGM documentada por medio de cultivo positivo.

Aislamiento de la Bacteria

Las muestras fueron enviadas en medio de transporte Stuart, o en la misma jeringuilla de extracción del absceso y sembradas de acuerdo al origen de la muestra. Las muestras obtenidas se sembraron en Agar Tripticosa soya con 5% de sangre de cordero, Agar chocolate y Agar MacConkey (Difco). Para los cultivos de anaerobios, las muestras fueron sembradas en Agar Wilkins y Chalgren, Agar PEA, Agar Yema de Huevo y Agar BBE suplementado con vancomicina y kanamicina y en caldo de tioglicolato. Para los hemocultivos se colocó la sangre en los frascos Ped Plus/F e incubados a 37°C (Bactec 9120 Becton Dickinson Microbiology Systems)

Identificación de la Bacteria

Los cultivos fueron examinados luego de 18 a 24 horas de incubación. Las colonias fueron identificadas a través de una coloración de Gram. Básicamente la identificación de un *Streptococcus* se basó en la morfología al Gram, pruebas de identificación como catalasa, hemólisis, olor a caramelo y PYR. El sistema Strep-Remel fue utilizado para la identificación de las especies pertenecientes al SGM. Este método cualitativo consiste en la utilización de sustratos convencionales y cromogénicos que producen degradación microbiana. Al tratarse de una prueba que se basa en la cromogenicidad se puede leer a las cuatro horas [9, 11,31]. El método Strep-Remel es similar al Api 20 Strep utilizado en otros trabajos [8,9,34,].

Pruebas de Susceptibilidad

A todos los SGM se les realizó una CIM (Concentración Inhibitoria Mínima) mediante el método de las tirillas E-test de acuerdo a las normas dadas por la casa comercial AB-Biodisk North America. Inc., Piscataway NJ siguiendo los puntos de corte establecidos por el NCCLS (Comité Nacional para Estandarizaciones de Laboratorios Clínicos de Los Estados Unidos De América) [58,59]. El método E-test consiste en tirillas plásticas con concentraciones antibióticas predeterminadas en orden decreciente. El valor de corte en la tirilla indica con exactitud la CIM y de acuerdo a esta se determina el nivel de susceptibilidad antibiótica para el organismo investigado. En este estudio investigamos la susceptibilidad a Penicilina, Eritromicina, Clindamicina, Ceftriaxona y Vancomicina para los organismos pertenecientes al SGM.

Tipo de Estudio y Análisis Estadístico

El presente trabajo se define como un estudio de casos de tipo descriptivo que utiliza la revisión retrospectiva para el análisis de las infecciones por SGM. Para el análisis

estadístico se utilizaron medidas de tendencia central como media y mediana. Además de las medidas de tendencia central se utilizaron porcentajes para el reporte y análisis de los resultados.

RESULTADOS

Características de los Pacientes

Durante el período descrito (1 de Enero del 2000 al 30 de Septiembre del 2006) se identificaron 41 pacientes menores de 20 años con cultivos positivos para infecciones por SGM. La edad promedio de los pacientes en el estudio fue de 10.7 años con un rango de 1 a 19 años. De los 41 pacientes en el estudio, 21 (51.2%) fueron niños menores de 13 años, mientras que 20 (48.7%) fueron adolescentes entre los 13 y 19 años. Es importante señalar que el 60 % de las infecciones por SGM ocurren entre los 9 y los 16 años de edad, por lo que este grupo de edad se convierte en el de mayor frecuencia de infecciones por SGM. La distribución por grupos de edad se resume en la Tabla 1

Tabla 1. Número de pacientes con infecciones por SGM por grupos de edades

Grupo	Pacientes (%)
0 – 4 años	9(21.9)
5 – 8 años	3(7.3)
9 – 12 años	9(21.9)
13 – 16 años	16(39)
17 – 20 años	4(9.7)

Los 41 pacientes con cultivo positivo para SGM fueron agrupados según la localización del cuadro infeccioso. De esta manera, de los 41 pacientes, 20 que corresponden al 48.7 % fueron pacientes con cuadros de infecciones Intra-Abdominales, 16 que corresponden al 39% fueron pacientes con infecciones de Partes Blandas y 5 que corresponden 12 % son pacientes con infecciones por SGM en otras partes del cuerpo como: sangre periférica, oído medio, maxilar inferior, zona urogenital, etc. En el Anexo 1 se resume los datos de los 41 pacientes incluidos en el estudio.

En lo referente a la distribución por sexo, 22 pacientes fueron varones (53,6%), mientras que 19 pacientes fueron mujeres (46,3%). La relación hombres: mujeres de los 41 pacientes fue de 1.2:1. De los 20 pacientes con Infecciones Intra-Abdominales: 9 pacientes fueron hombres lo que corresponde al 45 %, mientras que 11 pacientes fueron mujeres lo que corresponde al 55 %. De los 16 pacientes con Infecciones en Partes Blandas: 62% fueron hombres mientras que 37.5% fueron mujeres. De los 5 pacientes con infecciones por SGM en otras partes del cuerpo: 60 % fueron hombres mientras que 40 % fueron mujeres.

Debido a su cuadro clínico muchos pacientes debieron ser hospitalizados. El promedio de los días de hospitalización de los 41 pacientes fue de 3.34 días. Habiendo casos de pacientes que no requirieron hospitalización, y otros casos que fueron hospitalizados hasta un máximo de 12 días. Es así que, el promedio de los días de hospitalización de los 20 pacientes con Infecciones Intra-Abdominales fue de 4.9 días, el promedio de los días de hospitalización de los 16 pacientes con Infecciones de Partes Blandas fue de 1.7 días y el promedio de los días de hospitalización de los 5 pacientes con Infecciones por SGM en otras partes del cuerpo fue de 2.4 días.

Antecedentes

Los antecedentes patológicos personales que se encontraron con mayor frecuencia fueron las infecciones respiratorias altas (croup, sinusitis, faringitis, etc). Sin embargo no hallamos relación entre su presencia y la aparición de un cuadro infeccioso atribuible a SGM. Entre los principales antecedentes relacionados con infecciones por SGM encontramos: Tres pacientes que corresponden al 7.3 % que recibió algún tipo de procedimiento odontológico previo como: tratamiento de conducto, limpiezas dentales, extracción de piezas dentales, etc. Tres pacientes que corresponden al 7.3% tuvieron como antecedente a la infección por SGM el diagnóstico de Apendicitis Aguda Perforada que

posteriormente se complicó con: absceso de pared abdominal, herida quirúrgica infectada y fiebre post quirúrgica más absceso pélvico. Dos pacientes que corresponden al 4.87 % del total tuvieron como antecedente a la infección por SGM accidentes que desencadenaron en trauma. En un caso se produjo trauma por caída de altura y en el otro caso hubo poli-trauma secundario a un accidente de tránsito.

Los antecedentes patológicos de los 41 pacientes que presentaron infecciones por SGM se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Antecedentes Patológicos Personales y Posibles factores de riesgo para adquirir infección por SGM en 41 pacientes

Condición subyacente	Número de pacientes (%)
Procedimientos dentales	3 (7.3)
Infecciones respiratorias altas previas*	14 (34.1)
Parálisis cerebral y tetraplejía	1 (2.4)
Varicela	4 (9.75)
Abdomen agudo inflamatorio ^	3 (7.3)
Desnutrición	1 (2.4)
Trauma	2 (4.8)
Enfermedades Dermatológicas **	4 (9.75)
Fiebre Reumática	3(7.3)
Infecciones del Aparato Genital Femenino ^^	3(7.3)
Ninguna	3(7.3)

* Croup, sinusitis, faringo-amigdalitis

^ Apendicitis Aguda Complicada

** Escabiosis, hiperqueratosis folicular, nevus verrugoso

^^ Enfermedad Pélvica Inflamatoria, Vaginitis, Vaginosis

Muestras de Laboratorio

Las muestras enviadas al laboratorio para cultivo provinieron de los sitios de donde se tuvo evidencia que se encontraba la infección por SGM. En la tabla 3 se resume los lugares de donde se enviaron las muestras para el laboratorio de Microbiología.

Tabla 3. Origen y tipo de las muestras enviadas al laboratorio para cultivo de los 41 pacientes

Localización	Número de Pacientes (%)
Líquido Abdominal	18 (43.9)
Secreción de Abscesos , Quistes, Material purulento de heridas superficiales , Secreción de heridas quirúrgicas infectadas	17 (41.4)
Secreción Purulenta Maxilar Inferior	1 (2.4)
Sangre Periférica	1 (2.4)
Secreción de Oído Medio	1 (2.4)
Tejido Adenoideo	1 (2.4)
Secreción Vaginal	2 (4.8)

Debido a las características clínicas de las infecciones por SGM en partes blandas, a muchos de los 16 pacientes se les practicó drenajes de abscesos, ya sea en emergencia o en quirófano. Es así que, 13 pacientes correspondientes al 81.2 % fueron sometidos a drenajes de abscesos. De estos, 5 pacientes (38.4 %) fueron drenados en Emergencia mientras que 8 pacientes (61.5 %) fueron drenados en el Quirófano.

Microbiología

Mediante los métodos mencionados anteriormente se intentó identificar la especie del SGM causante de cada una de las infecciones descritas en el estudio. En 24 pacientes que corresponde al 58.5 % del total de cultivos positivos se pudo identificar la especie de SGM causante de la infección. De los 24 cultivos identificados, 22 cultivos correspondientes al 91.6 % fueron identificados como *Streptococcus constellatus*. De los 24 cultivos identificados, 1 cultivo correspondiente al 4.1% fue identificado como *Streptococcus anginosus*, causante de absceso subcutáneo en pared abdominal. De los 24 cultivos identificados, 1 cultivo correspondiente al 4.1 % fue identificado como *Streptococcus intermedius*, causante de infección de quiste pilonidal.

De los 20 pacientes con Infecciones Intra-Abdominales se pudo identificar la especie de SGM causante de la infección en 12 pacientes (60 %). Los 12 cultivos de estos 12 pacientes (100 %) fueron positivos para *Streptococcus constellatus*.

De los 16 pacientes con Infecciones en Partes Blandas, se pudo identificar la especie de SGM causante de la infección en 9 pacientes (56.25 %). Los 9 cultivos de estos 9 pacientes se dividen así:

-7 cultivos correspondientes al 77.7 % positivos para *Streptococcus constellatus*

-1 cultivo correspondiente al 11.1 % positivo para *Streptococcus anginosus*

-1 cultivo correspondiente al 11.1 % positivo para *Streptococcus intermedius*

De la misma manera una vez identificada la subespecie causante de la infección se debía realizar el proceso de aglutinación para determinar el polisacárido de membrana del *Streptococcus* previamente identificado. De los 24 cultivos identificados como especies de SGM, 33.3% correspondiente a 8 cultivos fueron identificados como *S. constellatus* aglutinable con grupo F, mientras que 4.16 % correspondiente a 1 cultivo fue identificado como *S. constellatus* aglutinable con grupo C. Por otro lado 62 % correspondiente a 15 cultivos no fueron identificados mediante ningún tipo de aglutinación. No existen datos de aglutinación de las especies correspondientes a *Streptococcus anginosus* o a *Streptococcus intermedius*.

Dentro de los hallazgos microbiológicos de los 41 pacientes, el SGM creció como único agente infeccioso en 14 cultivos (34.1%) y como bacteria parte de un cultivo polimicrobiano en 27 cultivos (65.8%) . Solo el *Streptococcus constellatus* fue parte de los cultivos polimicrobianos, mientras que el *S. anginosus* y el *S. intermedius* no fueron parte de cultivos mixtos.

De los 27 cultivos polimicrobianos los patógenos mas frecuentemente encontrados en concomitancia con especies del SGM fueron: *Escherichia coli* (77.7%), *Estafilococo Coagulasa Negativo* (14.8%) y *Haemophilus influenzae* (11.1%). De la misma manera, *Escherichia coli* estuvo en el 95 % de los cultivos positivos en Infecciones Intra-Abdominales, seguida de *Pseudomona aeuriginosa* (10 %), *Klebsiella oxytoca* (10%) y *Bacteroides fragilis* (10 %). En las Infecciones de Partes Blandas, *Escherichia coli* estuvo en el 12.5 % de los cultivos positivos, junto a *Staphylococo aureus* (12.5 %) y *Haemophilus influenzae* (12.5 %). Es importante señalar que la mayoría de los cultivos mixtos muestran asociaciones con más de un agente infeccioso. La tabla 4 resume la microbiología por sitio anatómico de las infecciones causadas por SGM.

Tabla 4. Hallazgos microbiológicos por sitio anatómico de infecciones por SGM

Aislamientos en el cultivo *	Intra-Abdominal N= 32	Partes blandas N=20	Bacteriemia N=1	Otros N=6	Total N=59
SGM en cultivo puro	1(3.1)^	10(50)	1(100)	2(33.3)	14(23.7)
SGM y bacilos Gram negativos**	25(78.1)	3(15)			28(47.4)
SGM y flora oral~	1(3.1)	3(15)		1(16.6)	5(8.4)
SGM y otros microorganismos^^	5(15.6)	4(20)		3(50)	12(20.3)

* Tomados en cuenta todos los cultivos positivos de los 41 pacientes en el estudio

^ Números dentro de paréntesis son porcentajes

** Incluye *Escherichia coli* , *Pseudomona aeuriginosa* , *Klebsiella spp* , *Citrobacter spp* , *Proteus mirabilis* .

~ Incluye *Haemophilus influenzae* , *Porphyromona spp* , *Streptococo viridans*

^^ Incluye *Anaerobios* , *Staphylococos* , *Enterococos* , *Gardnerella vaginalis* , *Candida albicans*

Susceptibilidad Antibiótica

En los 6 años del estudio se utilizaron muchos antibióticos para el manejo de las infecciones por SGM y otros patógenos coexistentes. Los antibióticos más utilizados fueron: Metronidazole (en 18 pacientes que corresponde al 43.9 %), Gentamicina (en 14 pacientes que corresponde al 34.1%), Ampicilina (en 11 pacientes que corresponde al

26.8%) y Ceftriaxone (en 10 pacientes que corresponde al 24.4 %). Otros antibióticos utilizados pero en menor frecuencia fueron: Cefuroxima, Cefadroxilo, Penicilina Benzatinica, Ciprofloxacina, Ampicilina/Sulbactam, Amoxicilina/Acido Clavulanico, Trimetropin-Sulfametoxasole, Clindamicina, Doxiciclina, Dicloxacilina, Imipenem, Ertapenem. En la gran mayoría de los pacientes se utilizo más de un antibiótico. En la tabla 5 se resume las combinaciones antibióticas de los 41 pacientes pertenecientes al estudio de infecciones por SGM.

Tabla 5. Combinaciones Antibióticas de los 41 pacientes

1	Ampicilina-Gentamicina-Metronidazole	19.5 %	8 pacientes
2	Ceftriaxona-Metronidazole	19.5 %	8 pacientes
3	Otras Cefalosporinas + Otros Antibióticos ^	9.75 %	4 pacientes
4	Otras Cefalosporinas Solas ~	9.75 %	4 pacientes
5	Antibioticos Solos *	19.5 %	8 pacientes
6	Otras Combinaciones Antibióticas **	9.75 %	4 pacientes
7	NO SE CONOCEN DATOS	12.25%	5 pacientes

Total: 41 pacientes

^ (Amoxicilina/Acido Clavulanico(AUGMENTIN), Gentamicina , Ampicilina)

~ (Cefadroxilo ,Cefacidal, Cefalexina,Ceftibuten)

*(Ciprofloxacina , Ampicilina/Sulbactam (UNASYN), Amoxicilina/Acido Clavulanico(Augmentin), Trimetropin-Sulfametoxasole , Clindamicina , Amikacina, Doxiciclina, Dicloxacilina , Imipenem , Ertapenem, Penicilina Benzatinica)

** (Clindamicina-Gentamicina / Clindamicina-Gentamicina-Ciprofloxacina / TMP-SMZ – Metronidazole/ Trifamox-Ciprofloxacina)

En relación con las pruebas de susceptibilidad antibiótica, se realizó a los 41 aislamientos con cultivo positivo para infecciones por SGM la prueba de tirillas E-test. Todos los aislamientos fueron sensibles a Penicilina, Ceftriaxona y Vancomicina. Mientras que 5 aislamientos para Clindamicina (12,1%) y 4 aislamientos para Eritromicina (9.7%) fueron resistentes. Para determinar el nivel de susceptibilidad y resistencia antibiótica se utilizó la CIM (Concentración Inhibitoria Mínima) y los valores de corte en la tirilla plástica del E-Test establecidos por el NCCLS (Comité Nacional para Estandarizaciones de

Laboratorios Clínicos de Los Estados Unidos De América) [58,59]. En la tabla 6 se resume los datos de susceptibilidad de los 41 pacientes del estudio.

Tabla 6. Susceptibilidad de un grupo seleccionado de antibióticos hacia infecciones por SGM

Antibiótico *	Nº	No de aislamientos sensibles	No de aislamientos resistentes	No de aislamientos intermedios
Penicilina	41	41	0	0
Ceftriaxona	41	41	0	0
Clindamicina	41	36	5	0
Eritromicina	41	37	4	0
Vancomicina	41	41	0	0

*Los valores de corte para determinar el grado de susceptibilidad fueron obtenidos del Comité Nacional para Estandarizaciones de Laboratorios Clínicos de Los Estados Unidos De América (NCCLS) (58,59) CIM para penicilina < 0.12 ug/ml : sensible ; 0.25 a 2 ug/ml : intermedio ; > a 4 resistente .CIM para eritromicina < a 0.25ug/ml : sensible ; > 0.25 < 1 ug/ml : intermedio ; > 1 ug/ml : resistente .

DISCUSIÓN

Se ha reportado que organismos del SGM son causantes de infecciones supurativas en la población pediátrica [11,12,19,46,47]. Sin embargo se han hecho pocas revisiones que describan la variedad de infecciones causadas por el SGM en niños y adolescentes en el Ecuador.

El presente estudio demuestra que el SGM es una causa frecuente de infecciones supurativas en la población pediátrica ecuatoriana y que su manejo adecuado previene complicaciones.

Las infecciones supurativas causadas por el SGM han sido reportadas en prácticamente todos los sitios anatómicos [1,2,4,11,13,27,34,62]. Sin embargo la mayoría de las infecciones causadas por SGM ocurren luego de la invasión local desde un área en donde son parte de la flora normal, como la mucosa oral y el tracto Gastrointestinal [2,3,16,19,75,].

Por medio de estudios como el de Clarridge III et al se ha podido determinar que cada una de las especies del SGM esta involucrada en distintos cuadros clínicos de infecciones supurativas [34]. Woo et al concluyeron que el *S.constellatus* y *S.intermedius* están mas relacionados a la formación de abscesos, mientras que el *S.anginosus* esta mas asociado a la aparición de endocarditis infecciosa y bacteremia[21].

A nivel mundial se ha llegado a un consenso en base a estudios científicos para la identificación del SGM y de las especies que lo componen [8-10]. Se determinó que para la identificación del SGM bastan pruebas como el Strep-Remel o el API 20 Strep; pero que sin embargo para la correcta identificación de la especie es necesario la utilización de otras pruebas como el FluoCard Milleri test kit (método de detección basado en pruebas

enzimáticas), que alcanza un porcentaje de identificación acertada de la especie del 93 % [9,34,72].

El estudio realizado por Flynn et al en 1995 es el mas importante estudio comparativo entre dichos métodos de identificación. Ellos compararon métodos convencionales de identificación como el Api 20 Strep System o el Strep-Remel con el método comercial Fluo-Card Milleri (grafico 1) en 106 aislamientos [75]. Determinaron un porcentaje de concordancia del 98 % para la identificación de *S.anginosus* , 97 % para *S.constellatus* y 88 % para *S.intermedius* entre los métodos convencionales y el Fluo Card Milleri[75].

Grafico 1 Tomado de Flynn et al [75]

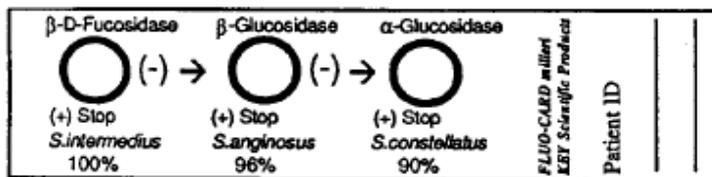


FIG. 1. The Fluo-Card Milleri test strip, composed of fluorogenic substrate-impregnated circles arranged in a flow chart-like sequence.

Sin embargo como se mencionó previamente en la introducción, el método más efectivo para la identificación de especies del SGM es el estudio de secuencia genética por 16S RNA [6]. Clarridge III et al determinaron que el 23 % de los aislamientos identificados como *S.constellatus* por secuencia de 16S RNA hubieran sido identificados como *S.anginosus* o *S.intermedius* por medio de pruebas bioquímicas como el Fluo Card Milleri[34].

En nuestro estudio utilizando el sistema Strep-Remel se pudo identificar la especie causante de la infección por SGM en el 58.5 % de las muestras. Encontramos además que el 91.6 % de las especies identificadas fueron *S.constellatus* y mas aun que el 60 % de las infecciones Intra-Abdominales fueron causadas por esta especie, lo que enfatiza la

importancia de esta bacteria en las infecciones dentro de la cavidad abdominal. Solo encontramos dos casos de infecciones por *S.intermedius* y *S.anginosus*.

Ninguno de los *Streptococcus* ha causado más confusión sobre su terminología y clasificación que el grupo de los organismos pertenecientes al SGM. Parte de la confusión radica en que existen más cepas no hemolíticas que beta-hemolíticas [5,7,29]. Muchos estudios han reportado que las cepas B- hemolíticas están más relacionadas con infecciones purulentas que las cepas no hemolíticas [29,34,62,].

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue el que no se determinó en el 78 % de los aislamientos, si es que estos fueron alfa-hemolíticos o no-hemolíticos. Es decir en el 22% de los pacientes pudimos determinar que se trataban de organismos B-hemolíticos. Una de las razones para la falta de identificación de las especies de acuerdo a su hemólisis se debe a que si bien se realizan en el laboratorio los procedimientos necesarios para determinar el tipo de hemólisis, dicha información no se reporta rutinariamente en los informes de cultivos de laboratorio. Otra posibilidad es la de que en algunos casos las especies no-hemolíticas pudieron haber sido reportadas como *S.viridans*.

Es muy complicado realizar la aglutinación de las especies del SGM, esto se demuestra en que en el 62% de los cultivos positivos identificados como especies del SGM no se pudo realizar ningún tipo de aglutinación. Dentro de las especies identificadas en que si se pudo hacer aglutinación se confirmó que el Grupo Lancefield F es el polisacárido de membrana predominante, información que es concordante con otras investigaciones [33,34].

La revisión mas importante de infecciones por SGM en niños y adolescentes hasta la fecha la realizo Belko et al en el año 2002 en el Hospital de niños de Boston. La importancia de dicho estudio radica en la semejanza de los resultados entre su trabajo y el nuestro. Determinaron que el 55.5 % de las infecciones pediátricas por SGM ocurren dentro

del abdomen, que el 12.7 % de las infecciones ocurren en partes blandas y que el 5 % de las infecciones por SGM ocurren en el SNC [11]. Determinaron además que el 95% de los aislamientos fueron *S.intermedius* y 5% *S. constellatus* sin haberse identificado un solo caso de *S.anginosus* [11].

Una de las principales características de las infecciones por SGM es la capacidad de dichos organismos de asociarse con otros patógenos para la formación de distintas infecciones. Hemos revisado entre los estudios mas importantes referentes al tema las asociaciones entre organismos pertenecientes al SGM y distintos patógenos como bacilos Gram negativos, anaerobios, flora oral concomitante, etc. [11,13,25,26,34,44] . En el estudio de Belko et al se determinó que el 76 % de los cultivos positivos para SGM eran cultivos mixtos siendo los bacilos Gram negativos con un 39 % los patógenos mas frecuentemente aislados en concomitancia con especies del SGM [11].

En nuestro estudio los valores fueron muy similares, como han sido descritos en los resultados. Es así que el 66 % de los cultivos positivos para SGM fueron cultivos mixtos siendo los bacilos Gram negativos (*E. coli* , *P.aeuriginosa* , *Klebsiella* ,etc) con un 47% los patógenos mas frecuentemente aislados junto a especies del SGM y a otros patógenos.

Es así que podemos afirmar que el conocer todos los patógenos incluidos en un cultivo positivo para SGM es de gran importancia puesto que determina el tratamiento antibiótico a seguir, en particular si en el cultivo mixto se cuenta con la presencia de anaerobios que en nuestro trabajo compone el 20 % de los cultivos positivos para SGM.

Se ha podido determinar mediante el presente trabajo la importancia del SGM en las infecciones Intra-Abdominales. Entre los años 2000 y 2006 se han reportado 152 cultivos positivos de infecciones Intra-Abdominales en jóvenes menores de 20 años, de los cuales 20 (13%) fueron positivos para SGM. Es así que el 49 % de las infecciones por SGM en

nuestro estudio se desarrollaron dentro de la cavidad abdominal. Lo que cabe señalar y que revierte gran importancia clínica es el hecho de que en nuestro trabajo el 90 % de las infecciones Intra-Abdominales fueron secundarias a cuadros de apendicitis aguda complicada. En el 95 % de los casos de infecciones Intra-Abdominales secundarias a cuadros de apendicitis aguda complicada, el cultivo para SGM fue un cultivo mixto.

En el estudio mas importante referente al tema Edmiston et al reportaron 133 aislamientos de SGM de 487 pacientes quirúrgicos adultos. En dicho trabajo determinaron que el SGM fue encontrado en el 33 % de los cultivos infecciosos Intra-Abdominales y determinaron que el 98 % de los cultivos Intra-Abdominales fue polimicrobiano [2].

Como se puede verificar en los resultados ninguno de los pacientes con apendicitis aguda complicada con cultivo mixto estuvo menos de 3 días hospitalizado y el promedio de los días de hospitalización de estos pacientes fue de 4.9 días. La presencia de anaerobios u otras bacterias concomitantes con el SGM complicó el cuadro clínico y prolongó la estancia hospitalaria.

El manejo de un cuadro de apendicitis aguda complicada con cultivo positivo para SGM debe ser tratado de manera agresiva con el uso de antibióticos correctos para evitar el riesgo de otras complicaciones y el deterioro progresivo del paciente. Esta afirmación ha sido hecha en otros estudios como el de Kouame et al en Francia. Ellos recomiendan el uso asociativo y sinérgico de antibióticos para casos de apendicitis aguda complicada en pacientes pediátricos para prevenir posible septicemia por SGM [80].

Las infecciones por SGM en partes blandas fueron con un 39% luego de las infecciones Intra-Abdominales las más importantes en nuestro trabajo. De igual manera fue importante el poder comparar la cantidad de casos de infecciones por SGM, en particular en partes blandas, que requirieron del drenaje de abscesos. Es así que el 32 % de los pacientes

en nuestro estudio requirió dicho drenaje, siendo la sala de operaciones (61%) el sitio más comúnmente utilizado.

Se han realizado varias revisiones referentes a casos de infecciones torácicas por SGM. Una de las más importantes la realizó Porta et al en 1998, en donde concluyeron que una de cada 5 infecciones por SGM está localizada en el tórax [71]; sin embargo en nuestro estudio no tuvimos casos de infecciones torácicas.

Entre nuestras expectativas iniciales estuvo el encontrar casos de abscesos hepáticos por SGM, los mismos que ya han sido descritos en revisiones que involucran pacientes adultos luego de que Bateman et al describió los primeros casos de abscesos hepáticos piogénicos producidos por SGM en 1975[16,79]. En los 6 años del estudio no se reportó ningún caso de absceso hepático por SGM en niños y adolescentes. En uno de los pocos estudios pediátricos referentes al tema Reyes et al en el hospital de niños de Miami reportaron un caso de un paciente de 2 años con historia de gastritis que tras realizarse una endoscopia digestiva alta con biopsia de mucosa gástrica, desarrollo absceso hepático por SGM. Concluyeron que el SGM viajó por la circulación portal luego de la disrupción mucosa [75].

De igual manera esperamos encontrar casos de infecciones en el SNC, particularmente de abscesos cerebrales. Sin embargo dentro del periodo en el que se realizó el estudio no se reportaron casos de infecciones del Sistema Nervioso Central por SGM.

En algunos estudios se ha relacionado a las especies del SGM, en especial al *Streptococcus anginosus*, con casos de endocarditis. Woo et al en Hong Kong determinaron en su trabajo que el 100 % de los casos estudiados fueron causados por *Streptococcus anginosus* y concluyeron que la mortalidad de endocarditis por SGM es superior a la mortalidad de endocarditis por *Streptococo viridans* [21].

Un dato importante de nuestro estudio fue el encontrar que tan solo 1 paciente (2.4%) tuvo bacteremia por SGM. En nuestro paciente se trató de un caso de fiebre de origen desconocido que no contaba con datos suficientes en su historia clínica.

Las principales razones para la escasa presencia o ausencia de casos de bacteremia, infecciones torácicas, abscesos hepáticos, infecciones del SNC y endocarditis por SGM en nuestro estudio fueron:

- 1) Los grupos de edad afectados. Hemos podido determinar en base a los trabajos analizados y a nuestra propio estudio de casos, que las infecciones mencionadas son muy poco frecuentes en niños y adolescentes hasta los 20 años de edad, salvo se cuente con ciertos factores de riesgo discutidos a continuación.
- 2) Factores de riesgo. Se ha descrito ampliamente en la literatura medica varios de los considerados factores de riesgo para adquirir una infección por SGM [11,12,22,34,46,47]. Sin embargo en nuestro estudio dichos factores como inmunosupresión, cáncer, diabetes, cardiopatías congénitas, etc, no fueron reportados.
- 3) El Hospital. Debido a que el Hospital en el que se realizó el trabajo no es un hospital pediátrico, y no cuenta con áreas de especialidad pediátrica existe la posibilidad de que muchos cuadros clínicos hayan sido referidos a hospitales que cuenten con dichas áreas o no hayan sido diagnosticados apropiadamente. De la misma manera el numero de camas de nuestro hospital (80) y por ende de ingresos de pacientes pediátricos no es comparable al número de camas de un Hospital Pediátrico como el utilizado en el estudio de Belko et al, el Hospital de niños de Boston de 325 camas con un promedio de 18 000 admisiones por año [11]. Incluso con un volumen tan grande de pacientes, las infecciones antes descritas son

excepcionales. Como ejemplo basta mencionar que en el estudio de Belko et al que duro 6 años solo se diagnosticó un caso de endocarditis y un caso de absceso hepático por SGM [11].

Se ha considerado en otros estudios que algunas patologías tienen implicación en la prevalencia de infecciones por SGM y que actúan como factores de riesgo para dicha enfermedad [11,12,34,46-48]. En nuestro estudio, procedimientos dentales, cuadros de apendicitis, y accidentes que desencadenaron en trauma fueron precedentes de infecciones por SGM, lo que confirma que todos estos son factores de riesgo para la aparición de infecciones por SGM. Cabe mencionar que existieron en los años del estudio tres pacientes con diagnóstico de Fiebre Reumática que presentaron en algún momento infecciones por SGM. En estudios anteriores como el de Wilcox et al se han descrito casos de pacientes con Fiebre Reumática que tuvieron posteriormente diagnósticos de endocarditis por organismos del SGM, en particular el *S.anginosus*[21,70]. Debido a que en nuestro estudio no hubo casos de endocarditis por SGM no pudimos realizar tal asociación; sin embargo no deja de ser una interrogante de valioso interés para intentar demostrar en un futuro que un país como el nuestro donde aun se mantiene una importante prevalencia de casos de Fiebre Reumática, dicha enfermedad podría ser un factor de riesgo para adquirir infecciones por organismos del SGM.

Se han hecho múltiples trabajos que se han encargado de determinar la susceptibilidad antibiótica de varios medicamentos [11,34,28,49-53]. Sin embargo se ha encontrado en algunos de ellos susceptibilidad intermedia e incluso resistencia hacia ciertos antibióticos, en particular hacia la Eritromicina y la Clindamicina [28,51-53]. Un ejemplo de estos trabajos es el realizado por Limia et al en el año 2004. Ellos estudiaron la

susceptibilidad a 17 antibióticos en 180 aislamientos del SGM en un periodo de 5 años. Encontraron resistencia hacia la Eritromicina y a la Clindamicina en un 17.1 y 16.6 % respectivamente [52].

En uno de los trabajos mas importantes de susceptibilidad antibiótica realizados hasta la fecha, Tracy et al concluyeron que las diferencias relativamente pequeñas en las susceptibilidades antibióticas dentro de las especies del SGM muestran que la identificación de especies no es importante en seleccionar un tipo de antibiótico para tratar la infección por distintas especies del SGM [50].

En nuestro estudio se utilizaron durante seis años varios esquemas de tratamiento antibiótico para el manejo de las infecciones por SGM y otros patógenos concomitantes, siendo el Metronidazole, la Gentamicina, la Ampicilina y el Ceftriaxone los más utilizados. Luego de haberse hecho las pruebas de susceptibilidad y mediante el uso de las CIM se determinó que todas las muestras fueron sensibles para Penicilina, Ceftriaxone y Vancomicina, mientras que se encontró un 12 % y 10 % de aislamientos resistente a Clindamicina y Eritromicina respectivamente. Ambos valores están dentro de los parámetros de resistencia descritos por otros trabajos ya mencionados, lo que sugiere que la resistencia de los organismos pertenecientes al SGM muestra patrones de susceptibilidad antibiótica uniformes en todo el mundo.

Es importante señalar que si bien los antibióticos más utilizados fueron Metronidazole, Gentamicina, Ampicilina y Ceftriaxone solo se hizo estudio de susceptibilidad antibiótica al Ceftriaxone. Además del Ceftriaxone se hizo estudios de susceptibilidad antibiótica en otros cuatro fármacos que no fueron utilizados con frecuencia en el manejo de infecciones por SGM. Se escogió a los mencionados antibióticos para estudio de susceptibilidad, para que los valores obtenidos sean comparados con los

resultados de trabajos similares en poblaciones pediátricas que han utilizado los mismos medicamentos para estudios de susceptibilidad.

La obligación del médico es considerar a la penicilina y sus derivados como la primera opción en el manejo antibiótico de las infecciones por SGM. Con la aclaración de que en los casos en que se reporten datos de un cultivo polimicrobiano, se deberá utilizar inicialmente un antibiótico de amplio espectro o una combinación antibiótica que cumpla la misma función y que cubra los posibles patógenos involucrados en el proceso infeccioso, entre ellos el SGM.

Conclusiones

En resumen el SGM es frecuentemente aislado de infecciones purulentas en la población pediátrica ecuatoriana, particularmente del espacio Intra-Abdominal y partes blandas. La gran mayoría de las infecciones vistas en la práctica clínica requiere de drenaje y de tratamiento antibiótico intravenoso, aunque en ciertos casos menos graves este podría ser ambulatorio. Si bien el SGM se ha mantenido susceptible al uso de la penicilina, la frecuente naturaleza polimicrobiana de sus infecciones obliga el uso inicial de antibióticos de amplio espectro.

Mediante el presente trabajo ha quedado demostrada la importancia del SGM entre los niños y adolescentes de nuestro país. De igual manera han quedado demostrados los principales escenarios clínico-quirúrgicos en donde se pueden presentar infecciones por SGM y los esquemas antibióticos más apropiados para el manejo adecuado de dichas infecciones.

Recomendaciones

El presente estudio trata de consolidar una serie de conceptos y preguntas que hemos tenido con respecto a las infecciones por un grupo de bacterias que han sido materia de discusión y análisis por más de 50 años. La literatura pediátrica referente a las infecciones por SGM en nuestro país es muy escasa, por lo que nuestra experiencia con esta serie de casos es hasta la fecha el estudio más extenso y detallado en el Ecuador. Sin embargo se requiere en el futuro hacer un trabajo que incluya poblaciones pediátricas mas grandes que representen significativamente a todo el país. La utilización de un hospital pediátrico de referencia nacional para la realización de dicho estudio podría confirmar muchos de nuestros resultados o evidenciar nuevas conclusiones.

Bibliografia

1. Gossling J. Occurrence and Pathogenicity of the *Streptococcus milleri* Group. Review Infectious Diseases 1988; 10 257-85
2. Edmiston C Jr, Walker A, Krepel C, Gohr C, Seabrook G, Frantzides C. *Streptococcus milleri* group (*Streptococcus anginosus*): recovery from intraabdominal and soft-tissue sites. Annals of Clinical and Laboratory Science 1991; 21(1): 56-61
3. Poole PM, Wilson G. Occurrence and cultural features of *Streptococcus milleri* in various body sites. J. Clin Pathol 1979;32:764-8
4. Murray HW, Gross KC, Masur H, Roberts RB. Serious infections caused by *Streptococcus milleri*. American Journal of Medicine 1978;64:759-64
5. Whiley R, Beighton D. Emended descriptions and recognition of *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius*, and *Streptococcus anginosus* as distinct species. International Journal Syst Bacteriology 1991; 41: 1-5
6. Ruoff K. *Streptococcus anginosus* (“*Streptococcus milleri*”): the unrecognized pathogen. Clinical Microbiological Review 1988;1:102-108
7. Clarridge J III, Osting C, Jalali M, Osborne J, Waddington M. Genotypic and phenotypic characterization of “*Streptococcus milleri* group” isolated from a Veterans Administration Hospital population. Journal of Clinical Microbiology 1999 ; 37: 3681- 7
8. Jacobs J, Schot C, Bunschoten A, Schouls L. Rapid Identification of “*Streptococcus milleri*” strains by line blot hybridization: identification of a distinct 16S rRNA population closely related to *S. constellatus*. Journal of Clinical Microbiology 1996; 34:1717-1721
9. Limia A, Alarcon T, Jimenez M, Lopez-Brea M. Comparison of three methods for identification of *Streptococcus milleri* group isolates to species level. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2000; 19:128-131
10. Facklam R. The major differences in the American and British *Streptococcus* taxonomy schemes with special reference to *Streptococcus Milleri* . European Journal of Clinical Microbiology 1984; 3:91-93
11. Belko J, Goldmann D, Macone A. Clinical Significant infections with organisms of the *Streptococcus milleri* group. Journal Of Pediatric Infectious Diseases 2002 ; 21: 715-26

12. Pidal P, Basaureo J, Prado P, Alarcon P. Empiema Pleural por *Streptococo anginoso* en un preescolar y revisión de la literatura. *Revista Chilena de Infectologia* .2004 ; 21: 248-253
13. Whiley R, Beighton D, Winstanley T, Frazer H, Hardie J. *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* (the *Streptococcus milleri* group): association with different body sites and clinical infections. *Journal of Clinical Medicine* 1992 ; 30 : 243-4
14. Weightman N, Barnham M. *Streptococcus milleri* group bacteremia in North Yorkshire England (1989-2000). *Indian Journal of Medical Respiratory Diseases* . 2004 ; 164-167
15. Melo J, Raff M. Brain abscess due to *Streptococcus MG intermedius* (*Streptococcus milleri*). *J Clin Microbiology* 1978;7:529-32
16. Chua D, Reinhart H, Sobel J. Liver abscess caused by *Streptococcus milleri*. *Review of Infectious Diseases* 1989; 11:197-202
17. Ball J, Malhotra R, Leong P, Bacon A. The importance of recognising *Streptococcus milleri* as a cause of orbital cellulitis. *Eye* 2000; 14:814-5
18. Shinzato T, Saito A. The *Streptococcus milleri* group as a cause of pulmonary infections. *Clinical Infectious Diseases* 1995; 21(Suppl):S238-243
19. Madden N, Hart C. *Streptococcus milleri* in appendicitis in children. *Journal of Pediatric Surgery* 1985; 20:6-7
20. Hirai T, Kimura S, Mori K. Head and neck infections caused by *Streptococcus milleri* group: an análisis of 17 cases. *Auris Nasus Larynx* 2005;32:55-8
21. Woo P, Tse H, Chan K, Lau S, Yuen K. “*Streptococcus milleri*” endocarditis caused by *Streptococcus anginosus*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2004; 48: 81-88.
22. Bert F, Bariou-Lancelin M, Lambert-Zechovsky N. Clinical significance of bacteremia involving the “*Streptococcus milleri*” group: 51 cases and review. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 27: 385-7
23. Casariego E, Rodriguez A, Corredoira J, et al. Prospective study of *Streptococcus milleri* bacteremia. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1996; 15 : 194-200
24. Jacobs J, Pietersen H, Stobberingh E, Soeters P. Bacteremia involving the “*Streptococcus milleri*” group: analysis of 19 cases. *Clinical Infectious Diseases* 1994; 19: 704-713

25. Salavert M, Gomez L, Rodriguez-Carballeira M, Xercavins M, Freixas N, Garau J. Seven year review of bacteremia caused by *Streptococcus milleri* and other *viridans streptococci*. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1996; 15: 365-371
26. Young K, Allaker R, Hardie J, Whiley R. Interactions between *Eikenella corrodens* and ‘*Streptococcus milleri*-group’organisms: possible mechanisms of pathogenicity in mixed infections. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1996; 69: 371-773
27. Singh K, Morris A, S. D Lang MacCulloch D, Bremmer D. Clinical Significant *Streptococcus anginosus* (*Streptococcus milleri*) infections : a review of 186 cases .*NZ Med J* 1988; 101 : 813-816
28. Gomez-Garces JL, Alos JI, Cogollos R. Bacteriologic characteristics and antimicrobial susceptibility of 70 clinically significant isolates of *Streptococcus milleri* group. *Diagnostic Microbiology of Infectious Diseases* 1994; 19: 69-73
29. Jacobs J, Pietersen H, Stobberingh E, Soeters P. *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* and *Streptococcus intermedius* : clinical relevance , hemolytic and serologic characteristics . *American Journal of Clinical Pathology* 1995; 104: 547-553
30. Molina J-M, Leport C, Bure A, Wolff M, Michon C. Clinical and bacterial features of infections caused by *Streptococcus milleri*. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1991; 23: 659-66
31. Piscitelli C, Swed J, Schreckenberger P, Danziger LH. *Streptococcus milleri* group: renewed interest in an elusive pathogen. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1992 ; 11: 491-498
32. Chew T A, Smith J M. Detection of diacetyl (caramel odor) in presumptive identification of the *Streptococcus milleri* group. *Journal of Clinical Microbiology* 1992; 30 : 3028-9
33. Brogan O, Malone J, Fox C, Whyte A. Lancefield grouping and smell of caramel for presumptive identification and assessment of pathogenicity in the *Streptococcus milleri* group. *Journal of Clinical Pathology* 1997; 50: 332–5.
34. Clarridge J III, Attorri S, Musher D, Hebert J, Dunbar S. *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* (“*Streptococcus milleri* group”) are of different clinical importance and are not equally associated with abscess. *Clinical Infectious Diseases* 2001 ; 32:1511-5
35. Whiley RA, Fraser H, Hardie JM, Beighton D. Phenotypic differentiation of *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* strains within the “*Streptococcus milleri* group”. *Journal of Clinical Microbiology* 1990; 28:1497-501

36. Ruoff K, Whiley R, Beighton D. *Streptococcus*. In Murray PR, Tenover F, Baron EJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington D.C: American Society for Microbiology, 1992; 30: 243-4
37. Wanahita A, Goldsmith EA, Joann Trial. Interaction between Human Polymorphonuclear Leukocytes and *Streptococcus milleri* Group Bacteria. *The Journal of Infectious Diseases* .2002 ; 185 : 85-90
38. Toyoda K, Kusano N, Saito A. Pathogenicity of the *Streptococcus milleri* group in pulmonary infections: effect on phagocytic killing by human polymorphonuclear neutrophils. *Kansenshogaku Zasshi* 1995; 69: 308-315
39. Nagamune H, Ohnishi C, Katsuura A. Intermedilysin, a Novel Cytotoxin Specific for Human Cells, Secreted by *Streptococcus intermedius* UNS46 Isolated from a Human Liver Abscess. *Infection and Immunity* 1996; 64: 3093-3100
40. Macey M, Whiley R, Miller L. Effect on polymorphonuclear cell function of a human-specific cytotoxin, intermedilysin , expressed by *Streptococcus intermedius* . *Infect Immun* 2001; 69: 6102-6109
41. Jacobs J, Stobberingh E. Hydrolytic enzymes of *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus intermedius* in relation to infection. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1995; 14: 818-820
42. Unsworth, P. Hyaluronidase production in *Streptococcus milleri* in relation to infection. *Journal of Clinical Pathology* 1989; 42: 506-510
43. Shain H, Homer K, Beighton D. Degradation and utilization of chondroitin sulphate by *Streptococcus intermedius*. *Journal of Medical Microbiology* 1996; 44: 372-380.
44. Shinzato T, Saito A. A mechanism of pathogenicity of “*Streptococcus milleri* group” in pulmonary infection: synergy with an anaerobe. *Journal of Medical Microbiology* 1994; 40: 118-23
45. Nagashima H, Takao A, Maeda N. Abscess forming ability of *Streptococcus milleri* group: synergistic effect with *Fusobacterium nucleatum*. *Microbiology Immunology* 1999; 43: 207-216
46. Raymond J, Bergeret M, Francoual C, Chavinie J, Gendrel D. Neonatal infection with *Streptococcus milleri*. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1995; 14 : 799-801

47. Jackson D, Welch D, Pickett D, Mukwaya G, Kuhls T. Suppurative infections in children caused by non-betahemolytic members of the *Streptococcus milleri* group. *Pediatric Infectious Diseases Journal* 1995; 14: 80-82
48. Cade A, Denton M, Todd N, Conway S. Acute Broncopulmonary Infection due to *Streptococcus milleri* in a child with cystic fibrosis .*Child Diseases Archives*.1999; 80:278-279
49. Bantar C, Fernandez Canigia L, Relloso S. Species belonging to the “*Streptococcus milleri* “group: antimicrobial susceptibility and comparative prevalence in significant clinical specimens. *Journal of Clinical Microbiology* 1996; 34: 2020-22
50. Tracy M, Wanahita A, Shuhatovich Y, Goldsmith E, Clarridge J, Musher D. Antibiotic susceptibilities of genetically characterized *Streptococcus milleri* group strains. *Antimicrobiology Agents Chemotherapy* 2001; 45(5): 1511-1514
51. Yamamoto N, Kubota T, Tohyama M. Trends in antimicrobial susceptibility of the *Streptococcus milleri* group. *Journal Infec Chemotherapy* 2002; 8: 134-137
52. Limia A, Jimenez LM, Alarcon T. Five- Year Analysis of Antimicrobial Susceptibility of the *Streptococcus milleri* Group. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2004; 18(6):440-444
53. Yamamoto N, Fujita J, Futoshi H, Nobuhisa Y. Susceptibility of several macrolides and a ketolide against clinically isolated *Streptococcus milleri* group. *International Journal of Antimicrobial Agents* .2006; 27: 253-55
54. Yamamoto N, Fujita J, Yamane N. In vitro activity of sitafloxacin compared with several fluoroquinolones against *Streptococcus anginosus* and *Streptococcus constellatus*. *Internacional Journal of Antimicrobial Agents* 2006 ; 27 :171-173
55. Aracil B, Gomez J, Alos J. A study susceptibility of 100 clinical isolates belonging to the *Streptococcus milleri* group to 16 cephalosporins . *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999; 43: 399-402
56. Jacobs J, Gilles J, Stobberingh E. Prevalence of Macrolide Resistance Genes in Clinical Isolates of the *Streptococcus anginosus* (“*S. milleri* “) Group. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001; 45(8): 2375-2377
57. Coykendall AL, Wesbechter PM. “*Streptococcus milleri*,” *Streptococcus constellatus* and *Streptococcus intermedius* are later synonyms of *Streptococcus anginosus*. *International Journal of Syst Bacteriology*.1987; 37: 222-228

58. NCCLS. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard. 6th edition M7–A6 Wayne (PA): National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2003.
59. NCCLS. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard. 8th edition M2–A8 Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2003.
60. NCCLS. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; approved standard. 5th edition 13(25). Document M2-A5. Wayne, PA. National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000.
61. Riera F, Haro F, Urgiles Y, Zamora M. Absceso Hepático por *Streptococcus milleri*. Revista Cambios Hospital Carlos Andrade Marín .2003 ; 2(4) 315-8
62. Kambal AM. Isolation of *Streptococcus milleri* from clinical specimens. Journal of Infectology 1987; 14: 217-223
63. Lunn J, Rahman K. *Streptococcus milleri* Infection. Journal of Hand Surgery 2001; 26: 56-57.
64. Fujiyoshi T, Yoshida M, Udaka T, Tanabe T, Makishima K. Clinical relevance of the *Streptococcus milleri* group in head and neck infections. Journal of Otolaryngology Jpn 2002; 105:14-21
65. Fujiki R, Kawayama T, Rikimaru T, Oizumi K. A three year review of acute respiratory tract infections caused by *Streptococcus milleri* group. Kansennyoshi 2002;76: 174-179
66. Wong CA, Donald F, Macfarlane JT. *Streptococcus milleri* pulmonary disease: a review and clinical description of 25 patients. Thorax 1995; 50:1093-1096
67. Bala A, Saxena P, Konstantinov I. Transthoracic drainage of large *Streptococcus milleri* liver abscess. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2006; 131: 744-5
68. Kowleslar P, O'Connell N.H , Mitchell R.D, Elliott S. Management of patients with *Streptococcus milleri* brain abscess . The British Infection Society 2006; 52: 443-450
69. Hamrick H, Magnum M. Beta – Hemolytic *Streptococcus milleri* group misidentified as *Streptococcus pyogenes* on throat culture. Pediatric Infectious Diseases Journal 1999; 18: 75-76
70. Wilcox M. Potential pathogenic properties of members of the “*Streptococcus milleri*” group in relation to the production of endocarditis and abscess. Journal of Medical Microbiology 1995; 43:405-410

71. Porta G, Rodriguez-Carballeira M, Gomez L, Garau J. Thoracic Infection caused by *Streptococcus milleri*. *European Respiratory Journal* 1998;12:357-62
72. Flynn C, Ruoff K. Identification of “*Streptococcus milleri* “Group Isolates to the Species Level with a Commercially Available Rapid Test System. *Journal of Clinical Microbiology* 1995; 33(10) : 2704-2706
73. Fisher L.E, Russell R.R.B. The Isolation and Characterization of *milleri* Group *Streptococci* from Dental Periapical Abscess. *J Dent Res* 1993; 72(8): 1191-1193.
74. Jacobs J, Schot C, Schouls L.M. Haemolytic activity of the “ *Streptococcus milleri* group “ and relationship between haemolysis restricted to human red blood cells and pathogenicity in *S. intermedius* . *Journal of Medical Microbiology* 2000; 49: 55-62
75. Reyes M, Cotilla M, Maggioni A. Liver Abscess Secondary to *Streptococcus Milleri*: A Complication of Gastric Biopsy? *International Pediatrics* .2002 ; 17(3): 151-3
76. Hardwick R, Taylor A, Thompson M, Jones E, Roe A. Association between *Streptococcus milleri* and abscess formation after appendicitis. *Annals R Coll Surg Engl* 2000; 82: 24-26
77. Stevens DL. Could non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome? *Clin Infect Dis* 2001; 32:1511-5
78. Whiley, R.A., L.M.C.Hall, J.M.Hardie, and D.Beighton. A study of small colony , B-Haemolytic, Lancefield group C *streptococci* within the *anginosus* group : description of *Streptococcus constellatus subsp. Pharyngis* subsp.nov.associated with the human throat and pharyngitis. *Int.J.Syst.Bacteriol* 1999.49:1443-1449
79. Bateman, N.T.S.J. Eykyn, and I Phillips .Pyogenic liver abscess caused by *Streptococcus milleri*. *Lancet I* 1975 ; 657-659
80. Kouame B.D, Lardy H, Lanotte P, Delplace X. Septicemie a *Streptocoque du groupe milleri* et appendicite aigue de l'enfant. *Journal de pediatrie et de puericulture*.2004; 156-159.
81. Paraskeva K, Bury R, Isaacs P. *Streptococcus Milleri* liver abscess: an unusual complication after colonoscopic removal of an impacted fish bone. *Gastrointestinal Endoscopy*.2000; 357-358.

ANEXO 1.

Pacientes con infecciones Intra-Abdominales por SGM (n=20)

Edad	Sexo	Diagnostico	Grupo	Aglutinación	Fuente	Enfermedades Anteriores	Especies coexistentes	Días Hospitalización
14	Masculino	Apendicitis Aguda Complicada / Peritonitis	<i>constellatus</i>	F	Líquido Abdominal	-Varicela -IVU recurrentes	<i>Escherichia coli</i>	6
5	Femenino	Apendicitis Aguda Complicada / Peritonitis			Líquido Abdominal	-Convulsiones febriles -Infecciones Respiratorias Altas	<i>Escherichia coli</i>	5
17	Femenino	Apendicitis Aguda Complicada / Peritonitis / Colecciones Intra-Abdominales	<i>constellatus</i>	F	Líquido Abdominal	-Enfermedad Pélvica Inflamatoria	- <i>Estafilococo Coagulasa Negativo</i> - <i>Citrobacter freundii</i> - <i>Klebsiella oxytoca</i> - <i>Enterococo faecalis</i> - <i>Escherichia coli</i>	7
13	Masculino	Apendicitis Aguda Complicada / Peritonitis	<i>constellatus</i>		Líquido Abdominal		- <i>Escherichia coli</i> - <i>Bacteroides fragilis</i>	4
16	Masculino	Infección del sitio quirúrgico (post apendicetomía)			Secreción purulenta herida quirúrgica	-Nevus Verrugoso -Apendicitis aguda complicada seis días antes	<i>Escherichia coli</i>	0
6	Femenino	Apendicitis Aguda Complicada / Peritonitis	<i>constellatus</i>		Líquido Abdominal	-Desnutrición -Infecciones Respiratorias Altas -Sinusitis Recurrentes -Neumonía hace 1 año	- <i>Escherichia coli</i> - <i>Bacteroides fragilis</i> - <i>Porphyromona sp</i>	8
6	Femenino	Apendicitis Aguda Complicada / Peritonitis	<i>constellatus</i>	F	Líquido Abdominal	-Parasitosis	<i>Escherichia coli</i>	5
9	Masculino	Apendicitis Aguda Complicada / Peritonitis	<i>constellatus</i>		Líquido Abdominal	-Fiebre Reumática a los 4 años.	<i>Escherichia coli</i>	5
12	Masculino	Apendicitis Aguda Complicada/ Peritonitis			Líquido Abdominal	-Infecciones Respiratorias altas	<i>Escherichia coli</i>	5
3	Masculino	Apendicitis Aguda Complicada/ Peritonitis	<i>constellatus</i>	C	Líquido Abdominal	-EDA por Rotavirus	- <i>Escherichia coli</i> - <i>Pseudomona aeruginosa</i>	6

13	Masculino	Apendicitis Aguda Complicada/ Peritonitis	<i>constellatus</i>		Líquido Abdominal		<i>Escherichia coli</i>	3
3	Femenino	Apendicitis Aguda Complicada/ Peritonitis	<i>constellatus</i>		Líquido Abdominal	-Infecciones Respiratorias altas -Parasitosis -IVU recurrentes	- <i>Escherichia coli</i> - <i>Pseudomona aeruginosa</i>	5
9	Masculino	Apendicitis Aguda Complicada / Peritonitis			Líquido Abdominal	-Infecciones Respiratorias altas	- <i>Escherichia coli</i> - <i>Klebsiella oxytoca</i>	4
2	Femenino	Infección sitio post quirúrgico			Secreción de pared	-Apendicitis Aguda Complicada 5 días antes	- <i>Escherichia coli</i> - <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
4	Femenino	Apendicitis Aguda Complicada/ Peritonitis / Absceso Peritoneal			Líquido Abdominal		<i>Escherichia coli</i>	4
9	Femenino	Apendicitis Aguda Complicada/ Peritonitis			Líquido Abdominal		<i>Escherichia coli</i>	5
18	Femenino	Fiebre post quirúrgica / Colección Intra-Abdominal / Absceso Pélvico			Líquido Abdominal	-Apendicitis Aguda Complicada hace 8 días -Infecciones Respiratorias Altas	<i>Escherichia coli</i>	8
13	Femenino	Apendicitis Aguda Complicada/ Colecciones Intra-Abdominales	<i>constellatus</i>		Líquido Abdominal		- <i>Escherichia coli</i> - <i>Candida albicans</i>	7
11	Masculino	Apendicitis Aguda Complicada / Peritonitis	<i>constellatus</i>	F	Líquido Abdominal			4
16	Femenino	Apendicitis Aguda Complicada / Peritonitis	<i>constellatus</i>		Líquido Abdominal		<i>Escherichia coli</i>	5

N = 20 pacientes

Pacientes con infecciones de piel y partes blandas

Edad	Sexo	Diagnostico	Grupo Aglutinación /	Enfermedades Anteriores	Fuente	Especies Coexistentes	Días de Hospitalización / Drenaje (Lugar)
13	Masculino	Absceso periauricular derecho			Secreción absceso facial	<i>Estafilococo Coagulasa Negativo</i>	0 / SI (ER)
17	Masculino	Tendinitis bacteriana 4to dedo post-cortadura mano derecha		-Apendicetomía a los 13 años	-Absceso dedo anular		1 / SI (QX)

13	Femenino	Absceso peri-auricular derecho		-Varicela a los 11 años	Secreción de Absceso		0/ SI (ER)
15	Femenino	Quiste pilonidal Infectado	<i>constellatus</i>	- Faringoamigdalitis recurrente -Sinusitis recurrentes - Vaginitis - Rinitis Alérgica	Secreción purulenta de quiste		1/ SI (QX)
19	Femenino	Absceso Parotídeo			Secreción de Absceso		2/ SI (QX)
4	Masculino	Absceso Palatino	<i>constellatus</i>	-Recibe tratamiento odontológico hace 15 días -Convulsiones febriles en el 1er año -Varicela a los 4 años	Secreción de Absceso	<i>Neisseria sicca</i>	5/ SI (QX)
11	Masculino	Celulitis parieto-frontal derecha post-mordedura humana		-Neumonía hace 4 años -Caries en varias piezas dentales -Escabiosis	Secreción de Herida Parieto-Frontal	- <i>Streptococo viridans</i> - <i>Staphylococo aureus</i> - <i>Haemophilus influenzae</i>	5/ NO
16	Femenino	Absceso subcutáneo de pared abdominal infraumbilical	<i>anginoso</i>	-Fiebre Reumática a los 13 años -Carditis Reumática/ Soplo Sistólico II -Sobrepeso - Ulcera duodenal tratada -Recibió procedimiento odontológico hace 20 días	Absceso de ombligo		0/ SI (ER)
16	Femenino	Quiste Pilonidal Infectado	<i>constellatus</i>	-Hirsutismo Familiar -Hiperqueratosis Folicular -Otitis/Media Derecha Recurrente - Quiste pilonidal hace 2 meses tratado ambulatoriamente	Secreción de Absceso región sacra		2/ SI (QX)
9	Femenino	Poli-trauma/ Fractura Mandibular derecha a nivel de maxilar superior	<i>constellatus</i>	-Trauma Multisistémico	Secreción purulenta de labio superior		6 NO
2	Masculino	Hipertrofia de adenoides	<i>constellatus</i>	-Hipertrofia de Adenoides -Croup	Tejido adenoideo	- <i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Staphylococo aureus</i>	1/ NO
16	Masculino	Herida infectada segundo dedo mano izquierda post-cortadura		-Neumonía a los 5 años	Secreción purulenta mano izquierda		0/ SI (ER)
16	Masculino	Quiste pilonidal infectado	<i>intermedius</i>	-Faringoamigdalitis a repetición	Secreción de Absceso glúteo región sacra		1/ SI (QX)

13	Masculino	Absceso dedo pulgar derecho	<i>constellatus/F</i>	-Tetraplejia predominio izquierdo -Parálisis Cerebral - PCI	Secreción de pulgar		0/ SI (ER)
1	Masculino	Hipospadias peno-escrotal + quiste subcoronal peneano		-Hipospadias -Infecciones Respiratorias Altas -EDA por Rotavirus	Secrecion de Quiste subcoronal de pene	- <i>Escherichia coli</i> - <i>Proteus mirabilis</i>	2/ SI (QX)
15	Masculino	Absceso Isquiorectal derecho	<i>constellatus/F</i>	-Varicela a los 7 años	Secreción Absceso	<i>Escherichia coli</i>	1/ SI (QX)

N= 16 pacientes

Pacientes con infecciones en otras partes del cuerpo

Edad	Sexo	Diagnostico	Grupo	Aglutina	Fuente / Días de Hospitalización	Enfermedades Anteriores	Especies Coexistentes
12	Masculino	Fiebre de Origen Desconocido			Sangre / NO HAY DATOS		
3	masculino	Osteomielitis maxilar inferior izquierdo post traumática	<i>constellatus</i>		Material purulento de Absceso Profundo / 12	Trauma por Caída de Altura hace 10 meses	
2	Masculino	OtitisMedia/ Otorrea	<i>constellatus</i>	F	Secreción oído medio / 0	Sinusitis recurrentes	- <i>Staphylococo Aureus</i> - <i>Haemophilus influenzae</i>
11	Femenino	Vulvo-vaginitis			Secreción vaginal Secreción Faringo-amigdalina / 0	-Fiebre Reumática diagnosticada a los 6 años -Faringoamigdalitis a repetición -Neumonía -Disenteria por Shigella flexneri - Vaginitis	- <i>Estafilococo Coagulasa Negativo</i> - <i>Gardnerella vaginalis</i> - <i>Streptococo Beta Hemolítico del Grupo A</i>
16	Femenino	Vulvo-vaginitis	<i>constellatus</i>	F	Secreción vaginal/0	- IVU recurrentes	

N= 5 paciente