

Estreptococos del grupo *Streptococcus anginosus*

Parte II. Patogenia y sensibilidad a los antibióticos

► Elena María Berardinelli^{1a,b*}, Horacio Ángel Lopardo^{2b,c}

¹ Bioquímica, Especialista en Microbiología Clínica.

² Doctor en Ciencias Bioquímicas.

^a Hospital General de Agudos Dr. Abel Zubizarreta, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

^b Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

^c Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

* Autora para correspondencia.

Resumen

En esta segunda parte de la actualización sobre estreptococos del grupo *Streptococcus anginosus* (EGA) se describen sus factores de virulencia y su sensibilidad a los antibióticos. Los EGA, pertenecientes al grupo de los estreptococos viridans (EGV), son colonizantes habituales de las mucosas orofaríngea, intestinal y genitourinaria, pero, cada vez más frecuentemente, son reconocidos como patógenos humanos. Entre sus factores de virulencia se han descrito enzimas como la hialuronidasa, la condroitín sulfatasa y las nucleasas (DNasas y RNasas). En algunas cepas se han detectado también exoenzimas superantigénicas homólogas a las de *Streptococcus pyogenes*. Es notable el rol de las hemolisinas (citolisinas), como la estreptolisina O y la intermedilisina, específica de *Streptococcus intermedius*, una de las tres especies que conforman el grupo. Los EGA presentan bajos porcentajes de no sensibilidad a los beta-lactámicos (penicilina: 0-15%, cefotaxima: 0-3% y carbapenemes: 0-3%) con muy pocas excepciones y muy pocos aislados resistentes. En cambio, son naturalmente resistentes al metronidazol y a los nitrofuranos. Se han informado porcentajes elevados de resistencia a macrólidos, clindamicina y tetraciclina (en algunos casos hasta más de 50%). La resistencia a las fluoroquinolonas es variable, pero muy baja para levofloxacina. Los EGA generalmente son sensibles a vancomicina y/o teicoplanina con concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) ≤ 1 µg/mL, aunque es destacable la descripción de unos pocos aislados con sensibilidad disminuida a vancomicina, uno de ellos portador del gen *vanG*. La resistencia a otros antibióticos se observó solo en forma esporádica.

Palabras clave: *Streptococcus anginosus*; *Streptococcus intermedius*; *Streptococcus constellatus*; *Streptococcus milleri*; Patogenia; Resistencia a los antibióticos

Streptococcus anginosus group.

Part II. Pathogenesis and antimicrobial susceptibility

Abstract

This second part of the review about *Streptococcus anginosus* group streptococci (SAG) describes their virulence factors and their antimicrobial susceptibility. SAG are common colonizers of the oropharyngeal, intestinal, and genitourinary mucosa, but are increasingly recognized as human

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

pathogens. Among their virulence factors, enzymes such as hyaluronidase, chondroitin sulfatase and nucleases (DNases and RNases) have been described. Superantigenic exoenzymes homologous to those of *Streptococcus pyogenes* have also been detected in some strains. The role of hemolysins (cytolysins) is notable, and specifically that of intermedilysin in *Streptococcus intermedius*, one of the three species of the group. SAG present low percentages of non-sensitivity to beta-lactams (penicillin: 0–15%, cefotaxime: 0–3% and carbapenems: 0–3%) with very few exceptions and very few resistant isolates. Instead, they are naturally resistant to metronidazole and nitrofurans. High percentages of resistance to macrolides, clindamycin and tetracycline have been reported (in some cases up to more than 50%). Fluoroquinolone resistance is variable, but it is very low for levofloxacin. SAG are generally susceptible to vancomycin and/or teicoplanin with minimal inhibitory concentrations (MICs) $\leq 1 \mu\text{g/mL}$, although the isolation of a few isolates with decreased sensitivity to vancomycin, one of them carrying the *vanG* gene, is notable. Resistance to other antibiotics was observed only sporadically.

Keywords: *Streptococcus anginosus*; *Streptococcus intermedius*; *Streptococcus constellatus*; *Streptococcus milleri*; Pathogenesis; Antimicrobial resistance

Estreptococos do grupo *Streptococcus anginosus*.

Parte II. Patogênese e sensibilidade aos antibióticos

Resumo

Esta segunda parte da revisão sobre estreptococos do grupo *Streptococcus anginosus* (EGA) descreve seus fatores de virulência e sensibilidade aos antibióticos. Os EGAs, pertencentes ao grupo dos estreptococos viridans (EGV), são colonizadores comuns das mucosas orofaríngea, intestinal e geniturinária, mas são cada vez mais reconhecidos como patógenos humanos. Entre seus fatores de virulência, foram descritas enzimas como hialuronidase, condroitina sulfatase e nucleases (DNases e RNases). Exoenzimas superantigênicas homólogas às de *Streptococcus pyogenes* também foram detectadas em algumas cepas. O papel das hemolisinas (citolisinas), como a estreptolisina O e a intermedilysina, específica de *Streptococcus intermedius*, uma das três espécies que compõem o grupo é notável. Os EGAs apresentam baixo percentual de não sensibilidade aos beta-lactâmicos (penicilina: 0-15 %, cefotaxima: 0-3% e carbapenemas: 0-3%) com muito poucas exceções e muito poucos isolados resistentes. Em vez disso, são naturalmente resistentes ao metronidazol e aos nitrofuranos. Foram relatados altos percentuais de resistência aos macrólidos, clindamicina e tetraciclina (em alguns casos, até mais de 50%). A resistência às fluoroquinolonas é variável, mas muito baixa para a levofloxacina. Os EGAs são geralmente sensíveis à vancomicina e/ou teicoplanina com concentrações inibitórias mínimas (CIM) $\leq 1 \mu\text{g/mL}$, embora seja notável a descrição de alguns isolados com sensibilidade reduzida à vancomicina, um deles portador do gene *vanG*. Resistência a outros antibióticos foi observada apenas esporadicamente.

Palavras-chave: *Streptococcus anginosus*; *Streptococcus intermedius*; *Streptococcus constellatus*; *Streptococcus milleri*; Patogênese; resistência aos antibióticos

Introducción

Los estreptococos del grupo *Streptococcus anginosus* (EGA), también llamados “*Streptococcus milleri*”, fueron reconocidos como patógenos humanos al intermediar la década de 1970 y a partir de entonces se comenzaron a estudiar sus factores de virulencia y su comportamiento frente a los antibióticos más utilizados.

En la primera parte de esta actualización se describen los aspectos taxonómicos, culturales y los métodos de identificación de los EGA (1). El objetivo de esta segunda parte de la revisión fue describir los factores de virulencia y los patrones de sensibilidad a los antibióticos de los EGA. Para ello se realizó una búsqueda selectiva de los trabajos más trascendentes en este tema a través de *PubMed*, *SciELO* y otros sitios con las pala-

bras *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius*, *pathogenesis*, *virulence*, *antimicrobial resistance*, virulencia, patogenia y resistencia a los antibióticos. También se consultaron revisiones previamente publicadas (2).

Patogenia

Los comensales de la zona orofaríngea interactúan con el hospedador y con otras bacterias para garantizar la colonización. Del hospedador requieren la ausencia de respuesta inmune por reducción de la producción de citoquinas y péptidos antibacterianos y por bloqueo del mecanismo dependiente del *Toll-like receptor 2*. Al ocupar el mismo nicho ecológico con más de 100 especies,

se produce la transferencia horizontal de genes, la recombinación, la selección de clones y la modificación de los circuitos regulatorios (3).

Las bacterias usan sistemas de *quorum-sensing* para comunicarse entre sí y organizar su conducta monitoreando las señales de otras bacterias a través de auto-inductores (AI). La amplia distribución de detectores de señales AI-2 y de su sintetasa Lux S sugiere que AI-2 podría ser una señal de comunicación tanto entre bacterias de la misma especie como entre bacterias de especies diferentes. Además, AI-2 protege a los EGA de las defensas inmunológicas del hospedador y contribuye a disminuir la sensibilidad a los antibióticos. Las cepas de *S. intermedius* con el gen *luxS* intacto, expuestas a concentraciones inferiores a la concentración inhibitoria mínima (CIM) de ampicilina (AMP), ciprofloxacina (CIP) o tetraciclina (TET), aumentan la formación de *biofilms* (4). Las mutantes que tienen anulado el gen *luxS* presentan una mayor sensibilidad a eritromicina (ERI) y a AMP que las que tienen el gen íntegro (5).

Se sabe que, por ejemplo, *Prevotella intermedia* puede estimular el crecimiento de *S. constellatus* y que es capaz de suprimir la actividad bactericida de los polimorfonucleares (6). La coagregación con otros comensales de la mucosa orofaríngea (*Candida albicans*, *Eikenella corrodens*) parece favorecer también la colonización y la supervivencia de los EGA (7). Al revés, algunos estreptococos del grupo viridans (EGV), entre ellos *S. anginosus*, pueden favorecer el establecimiento de *C. albicans* en la cavidad oral (8).

En un trabajo de 1996 se comprobó la coagregación de los EGA con *E. corrodens* (mayor para *S. anginosus*) sin que esto implicara un aumento de actividad de las enzimas hidrolíticas. El cultivo mixto con *E. corrodens*, por otra parte, estimuló el crecimiento (menor tiempo de lag) y disminuyó el tiempo de duplicación de *S. constellatus* y de *S. intermedius* pero no de *S. anginosus* (9).

No obstante, para establecerse en un nicho ecológico, los EGA deben competir con otras bacterias empleando mecanismos complejos para resistir su agresión. Un posible mecanismo es el descrito por Klein *et al.* en *S. intermedius* que consiste en resistir a las toxinas polimórficas conocidas como TelC de bacterias de su misma especie o posiblemente también de otras, a través de proteínas inmunitarias específicas para esas toxinas (TipC) (10).

El proceso que ocurre en la generación de las infecciones puede resumirse en la Figura 1 (3).

Es así que el rol patógeno de los EGA no cumple habitualmente con los postulados de Koch ya que no siempre los factores de virulencia están claramente definidos y la etiología de las infecciones puede estar influenciada por las interacciones que se producen entre las bacterias y el ser humano (3).

En la mayor parte de las infecciones, la adherencia a tejidos es un paso inicial y fundamental para su posterior invasión. La adhesión a los componentes de la matriz extracelular (fibronectina, fibrinógeno y laminina) juega un rol importante en la formación de *biofilms* y en la adherencia a válvulas cardíacas (7).

Willcox *et al.* observaron que los EGA provenientes de abscesos se adherían más a las células epiteliales que los provenientes de otras localizaciones. Diferían de *Streptococcus sanguis* (actualmente *Streptococcus sanguinis*) en que la saliva no producía su agregación y de *Streptococcus pyogenes* en que eran menos efectivos para unirse al fibrinógeno, aunque se unían mejor a la fibronectina. Además, los EGA provenientes de infecciones se unían mejor a fibronectina que los colonizantes (11). Este mismo grupo de trabajo caracterizó parcialmente un receptor de fibronectina en bacterias del grupo *S. anginosus* (12). La proteína de unión a fibronectina Fbp62 (homóloga de FbpA de *Streptococcus gordonii*, de PavA de *Streptococcus pneumoniae*, de SmFnB de *Streptococcus mutans* y de Fbp54 de *S. pyogenes*) parece ser un potente factor de virulencia (13).

El gen que codifica la proteína de la adhesina A de la superficie neumocócica (*psaA*) se ha identificado en tres especies diferentes de EGV. Los estudios comparativos del gen *psaA* identificado en diferentes neumococos mediante secuenciación de productos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) mostraron un alto grado de conservación entre estas cepas. El gen *psaA* está codificado por un marco de lectura abierto de 930 pb. El análisis de este fragmento en cepas de *S. anginosus* reveló una identidad de secuencias del 90% con respecto al marco de lectura abierto correspondiente de una cepa de *S. pneumoniae* del serotipo 6B (14).

En la cavidad oral, la adherencia a los dientes es la etapa inicial para producir la formación de la placa dental. Los estreptococos orales tienen varias adhesinas como fimbrias, lectinas, ácido lipoteicoico y proteínas de adhesión (proteínas insertadas en la pared celular y lipoproteínas de membrana) (15). *S. anginosus* es el estreptococo predominante en la placa dental (16); sin embargo, no produce inmunoglobulina A1 proteasa,



Figura 1. Secuencia de eventos que culminan con la generación de las infecciones por estreptococos del grupo *S. anginosus*. Modificada de (3).

una enzima que favorece la colonización de los EGV en la cavidad oral (17) (18). Se ha visto también su capacidad de coagregación con *Actinomyces*, hemaglutinación con glóbulos rojos humanos, adherencia al vidrio y a hidroxapatita recubierta con saliva (19) (20) (21).

En *S. intermedius*, el gen *saf3* es el responsable de codificar las subunidades necesarias para la síntesis de fimbrias que le permiten adherirse a superficies plásticas recubiertas con aglutininas salivares humanas (22).

Varios mecanismos de virulencia han sido estudiados en EGA, pero sería importante verificar si algunos de ellos es privativo de cepas colonizantes o virulentas para poder jerarquizar microbiológicamente, por ejemplo, los casos de bacteriemias de interpretación incierta.

Ya se mencionó que su asociación con otras bacterias, especialmente con las anaerobias, puede inhibir la actividad de los polimorfonucleares dando como resultado la acción sinérgica de formación de abscesos (7). En este contexto se ha observado que los EGA estimulan la migración de neutrófilos en un grado inferior al que lo hacen otros EGV y *Staphylococcus aureus*. Incluso se constató que este fenómeno era más evidente en las especies *S. constellatus* y *S. intermedius* que en *S. anginosus*. La inhibición de la quimiotaxis contribuye a su virulencia dado que produce la demora de la llegada de los polimorfonucleares al sitio de la infección. Estos fagocitan mayor número de *S. anginosus* que de *S. aureus*, pero los matan más lentamente y no producen su destrucción completa. Esta resistencia a la acción de los leucocitos es esperable en microorganismos productores de abscesos (23). Esto es coincidente con la menor participación de *S. anginosus* respecto de *S. intermedius* y *S. constellatus* en la generación de abscesos. Según Claridge *et al.* (24) *S. intermedius* y *S. constellatus* se asocian con abscesos en forma significativa, a diferencia de *S. anginosus* que solo lo hace en porcentajes menores.

Takahashi *et al.* (25) utilizaron un modelo animal (ratones BALB/c) para demostrar que la formación de abscesos por parte de los EGA estaba asociada a la producción de L-cisteína desulfhidrasa (β C-S liasa). Esta enzima, codificada por el gen *lcd*, cataliza la reacción que convierte a la L-cisteína en piruvato, amoníaco y ácido sulfhídrico. Este último sería el responsable de la formación de los abscesos (26).

Más del 40% de las cepas de EGA son productoras de hialuronidasa, una enzima que les permite destruir tejidos y formar el pus (27). La asociación de esta enzima con aislados obtenidos de abscesos profundos (83%) fue muy superior a la observada para bacterias colonizantes (25%). La producción de la hialuronidasa parece ser dependiente de especie, ya que más del 90% de las cepas de *S. intermedius* y *S. constellatus* la producen, a diferencia de *S. anginosus* (4%) (28) (29). De manera coincidente con eso, los 15 EGA obtenidos de endocarditis por Unsworth no producían hialuronidasa y *S. anginosus* es la especie más asociada a ese tipo de infecciones (27).

En un estudio sobre 110 cepas de EGV, las pertenecientes a las especies *S. constellatus* y *S. intermedius* eran productoras de hialuronidasa, mientras que solo las de *S. intermedius* aisladas de abscesos cerebrales y hepáticos producían también condroitín sulfatasa (30).

Jacobs *et al.* (29) observaron que la producción de RNasa estaba distribuida igualmente entre las tres especies, mientras que la condroitín sulfatasa y la DNasa eran más frecuentes en *S. constellatus* y en *S. intermedius*, con una asociación positiva con bacterias infectantes.

Por otra parte, la hialuronidasa producida por *S. intermedius* es más potente que la correspondiente a *S. constellatus* subsp. *constellatus* (31). *S. intermedius* es, dentro de los EGV, la que produce la mayor cantidad de enzimas degradantes de glicoproteínas y de glicosaminoglucanos, hecho que también es un indicador de su capacidad patogénica (30).

Las nucleasas (RNasa y DNasa) son importantes en la evasión inmune, mientras que la hialuronidasa y la condroitín sulfatasa lo son en la capacidad de diseminación hacia los distintos tejidos (7).

Sasaki *et al.* (32) describieron un antígeno de *S. anginosus*, al que denominaron SAA, capaz de inducir la síntesis de óxido nítrico y la producción de citoquinas inflamatorias en las células peritoneales murinas. Estos investigadores sugirieron que la molécula de proteína de SAA podría inducir solamente la síntesis de óxido nítrico, mientras que sus componentes de hidratos de carbono podrían tener una relación con la producción de citoquinas.

Las cepas capsuladas de EGA parecen tener una mayor virulencia que las no capsuladas (33). Hay cepas que poseen una cápsula polisacárida codificada por un gen similar al *cpsE* de *Streptococcus agalactiae*. Este *cluster* contiene los genes reguladores *cpsA-D* y el gen que codifica la glucosiltransferasa, la ramnosiltransferasa, la N-acetilgalactosaminosiltransferasa, y la galactofuranosiltransferasa. Su localización dentro del genoma bacteriano es diferente de la descrita para *S. pneumoniae* y *S. agalactiae*. La cápsula le permite a estas bacterias inhibir la fagocitosis y evadir la muerte bacteriana (34) (35).

Entre otros factores de virulencia se cuentan proteasas, glucosidasas (sialidasa), una proteína mitogénica de células B (inmunosupresora), una proteína que se une a la albúmina y una hemolisina, la intermedilisisina (ILY) (36). Esta última es una citolisina específica de *S. intermedius*, que daña directamente las células del hospedador y que podría funcionar como un factor de escape al lisar fagocitos y así permitir a la bacteria alcanzar sitios anatómicos profundos y eventualmente formar abscesos (37) (38).

Su actividad hemolítica se expresa en forma específica sobre los eritrocitos humanos (39). Esta especificidad tiene que ver con la homología de parte de su genoma (dominio 4) con estructuras equivalentes en la porción de ADN que codifica la estreptolisina O (40). La ILY de *S. intermedius*, codificada por el gen *ily*, es una enzima

perteneciente a la familia de las citolisinas dependientes de colesterol (36). Se cree que es un factor de virulencia crucial para lograr la infectividad y toxicidad sobre células humanas dado que mutaciones en el gen *ily* o la inactivación de su producto con anticuerpos específicos redujeron sensiblemente su capacidad citotóxica (38). A diferencia de otros miembros del grupo de citolisinas dependientes de colesterol, ILY no utiliza el colesterol como receptor primario y puede reconocer específicamente una proteína de la membrana celular humana ligada al glucosilfosfatidilinositol (41). De aquí que se considere que *S. intermedius* sea un patógeno humano estricto.

Se ha informado que muchos factores de virulencia estreptocócica están controlados por la represión de catabolitos de hidratos de carbono (CCR) que detecta su cantidad extracelular utilizable. Uno de los factores importantes para CCR es la proteína de control de catabolitos A (CcpA; del inglés: *catabolite control protein A*), que puede controlar la expresión no solo de genes de represión de catabolitos de hidratos de carbono sino también la de genes que codifican factores de virulencia, como la de *ily* (42). Por lo tanto, la expresión de factores de virulencia y citotoxicidad de *S. intermedius* parecería estar principalmente regulada por la cantidad de hidratos de carbono extracelulares utilizables y no por las condiciones de estrés extracelular (43).

Se ha demostrado que varios patógenos intracelulares gram negativos y gram positivos se adaptan a las condiciones de estrés, como las establecidas por un sistema inmune eficaz y la fiebre en el organismo hospedador, al producir proteínas de estrés como las chaperonas moleculares (sistema de chaperona DnaK, GroEL y GroES, etc.) y varias proteasas. Los resultados obtenidos por Tomoyasu *et al.* (43) mostraron que el sistema de chaperona DnaK de *S. intermedius* tiene una función igual que la del mismo sistema en *Escherichia coli* y que por lo tanto desempeñaría un papel fundamental en funciones vitales como el crecimiento, la termorresistencia y la regulación del choque térmico, pero no en la modulación de la expresión de factores patogénicos (43).

La expresión de la ILY es reprimida por el gen *lacR* y se observó la pérdida de este gen en cepas aisladas de abscesos profundos, lo que sugiere que una mayor producción de ILY podría ser necesaria para aumentar la virulencia de la bacteria.

S. intermedius también produce glucosidasas, tales como MsgA y NanA, que poseen actividades de N-acetil-β-D-glucosaminidasa y neuraminidasa, respectivamente. Como la expresión de MsgA y no la de NanA, es regulada negativamente por *lacR*, Tomoyasu *et al.* idearon un método para caracterizar las cepas hipervirulentas de *S. intermedius* a través de la determinación de las actividades relativas de ambas glucosidasas. La relación MsgA/NanA > 2 resultó ser un valor indicador de alta producción de ILY y de mutaciones que disminuían la actividad de LacR (44).

La neuraminidasa (sialidasa) también es producida

exclusivamente por la especie *S. intermedius* dentro de los EGA (45). Esta enzima es capaz de modificar las cadenas de azúcares de los tejidos liberando el ácido siálico terminal. La sialidasa fue reconocida como un factor que contribuye a la patogenia de otros microorganismos en modelos animales. Aunque la sialidasa de *S. intermedius* presenta una homología del 70-80% con la neuraminidasa NanA de *S. pneumoniae*, todavía no está clara su contribución a la virulencia en esta bacteria (46).

El grupo de genes que codifican la estreptolisina S (SLS) (genes *sag*) es un factor de virulencia presente en EGA que confiere un fenotipo beta-hemolítico. SLS fue previamente identificada y caracterizada en *S. pyogenes*, otros estreptococos, *S. aureus*, *Clostridium botulinum* y *Listeria monocytogenes*. SLS es un pequeño péptido similar a una bacteriocina, no es inmunogénico y está codificado por *sagA*, que sufre amplias modificaciones postraduccionales (44). Pertenece a la familia de las TOMM (del inglés, *thiazole oxazole-modified microcins*), unos péptidos que se asocian con la virulencia (45). Curiosamente, el gen *sagA* que codifica el péptido hemolítico de SLS está duplicado en algunas cepas de EGA que muestran un fenotipo beta-hemolítico muy prominente. Sin embargo, la mayoría de los aislados clínicos de EGA no son beta-hemolíticos (44).

SLS lisa tanto eritrocitos humanos como de carnero y de pollo y se inhibe en presencia de altos niveles de glucosa, proceso también controlado por la CcpA que podría ser regulatorio de la virulencia (47).

Una cepa beta-hemolítica de *S. anginosus* subsp. *anginosus* productora de SLS en cocultivo con otra no hemolítica mostró citotoxicidad en líneas de cultivo celular humano y se encontró que esta citotoxicidad había sido causada por la SLS secretada en el medio extracelular (48).

Chang *et al.* (49) estudiaron la presencia de factores de virulencia típicos de *S. pyogenes* en EGA del grupo G. Encontraron que ninguna de las 27 cepas analizadas presentaba los genes de la proteína M (*emm*), de la estreptolisina O (*slo*), de la estreptoquinasa (*skc*) ni los de los superantígenos estreptocócicos (genes *speA*, *speG*, *speGG*, *speH*, *speI*, *speJ*, *speK*, *speL*, *speM*, *smeZ* y *ssa*). Babbar *et al.* (50) estudiaron EGA provenientes de la India y de Alemania que pertenecían a diferentes clados. Los provenientes de la India presentaron varios de los genes de virulencia homólogos respecto de *S. pyogenes*, como algunos que codifican exotoxinas (*speC* en el 1,3% y *speG* en el 8,1%) o DNAsas extracelulares (*sdc2* en el 2,7% y *sdad* en el 6,7%). Los aislados alemanes fueron negativos para todas las exotoxinas. La totalidad de los EGA de este estudio fueron negativos para los genes *emm*, *speA*, *speB* y *scpa* (50).

En la producción de endocarditis hay factores que juegan roles de distinta importancia. La agregación de plaquetas no es un evento esencial, pero contribuye a la iniciación de la patogénesis de la endocarditis. Se ensa-

yaron 8 aislados de *S. anginosus*, 5 de *S. constellatus* y 5 de *S. intermedius*, además de una cepa de referencia de *S. oralis* para determinar su capacidad de inducir endocarditis infecciosa en ratas cateterizadas. Los 8 aislados de *S. anginosus* produjeron vegetaciones y bacteriemia en casi todas las ratas, mientras que los de *S. constellatus* y la cepa control lo hicieron en menos animales. Además, se verificó que solo 5 de los aislados de *S. anginosus*, 2 de los de *S. constellatus*, 1 de los de *S. intermedius* y la cepa de *S. oralis*, mostraron capacidad de agregar plaquetas. Esta inducción de agregación de plaquetas estuvo asociada a EGA de los grupos F y G y a las no agrupables (51).

Los mecanismos de adherencia bacteriana en las etapas iniciales de la endocarditis valvular nativa no están claros, especialmente en pacientes sin enfermedad valvular o sin la presencia de un trombo de plaquetas y fibrina. La matriz extracelular puede actuar como un receptor en áreas de la membrana basal expuesta en la monocapa endotelial. En un estudio, se examinó la adherencia de 55 aislados clínicos de sangre y 21 aislados de otros EGV utilizando compuestos de matriz extracelular purificados. La mayoría de ellos mostró adherencia a laminina, fibronectina y fibrinógeno purificados, con menor adherencia a colágenos tipo I y IV. Un aislado de *S. anginosus* y otros de EGV que exhibían un fuerte fenotipo de adherencia a laminina se unieron ampliamente al endotelio valvular humano y porcino. Este estudio respalda la hipótesis de que la adherencia bacteriana a la membrana basal expuesta desempeña algún papel en la fase inicial de la endocarditis de válvula nativa (52).

CRISPR/Cas se identificó por primera vez como un sistema de inmunidad bacteriana que protege a las bacterias de la invasión de ADN extraño y en algunas especies se ha asociado negativamente con la presencia de determinantes de virulencia genética. En EGA se observó una correlación inversa de los genes CRISPR/Cas con los genes de hemolisina. Varios hallazgos independientes sugirieron que los genes SLS se incorporarían por transferencia horizontal y ésta parece estar controlada a través del sistema CRISPR/Cas (53).

Otro aspecto a considerar es la respuesta inflamatoria que pueden generar estas bacterias y si hay diferencias entre las comensales y las patógenas. En un estudio de Kaiser *et al.* (54) se vio que las cepas invasivas inducían mayores niveles de citoquinas en leucocitos polimorfonucleares periféricos que las colonizantes. Parecería que la capacidad de inhibir o evitar una respuesta inflamatoria estaría ligada a la portación previa en la vía aérea, pero que también habría respuestas variables dependientes de la interacción bacteria-hospedador (54).

Issa *et al.* recopilaron recientemente la información acerca de las propiedades patogénicas de *S. intermedius* a través de 101 informes de casos publicados entre 1996 y 2019 (55). Ellos concluyeron en que casi todas las infecciones producidas por bacterias de esta especie estaban asociadas a la formación de abscesos. Los pacientes

presentaron mayor tiempo de internación y mayor mortalidad que los infectados con las otras dos especies de EGA. Los factores de riesgo más importantes fueron la sinusitis, la manipulación dental y la diabetes (55). La infección comienza con la producción de daño tisular por unión de la bacteria a fibronectina y laminina, lo que induce la liberación de interleuquina 8 por parte de los monocitos. Esto activa la quimiotaxis y desencadena una respuesta inflamatoria que causa más daño tisular. Las enzimas hidrolíticas producen la licuefacción de los tejidos y determinan la presencia de pus. Se forman *biofilms* y se expresan ILY y NanA, los dos factores de virulencia importantes que se describieron anteriormente y son exclusivos de *S. intermedius* (55).

Resistencia a los antibióticos

Dentro de los EGV, los EGA son los que presentan menores porcentajes de resistencia a los antibióticos. De todos modos, la resistencia fue creciendo en el tiempo y especialmente en algunas regiones geográficas y en algunos antibióticos.

Casi la totalidad de los EGA son resistentes a la bacitracina, los nitrofuranos, los imidazoles y las sulfas (2). No obstante, no presentan resistencia natural a trimetoprima (TMP) y, por lo tanto, tampoco al cotrimoxazol (TMS). Es importante remarcar su resistencia intrínseca al metronidazol (MZL) por su frecuente presencia en infecciones mixtas acompañados por anaerobios. Se ha informado entre un 10 y un 45% de cepas con CIM por debajo del punto de corte de sensibilidad (56), pero, de todos modos, por su resistencia *in vivo*, el MZL debería administrarse asociado con algún beta-lactámico y no como única droga ante la sospecha o la confirmación de una infección mixta producida por EGA y bacterias anaerobias (57) (58).

Resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas

La resistencia a los macrólidos puede afectar solamente a estos antibióticos (fenotipo M, frecuentemente genotipo *mefA/E*) o a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B (fenotipo constitutivo *cMLS_B*, frecuentemente genotipo *ermB* o fenotipo inducible *iMLS_B*, frecuentemente genotipo *ermTR*) (59) (60).

La resistencia a macrólidos está directamente ligada al consumo de estos antibióticos, como fuera descrito por Richter *et al.* en 2008 para *S. pyogenes* (61).

La resistencia a ERI y clindamicina (CLI) era extremadamente baja en EGA hasta la década de 1980, [1% (8/806) resistentes a ERI y 1,1% (2/186) resistentes a CLI] (2). Esta resistencia llegó a alcanzar porcentajes que iban desde 0 hasta más del 50% a partir de 1992 en distintas regiones geográficas (Tabla I).

Tabla I. Resistencia a penicilina, cefotaxima, eritromicina, clindamicina y tetraciclinas en estreptococos del grupo Streptococcus anginosus

Referencia (año de publicación) Localización geográfica Localización anatómica	N° de aislados	PEN ^a	CTX ^b	ERI ^{c, d}	CLI ^{d, e}	TET ^{d, f}
Gossling (2) (1988) Global Varias localizaciones	Ver n	2,0 n=590	ND ^g	1,0 n=806	1,1 n=186	15,6 n=769
Horton <i>et al.</i> (62) (1992) Inglaterra Cepas no orales	65	0	ND	1,5	ND	33,8
Jacobs <i>et al.</i> (63) (1994) Holanda Bacteriemia	20	0	0	0	0	10 DOX ^h
Gómez Garcés <i>et al.</i> (64) (1994) España Varias localizaciones	70	ND	ND	14,3	12,8	37,1
Jacobs <i>et al.</i> (65) (1996) Holanda Varias localizaciones	423	1,4 (I) ⁱ	0	2,6	2,4	5,7 DOX
Bantar <i>et al.</i> (66) (1996) Argentina Varias localizaciones	64	12,5	ND	3,1	ND	ND
Doern <i>et al.</i> (67) (1996) EE.UU. Varias localizaciones	48	2 (R) ^j	2 (R)	13	ND	17
Tuohy y Washington (68) (1997) EE.UU. Cepas de sitios estériles	22	0	0	ND	0	ND
Limia <i>et al.</i> (69) (1999) España Varias localizaciones	180	5,6	2,7	17,7	18,3	45
Hoogkamp-Korstanje <i>et al.</i> (70) (2000) Holanda Bacteriemia	21	0	ND	0	0	ND
Lopardo <i>et al.</i> (71) (2000) Argentina Varias localizaciones	15	6,7 (I)	0	ND	ND	ND
Kerawala <i>et al.</i> (72) (2001) Inglaterra Varias localizaciones	51	0	ND	2,0	ND	41
Tracy <i>et al.</i> (73) (2001) EE.UU. Varias localizaciones	44	0	0	ND	14	ND
Yamamoto <i>et al.</i> (74) (2002) Japón Varias localizaciones	114	14 (I)	0	8	5	27 MIN ^k
Belko <i>et al.</i> (75) (2002) EE.UU. Varias localizaciones	Ver n	11 (I) n=106	3 (I) n=97	4 n=100	3 n=97	12 n=96
Fujiyoshi <i>et al.</i> (76) (2002) Japón Infecciones de cabeza y cuello	44	9,1(I)	0	ND	ND	ND
Weightman <i>et al.</i> (77) (2004) Inglaterra Bacteriemia	22	0	ND	5	0	5
Caro <i>et al.</i> (78) (2004) Chile Varias localizaciones	101	2 (I)	1(I) 1(R)	7,9	5	ND

Tabla I. Resistencia a penicilina, cefotaxima, eritromicina, clindamicina y tetraciclinas en estreptococos del grupo *Streptococcus anginosus* (Continuación)

Referencia (año de publicación) Localización geográfica Localización anatómica	N° de aislados	PEN ^a	CTX ^b	ERI ^{c, d}	CLI ^{d, e}	TET ^{d, f}
Mokkadas <i>et al.</i> (79) (2007) Kuwait Cavidad oral	46	28,3(I)	ND	32,6	ND	ND
Moet <i>et al.</i> (80) (2007) Global Varias localizaciones	300	5,3 (I) 1,3 (R)	ND	15,3	7,0	24,7
Artiles-Campelo <i>et al.</i> (81) (2007) España Varias localizaciones	51	ND	ND	25,5	25,5	ND
Stelzmueller <i>et al.</i> (82) (2007) Austria Pacientes trasplantados	88	0	0 CRO ^l	10,8	8,3	ND
Asmah <i>et al.</i> (83) (2009) Alemania Varias localizaciones	141	0	0	5,7	1,4	ND
Grinwis <i>et al.</i> (84) (2010) Canadá Infecciones invasivas	46	ND	0	15,8	10,5	10,5
Grinwis <i>et al.</i> (84) (2010) Canadá Esputo (FQP)	118	ND	0	52,9	49,0	21,6
Pasquantonio <i>et al.</i> (85) (2012) Italia Cavidad oral	90	0	ND	ND	ND	ND
Chang <i>et al.</i> (49) (2013) Taiwán Varias localizaciones	27	0	0	18,5	11,1	ND
Rams <i>et al.</i> (86) (2014) EE.UU Periodontitis	50	0 AMX ^m	ND	6 AZI ⁿ	4	30 DOX
Arinto García <i>et al.</i> (87) (2015) Portugal Varias localizaciones	212	0	0	10,4	10,4	21,7
Chun <i>et al.</i> (88) (2015) Corea Varias localizaciones	290	4,5 (I) 1,7 (R)	1 (I) 1,9 (R)	15,2	13,6	55,8
Halperin <i>et al.</i> (89) 2016 Israel Invasivas y no invasivas	97	0	0	0 AZI:1,3	0	9,3
Obszańska <i>et al.</i> (90) (2016) Polonia Varias localizaciones	78	0	0	9,0	7,7	51
Fazili <i>et al.</i> (91) (2017) EE.UU. Varias localizaciones	289	15 (I) 0,3 (R)	ND	ND	ND	ND
Furuichi <i>et al.</i> (92) (2018) Japón Infecciones en niños	48	0	0	23	11	ND
Plum <i>et al.</i> (93) (2018) EE.UU. Abscesos odontogénicos	42	ND	ND	35,7	33,3	2,4

Tabla I. Resistencia a penicilina, cefotaxima, eritromicina, clindamicina y tetraciclinas en estreptococos del grupo *Streptococcus anginosus* (Continuación)

Referencia (año de publicación) Localización geográfica Localización anatómica	N° de aislados	PEN ^a	CTX ^b	ERI ^{c, d}	CLI ^{d, e}	TET ^{d, f}
Heine <i>et al.</i> (94) (2019) Argentina Varias localizaciones	56	4,5 (I)	1,8 (I)	10,7	8,9	ND
Leszczinski <i>et al.</i> (95) (2019) Polonia <i>S. constellatus</i> Infecciones orofaciales	ND	ND	ND	ND	49	ND
Leszczinski <i>et al.</i> (95) (2019) Polonia <i>S. anginosus</i> Infecciones orofaciales	ND	ND	ND	ND	12	ND

^a PEN: penicilina, ^b CTX: cefotaxima, ^c ERI: eritromicina, ^d No sensibilidad, ^e CLI: clindamicina, ^f TET: tetraciclina, ^g ND: no determinada, ^h DOX: doxiciclina, ⁱ I: sensibilidad intermedia, ^j R: resistencia; ^k MIN: minociclina, ^l CRO: ceftriaxona, ^m AMX: amoxicilina, ⁿ AZI: azitromicina.

En 1990 ya se había detectado el gen *ermB* en 11 de 15 cepas resistentes a ERI en EGA (96). El fenotipo cMLS_B, codificado por el gen *ermB*, asociado o no al gen *mefA/E*, fue el más frecuente en 4 trabajos (80) (87) (94) (97), mientras que el iMLS_B codificado por *ermTR*, lo fue para otros dos (82) (90).

Las diferencias en la resistencia a ERI y CLI no fueron significativas entre las 3 especies en trabajos de tres continentes (80) (81) (88), mientras que en otros dos de España y Kuwait se observaron diferencias entre *S. intermedius* y las otras dos especies (69) (79). Curiosamente en el trabajo español *S. intermedius* presentó un mayor porcentaje de resistencia respecto de *S. constellatus* y *S. anginosus* y en el trabajo kuwaití ocurrió lo inverso.

En estreptococos, raramente se ha descrito la resistencia a lincosamidas disociada de la correspondiente a macrólidos y estreptograminas B (fenotipo L, genotipo *lnu* o fenotipo LS_A, genotipo *lsa*) (98). Gravey *et al.* describieron en 2013 un aislado de EGA con resistencia a lincosamidas (CIM de lincomicina=8 µg/mL) sin resistencia a ERI (fenotipo L). Se observó que era portador del gen *lnu(C)* que codifica una nucleotidiltransferasa que modifica solo a este grupo de antibióticos (99).

Rams *et al.* encontraron un 10% de resistencia a espiramicina para cada una de las especies *S. constellatus* y *S. intermedius* obtenidas de pacientes con periodontitis (100).

En 2020 Capitaine *et al.* aislaron una cepa de *S. constellatus* con un patrón de resistencia inusual a los macrólidos: altos niveles de resistencia a espiramicina (CIM≥256 µg/mL) y moderada resistencia a estreptograminas (≥64 µg/mL para dalfopristina, 8 µg/mL para quinupristina y 4 µg/mL para la combinación). La cepa curiosamente era sensible a macrólidos

(CIM de ERI=0,03 µg/mL), a cetólidos (CIM de telitromicina≤0,01µg/mL) y lincosamidas (CIM de CLI=0,06 µg/mL) (101).

No se encontraron EGA resistentes a quinupristina/dalfopristina en algunos trabajos (68) (87), mientras que Moet *et al.* solo describieron una cepa no sensible entre 100 ensayadas de *S. intermedius*. Otras 100 de *S. anginosus* y 100 de *S. constellatus* resultaron sensibles a esta combinación de estreptograminas (80).

Resistencia a oxazolidinonas

Varios trabajos no detectaron resistencia a linezolid (LZD) en EGA (77) (79) (87) (90) (94).

Chen *et al.*, en Taiwán, estudiaron el comportamiento de dos oxazolidinonas, LZD y tedizolid (TZD), frente a 75 EGA. En este estudio no se encontraron diferencias significativas entre las tres especies. Tomando el punto de corte de LZD del CLSI para estreptococos del grupo viridans (sensibilidad con CIM≤2 µg/mL) todos los aislados resultaron ser sensibles con CIM de TZD≤1µg/mL y CIM de LZD≤2 µg/mL. Los autores, sin embargo, informaron la presencia de resistencia, porque adoptaron un punto de corte demasiado exigente para ambos antibióticos (CIM≤0,25 µg/mL) (102).

Resistencia a altos niveles de aminoglucósidos

Bourgault *et al.*, en 1979, habían notado que los EGA eran más sensibles a gentamicina y netilmicina que a ampicacina y kanamicina (103); no obstante, no detectaron cepas con resistencia a altos niveles de aminoglucósidos.

En 1990, en Francia, se detectó resistencia a altos niveles de estreptomina y de kanamicina en EGA, mediada

por los genes *aadE* y *aph-3*, respectivamente (96). En España se informó un 2,8% de EGA con CIM de GEN ≥ 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$, todos pertenecientes a la especie *S. intermedius* (69). Sin embargo en otros países como Inglaterra (62), Argentina (66) (94), Holanda (63) (65), Portugal (87) y EE.UU. (68) no se encontraron EGA con altos niveles de resistencia a gentamicina ni a estreptomycin.

Resistencia a fluoroquinolonas

La ciprofloxacina (CIP) no es un antibiótico con gran actividad frente a los estreptococos, no obstante en algunos estudios se aislaron muy pocos EGA con sensibilidad disminuida a este antibiótico: 1,4% en Alemania en 2009 (83), 2% en los EE.UU. en 2014 (86) y 5% en Holanda en el año 2000 (70). Contrariamente, otros autores informaron entre un 20 y un 30% de resistencia en Holanda en 1996 (65), en España en 1999 (69) y en Austria en 2007 (82). En España la resistencia a CIP globalmente en 5 años fue de un 29,2%. Los autores notaron un aumento creciente a partir de 1991 que llegó a porcentajes extremadamente elevados en 1996 (18% en 1991-92 y 89,5% en 1996) (69).

En algunos casos se ensayó la sensibilidad a ofloxacina (OFL). En Japón en 2018 (91) y en los EE.UU. en 1997 (68) no se encontraron EGA resistentes. En cambio, en 1996 en Holanda (65) y en el mismo año en los EE.UU. (67), se informó un 0,2% y un 2% de resistencia a OFL, respectivamente.

En varios trabajos todos los EGA ensayados han sido sensibles a levofloxacina (LEV) (68) (70) (85) (90) (94), mientras que en otros, se encontraron unos pocos aislados resistentes o con sensibilidad intermedia (entre 0,5 y 4%) (74) (86) (87) (88).

Yamamoto *et al.* probaron *in vitro* varias fluoroquinolonas frente a 79 EGA aislados en Japón entre 1999 y 2002. La más activa fue sitafloxacina (CIM90=0,06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y rango=0,03-0,12 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Las CIM90 y los rangos de CIP, LEV y moxifloxacina fueron: 0,5; 1,0; 0,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 0,12 - 8,0; 0,12 - 4,0 y 0,06 - 0,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente (104).

En Holanda, 21 aislados de EGA ensayados en el año 2000 fueron sensibles a trovafloxacina, sparfloxacina y moxifloxacina (70).

Resistencia a tetraciclinas

La resistencia a TET ha sido variable: 15,6% antes de 1988 (en una recopilación de Gossling de datos de 13 estudios) (2), nula en la década de los 80 y principios de los 90 para otros autores (105) (106), del 37,1% en España en 1994 (64) y hasta un 51% en Polonia entre 1996 y 2012 (90). De los 40 EGA resistentes aislados en Polonia, 30 presentaron el gen *tetM*, 1 el *tetO*, 1 el *tetW*, y en los 8 restantes no pudo determinarse el marcador genético de la resistencia (90) (Tabla I).

Clermont y Horaud en 1990 identificaron los genes *tetM* y *tetO* en 14 y en 3 aislados de EGA entre 17 de 18 resistentes a TET, respectivamente. En 10 de las 14 cepas portadoras del gen *tetM* se identificó un elemento móvil similar a Tn916, un transposón conjugativo cromosómico de *Enterococcus faecalis* (96).

En 300 cepas de tres continentes en 2007 se observó un 24,7% de EGA resistentes a TET, sin diferencias significativas para las tres especies (80).

En 2015, se informó un 46,1% de resistencia a TET en Corea, con un mayor porcentaje de cepas no sensibles en *S. anginosus* (66,6%) que en *S. constellatus* (41,6%) y que en *S. intermedius* (40,0%) (88).

Limia *et al.* (69) en España, en un estudio de 5 años (1991-1996), encontraron más del 50% de resistencia a TET (50,3%) con diferencias relativamente escasas entre las tres especies del grupo (*S. anginosus* 48,9%, *S. constellatus* 36,5% y *S. intermedius* 51,9%) (69).

Tigeciclina, una gliciliciclina derivada de las tetraciclinas, es muy activa frente a los EGA. Ensayada frente a 300 aislados (100 de cada especie) todos fueron sensibles. La CIM90 fue de 0,06 $\mu\text{g}/\text{mL}$, con muy pocos aislados de *S. intermedius* que presentaron CIM un poco más elevadas (hasta 0,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$) (80).

Omadaciclina, un nuevo derivado de la TET, es una aminometiliciclina que puede utilizarse por vía oral o intravenosa. Con esta droga, se ensayaron *in vitro* 64 EGA, incluyendo 14 resistentes a TET. Todos ellos resultaron sensibles a omadaciclina con una CIM100 de 0,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (107).

Resistencia a cloranfenicol

En 10 trabajos revisados por Gossling en 1988 se informó que un solo EGA, de 320 ensayados, resultó ser resistente a cloranfenicol (CLO) (0,3%) (55).

Pocas veces se ha probado la sensibilidad a CLO en EGA después de 1988.

Horton *et al.* en 1992, en Inglaterra, informaron que el 92% de los 65 aislados estudiados eran inhibidos por 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ o menos de CLO (62).

Gómez-Garcés *et al.* (87) en 1994 en España encontraron algunos aislados con CIM de CLO de 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (64) y en 2015, en Portugal, se informó la presencia de un EGA con sensibilidad intermedia a CLO entre 212 estudiados.

Resistencia a inhibidores de la síntesis del folato, a rifampicina y a fosfomicina

Gómez-Garcés *et al.* (64) no encontraron EGA resistentes a TMP en 1994 en España (64). En ese mismo país, sin embargo, unos años después, Limia *et al.* (69) describieron porcentajes de resistencia a TMS algo superiores al 50% (50,7%). Los mismos autores informaron un 12,1% de resistencia a fosfomicina (FOS) y un 1,6% de resistencia a rifampicina (RIF).

Ni Tuohy y Washington en los EE.UU. en 1996-97 (68) ni Passquantonio *et al.* (85) en Italia, en 2012, encontraron cepas resistentes a RIF.

En pacientes trasplantados e infectados con EGA, su resistencia a FOS fue del 4,2% (82).

Resistencia a beta-lactámicos

La sensibilidad a penicilina (PEN) y cefalosporinas se ha mantenido estable y en bajos niveles en este grupo de estreptococos, desde la década del 70 hasta la actualidad y en los distintos países en que se ensayó (Tabla I).

Bourgault *et al.* (103) en 1979, informaron que 0,06 µg/mL de PEN inhibían al 83,3% de los EGA (entonces denominados *Streptococcus* MG y *Streptococcus anginosus-constellatus*). La AMP tuvo un comportamiento similar, no así la cefalotina y el cefamandol, que resultaron ser menos activos.

Gossling resumió en una tabla los resultados de 32 trabajos publicados hasta 1988, donde se describieron 12 aislados no sensibles a PEN (por determinación de la CIM) (2,0%), uno de los cuales era resistente (0,2%). La no sensibilidad a otros antibióticos beta-lactámicos fue de 35,7% para AMP, de 22,2% para penicilinas semisintéticas y 1,9% para cefalotina (2).

El informe anecdótico de una endocarditis en una paciente pediátrica estudiada en 1982, mostró que también los EGA aislados de infecciones graves podían tener sensibilidad disminuida a PEN. En este caso la CIM era de 1,25 µg/mL (108).

Bajos porcentajes de EGA no sensibles a PEN (0-15%) y a cefotaxima (CTX) (0-3%), con muy pocos aislados resistentes, pueden verse en otros trabajos listados en la Tabla I. En un estudio se encontró un 28,3% de EGA no sensibles a PEN (79) y en otro realizado en Turquía, se informó que 9/16 aislados de EGA no eran sensibles a PEN, aunque con una CIM₉₀ de 0,5 µg/mL (109).

En España, en un trabajo de 5 años (1991-1996), se informaron muy pocos aislados con sensibilidad disminuida a PEN (6,2%) y diferencias leves respecto de AMP (porcentajes algo mayores de resistencia), cefazolina y CTX (porcentajes ligeramente menores de resistencia). Un 14,3% de los EGA no eran sensibles a cefuroxima (69).

Mokaddas *et al.* encontraron discrepancias entre los métodos de Etest y dilución en agar para la determinación de la sensibilidad a la penicilina (PEN) solo para *S. intermedius* (sensibilidad de 82,9% por Etest y 72,1% por dilución en agar). La sensibilidad a PEN para *S. anginosus* y *S. constellatus* fue de 67,5% y 73,2%, respectivamente por ambos métodos. Las CIM por dilución en agar no superaron los 0,8 µg/mL para ninguna de las 3 especies (79).

Todos los aislados fueron sensibles a meropenem y/o a imipenem en varios estudios (68) (69) (70) (73) (81) (94), excepto para Mokaddas *et al.* (79) que informaron lo mismo para las especies *S. anginosus* y *S.*

intermedius, pero no para *S. constellatus* (3,1% con CIM de imipenem >0,5 µg/mL). Pasquantonio *et al.* (85) en Italia encontraron un 10% de resistencia a imipenem con CIM de hasta 4 µg/mL.

Fujita *et al.* (110) entre 2008 y 2015, en Japón, describieron 14 cepas de EGA provenientes de pacientes con neumonía aspirativa. Encontraron entre ellas, algunas que presentaban sensibilidad disminuida a ceftriaxona (CRO) (rango de CIM ≤0,06-8 µg/mL), a cefmetazol (rango de CIM 0,5-32 µg/mL) y a AMP (rango de CIM ≤0,06-1 µg/mL).

En un trabajo se demostró que el efecto posantibiótico de la PEN era dependiente de cada cepa (111).

Es posible que en algún caso pueda haber cierta disociación entre la sensibilidad a PEN y a cefalosporinas de tercera generación en EGA. Rose *et al.* (112) relataron un caso de endocarditis mixta en un varón de 26 años, drogadicto endovenoso, en el que se aisló *S. anginosus* resistente a CRO (CIM=6 µg/mL) pero sensible a PEN (CIM=0,032 µg/mL) en muestras de hemocultivos (112). Para explicar este efecto se debió haber estudiado la unión diferencial de la PEN y la CRO a diferentes PBP e incluso otros factores de compensación que pudieran haber operado ante las modificaciones ocurridas en esas proteínas.

Se informó un 35,4% de resistencia a amoxicilina (AMX) con CIM₈ µg/mL en EGA obtenidos de la zona subgingival de pacientes con periodontitis. A pesar de su resistencia intrínseca al MZL, la resistencia a la AMX disminuyó a 30,6% cuando se la asoció con este otro antibiótico (86).

Moet *et al.* (80) informaron un 6%, 2% y 12% de aislados no sensibles a PEN en *S. anginosus*, *S. constellatus* y *S. intermedius* respectivamente, con algunas cepas de estas dos últimas especies con CIM ≥16 µg/mL. Otros trabajos tampoco encontraron diferencias significativas en la sensibilidad a PEN y CTX entre las tres especies (88). A pesar de que algunos trabajos informaron lo contrario, las diferencias halladas fueron lo suficientemente pequeñas como para que no se consideraran clínicamente relevantes. La identificación precisa a nivel de especie, en definitiva, no es de ayuda para predecir la sensibilidad a estos antibióticos, por lo que no resulta importante en la selección inicial de la terapia antibiótica (73).

En un paciente estudiado en Marruecos se informó la presencia de un aislado de *S. anginosus* identificado por API 20 Strep (bioMérieux, Marcy l'Étoile, Francia), con resistencia a más de 256 µg/mL de CTX, resistencia a altos niveles de aminoglucósidos, resistencia a macrólidos por mecanismo cMLS_B y sensibilidad disminuida a PEN. Lamentablemente no se informó si la identificación del microorganismo y estas resistencias de altísimo nivel fueron confirmadas por algún centro de referencia (113).

La nueva cefalosporina, ceftarolina, resultó efectiva *in vitro* sobre 385 EGA con CIM≤0,125 µL (114).

Resistencia a glucopéptidos, lipopéptidos y antibióticos relacionados

Los EGA generalmente son sensibles a vancomicina (VAN) y/o teicoplanina (TEI), con CIM \leq 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (64) (68) (69) (76) (79) (82) (84) (87) (94) (95).

Se han aislado muy pocas cepas con sensibilidad disminuida a glucopéptidos.

Mokkadas *et al.* (78) en 2007 informaron la presencia de un aislado de *S. intermedius* con una CIM de VAN de 1,6 $\mu\text{g}/\text{mL}$, considerado como resistente por dichos autores.

Hoogkamp-Korstanje y Roelofs-Willems (70) en Holanda publicaron en el año 2000 un trabajo en el que incluyeron 21 EGA de los cuales 10% resultaron no ser sensibles a VAN (rango de sensibilidades 0,25-16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y CIM90=1 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

En 2014 se describió el hallazgo de una cepa de *S. anginosus* (SA1) resistente a VAN, aislada de una muestra de orina. Se determinó que era portadora del mecanismo VanG. El marcador genético *vanG1* presentaba homología con el encontrado en *E. faecalis* y con uno de dos aislamientos de *S. agalactiae* (115).

Los EGA responden al crecimiento en *biofilms* polimicrobianos a través de la inducción de genes involucrados en la biogénesis de la pared celular. Ese engrosamiento de la pared podría determinar un incremento en la tolerancia de estas bacterias a la acción de la VAN (116).

Daptomicina (DAP), un lipopéptido con actividad especialmente sobre gram positivos, mostró buena actividad *in vitro* sobre 9 EGA asociados con endocarditis (CIM entre 0,125 y 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) (117).

Un caso a destacar es el de una bacteriemia de brecha seguida de *shock* séptico por *S. anginosus* en un varón de 47 años que había recibido 6 mg/kg/día de DAP durante tres semanas por una osteomielitis previa por *S. aureus* resistente a metilicina. Esa cepa de *S. anginosus* era resistente a DAP (CIM=4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) y sensible a PEN, CTX, CRO, LEV, VAN, ERI, CLI y TET (118).

El genoma de esta cepa J4206 contenía múltiples elementos genéticos móviles que incluían la isla cromosómica SanCl, similar a un bacteriófago. La resistencia a DAP ocurre por alteraciones en la membrana citoplasmática y en la pared celular. Se observó que el genoma de J4206 presentaba un grupo de genes del polisacárido capsular que tenían que ver con el metabolismo y transporte de colina, que podrían neutralizar las cargas en la superficie bacteriana y desestabilizar así la unión de la DAP. Otros genes únicos de J4206 son los que codifican sortasas y proteínas *LPXTG-target* involucradas en modificaciones de la pared. El genoma de J4206 es cercano desde el punto de vista filogenético al de la cepa SA1 resistente a VAN (115); sin embargo, estos genomas difieren en la cardiolipina sintetasa, histidina quinasa *yycG*, genes de modificación del ácido

teicoico y otros involucrados en modificaciones de la superficie bacteriana. Las paredes celulares de J4206 y SA1 son más gruesas que las de la cepa J4211 sensible a VAN y DAP (119).

Resistencia a otras drogas

Simvastatina es una droga utilizada para disminuir los niveles séricos de colesterol en pacientes hiperlipidémicos. Los EGA y otros EGV presentaron CIM menores que los niveles séricos alcanzados con tratamientos habituales de esa droga (7,8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para *S. anginosus*). Simvastatina, de esta manera, tendría la capacidad de actuar potencialmente como agente anti-placa en la prevención de caries dentales (120).

Conclusiones

Entre los factores de virulencia de los EGA se han descrito enzimas como la hialuronidasa y la condroitín sulfatasa, que facilitarían a la bacteria diseminarse a través de los tejidos, y las nucleasas (DNasas y RNasas), que le permitirían evadir los mecanismos inmunitarios del hospedador. También se han detectado exoenzimas superantigénicas homólogas a las de *S. pyogenes* en algunas pocas cepas. Es destacable el rol de las hemolisinas como el de la estreptolisina S y el de la intermedilisina, específica de *S. intermedius*, que contribuyen al daño celular y al escape de los fagocitos.

La PEN y las cefalosporinas de tercera generación, a pesar de algunos aislados con CIM $>$ 0,125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ e incluso $>$ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ siguen siendo opciones terapéuticas frente a infecciones graves por EGA. Los EGA presentan bajos porcentajes de no sensibilidad a los beta-lactámicos (PEN: 0-15% y CTX: 0-3%) con muy pocas excepciones y muy pocos aislados resistentes. En cambio, se han informado porcentajes elevados de resistencia a macrólidos, CLI y TET (en algunos casos hasta más de 50%). La resistencia a fluoroquinolonas es variable y quizás dependiente de su mayor o menor utilización, pero han sido muy bajos los porcentajes de resistencia a LEV. La resistencia a otros antibióticos se dio en forma esporádica. Es destacable el aislamiento de unas pocas cepas con sensibilidad disminuida a VAN, una de ellas, portadora del gen *van G*.

Fuentes de financiación

Este trabajo no requirió de un financiamiento específico.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Bioq. Elena María BERARDINELLI
 Correo electrónico: eleberardinelli@hotmail.com

Referencias bibliográficas

- Berardinelli E, Lopardo H. Estreptococos del grupo *Streptococcus anginosus*. Parte I. Taxonomía, características microbiológicas e identificación. Acta Bioquím Clín Latinoam 2020; 54 (4): 421-36.
- Gossling J. Occurrence and pathogenicity of the *Streptococcus milleri* group. Rev Infect Dis 1988 Mar-Apr; 10 (2): 257-85.
- Sitkiewicz I. How to become a killer, or is it all accidental? Virulence strategies in oral streptococci. Mol Oral Microbiol 2018 Feb; 33 (1): 1-12.
- Ahmed NA, Petersen FC, Scheie AA. Al-2/LuxS is involved in increased biofilm formation by *Streptococcus intermedius* in the presence of antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 2009 Oct; 53 (10): 4258-63.
- Ahmed NAAM, Petersen F, Scheie AA. Al-2 quorum sensing affects antibiotic susceptibility in *Streptococcus anginosus*. J Antimicrob Chemother 2007; 60 (1): 49-53.
- Shinzato T, Saito A. A mechanism of pathogenicity of *Streptococcus milleri* group in pulmonary infection: synergy with an anaerobe. J Med Microbiol 1994; 40: 118-23.
- Asam D, Spellerberg B. Molecular pathogenicity of *Streptococcus anginosus*. Mol Oral Microbiol 2014 Aug; 29 (4): 145-55.
- Jenkinson HF, Lala HC, Shepherd MG. Coaggregation of *Streptococcus sanguis* and other streptococci with *Candida albicans*. Infect Immun 1990 May; 58 (5): 1429-36.
- Young KA, Allaker RP, Hardie JM, Whiley RA. Interactions between *Eikenella corrodens* and 'Streptococcus milleri-group' organisms: possible mechanisms of pathogenicity in mixed infections. Antonie van Leeuwenhoek 1996 May; 69 (4): 371-3.
- Klein TA, Pazos M, Surette MG, Vollmer W, Whitney JC. Molecular basis for immunity protein recognition of a type VII secretion system exported antibacterial toxin. J Mol Biol 2018 Oct 19; 430 (21): 4344-58.
- Willcox MD, Knox KW. Surface-associated properties of *Streptococcus milleri* group strains and their potential relation to pathogenesis. J Med Microbiol 1990 Apr; 31 (4): 259-70.
- Willcox MD, Loo CY, Harty DW, Knox KW. Fibronectin binding by *Streptococcus milleri* group strains and partial characterisation of the fibronectin receptor of *Streptococcus anginosus* F4. Microb Pathol 1995 Sep; 19 (3): 129-37.
- Kodama Y, Ishikawa T, Shimoyama Y, Sasaki D, Kimura S, Sasaki M. The fibronectin-binding protein homologue Fbp62 of *Streptococcus anginosus* is a potent virulence factor. Microbiol Immunol 2018 Oct; 62 (10): 624-34.
- Jado I, Fenoll A, Casal J, Pérez A. Identification of the *psaA* gene, coding for pneumococcal surface adhesin A, in viridans group streptococci other than *Streptococcus pneumoniae*. Clin Diagn Lab Immunol 2001 Sep; 8 (5): 895-8.
- Jenkinson HF. Cell surface protein receptors in oral streptococci. FEMS Microbiol Lett 1994 Aug 15; 121 (2): 133-40.
- Frandsen EV, Pedrazzoli V, Kilian M. Ecology of viridans streptococci in the oral cavity and pharynx. Oral Microbiol Immunol 1991 Jun; 6 (3): 129-33.
- Kilian M, Holmgren K. Ecology and nature of immunoglobulin A1 protease-producing streptococci in the human oral cavity and pharynx. Infect Immun 1981; 31: 868-73.
- Pearce C, Bowden GH, Evans M, Fitzsimmons SP, Johnson J, Sheridan MJ, et al. Identification of pioneer viridans streptococci in the oral cavity of human neonates. J Med Microbiol 1995 Jan; 42 (1): 67-72.
- Eifuku H, Yakushiji T, Mizuno J, Kudo N, Inoue M. Cellular coaggregation of oral *Streptococcus milleri* with actinomyces. Infect Immun 1990 Jan; 58 (1): 163-8.
- Yamaguchi T, Taketoshi M, Eifuku-Koreeda H, Yakushiji T, Inoue M. Haemagglutinating activities of oral strains of *Streptococcus milleri* group. Microbios 1993; 75 (305): 249-59.
- Eifuku-Koreeda H, Yakushiji T, Kitada K, Inoue M. Adherence of oral "Streptococcus milleri" cells to surfaces in broth cultures. Infect Immun 1991 Nov; 59 (11): 4103-9.
- Yamaguchi T, Matsumoto M, Sugimoto Y, Soutome S, Oho T. Gene cloning and characterization of *Streptococcus intermedius* fimbriae involved in saliva-mediated aggregation. Res Microbiol 2009 Dec; 160 (10): 809-16.
- Wanahita A, Goldsmith EA, Musher DM, Clarridge JE 3rd, Rubio J, Krishnan B, et al. Interaction between human polymorphonuclear leukocytes and *Streptococcus milleri* group bacteria. J Infect Dis 2002; 185: 85-90.
- Clarridge JE, Attorri S, Musher DM, Hebert J, Dunbar S. *S. intermedius*, *S. constellatus*, and *S. anginosus* ("Streptococcus milleri group") are not equally associated with abscess. Clin Infect Dis 2001 May 15; 32 (10): 1511-5.
- Takahashi Y, Yoshida A, Nagata E, Hoshino T, Oho T, Awano S, et al. *Streptococcus anginosus* l-cysteine desulfhydrase gene expression is associated with abscess formation in BALB/c mice. Mol Oral Microbiol 2011 Jun; 26 (3): 221-7.
- Yoshida A, Yoshimura M, Ohara N, Yoshimura S, Nagashima S, Takehara T, et al. Hydrogen sulfide production from cysteine and homocysteine by periodontal and oral bacteria. J Periodontol 2009; 80: 1845-1.
- Unsworth PF. Hyaluronidase production in *Streptococcus milleri* in relation to infection. J Clin Pathol 1989 May; 42 (5): 506-10.

28. Whiley RA, Fraser H, Hardie JM, Beighton D. Phenotypic differentiation of *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* strains within the "Streptococcus milleri group". J Clin Microbiol 1990 Jul; 28 (7): 1497-501.
29. Jacobs JA, Stobberingh EE. Hydrolytic enzymes of *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* and *Streptococcus intermedius* in relation to infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995 Sep; 14 (9): 818-20.
30. Homer KA, Denbow L, Whiley RA, Beighton D. Chondroitin sulfate depolymerase and hyaluronidase activities of viridans streptococci determined by a sensitive spectrophotometric assay. J Clin Microbiol 1993 Jun; 31 (6): 1648-51.
31. Takao A. Cloning and expression of hyaluronate lyase genes of *Streptococcus intermedius* and *Streptococcus constellatus* subsp. *constellatus*. FEMS Microbiol Lett 2003 Feb 14; 219: 143-50.
32. Sasaki M, Ohara-Nemoto Y, Tajika S, Kobayashi M, Yamaura C, Kimura S. Antigenic characterisation of a novel *Streptococcus anginosus* antigen that induces nitric oxide synthesis by murine peritoneal exudate cells. J Med Microbiol 2001 Nov; 50 (11): 952-8.
33. Toyoda K, Kusano K, Saito A. Pathogenicity of the *Streptococcus milleri* group in pulmonary infections: effect on phagocytic killing by human polymorphonuclear neutrophils. Kansenshogaku Zasshi 1995 Mar; 69: 308-15.
34. Kanamori S, Shinzato T, Saito A, Kusano N. The role of the capsule of the Streptococcus milleri group in its pathogenicity. J Infect Chemother 2004; 10 (2): 105-9.
35. Tsunashima H, Miyake K, Motono M, Iijima S. Organization of the capsule biosynthesis gene locus of the oral streptococcus *Streptococcus anginosus*. J Biosci Bioeng 2012 Mar; 113 (3): 271-8.
36. Nagamune H, Ohnishi C, Katsuura A, Fushitani K, Whiley RA, Tsuji A, et al. Intermedilysin, a novel cytotoxin specific for human cells secreted by *Streptococcus intermedius* UNS46 isolated from a human liver abscess. Infect Immun 1996; 64: 3093-100.
37. Macey MG, Whiley RA, Miller L, Nagamune H. Effect on polymorphonuclear cell function of a human-specific cytotoxin, intermedilysin, expressed by *Streptococcus intermedius*. Infect Immun 2001; 69: 6102-9.
38. Sukeno A, Nagamune H, Whiley RA, Jafar SI, Aduse-Opoku J, Ohkura K, et al. Intermedilysin is essential for the invasion of hepatoma HepG2 cells by *Streptococcus intermedius*. Microbiol Immunol 2005; 49: 681-94.
39. Nagamune H, Whiley RA, Goto T, Inai Y, Maeda T, Hardie JM, et al. Distribution of the intermedilysin gene among the anginosus group streptococci and correlation between intermedilysin production and deep-seated infection with *Streptococcus intermedius*. J Clin Microbiol 2000 Jan; 38 (1): 220-6.
40. Nagamune H, Ohkura K, Sukeno A, Cowan G, Mitchell TJ, Ito W, et al. The human-specific action of intermedilysin, a homolog of streptolysin O, is dictated by domain 4 of the protein. Microbiol Immunol 2004; 48: 677-92.
41. Giddings KS, Zhao J, Sims PJ, Tweten RK. Human CD59 is a receptor for the cholesterol-dependent cytolysin intermedilysin. Nat Struct Mol Biol 2004; 11: 1173-8.
42. Tomoyasu T, Tabata A, Hiroshima R, Imaki H, Masuda S, Whiley RA, et al. Role of catabolite control protein A in the regulation of intermedilysin production by *Streptococcus intermedius*. Infect Immun 2010 Sep; 78 (9): 4012-21.
43. Tomoyasu T, Tabata A, Imaki H, Tsuruno K, Miyazaki A, Sonomoto K, et al. Role of *Streptococcus intermedius* DnaK chaperone system in stress tolerance and pathogenicity. Cell Stress Chaperones 2012 Jan; 17 (1): 41-55.
44. Tomoyasu T, Matoba M, Takao A, Tabata A, Whiley RA, Maeda N, et al. Rapid screening method for detecting highly pathogenic *Streptococcus intermedius* strains carrying a mutation in the *lacR* gene. FEMS Microbiol Lett 2018 Feb 1; 365 (3).
45. Beighton D, Whiley RA. Sialidase activity of the "Streptococcus milleri group" and other viridans group streptococci. J Clin Microbiol 1990 Jun; 28 (6): 1431-3.
46. Takao A, Nagamune H, Maeda N. Sialidase of *Streptococcus intermedius*: a putative virulence factor modifying sugar chains. Microbiol Immunol 2010; 54: 584-95.
47. Bauer R, Mauerer S, Spellerberg B. Regulation of the β -hemolysin gene cluster of *Streptococcus anginosus* by CcpA. Sci Rep 2018 Jun 13; 8 (1): 9028.
48. Tabata A, Yamada T, Ohtani H, Ohkura K, Tomoyasu T, Nagamune H. β -hemolytic *Streptococcus anginosus* subsp. *anginosus* causes streptolysin S-dependent cytotoxicity to human cell culture lines *in vitro*. J Oral Microbiol 2019 May 8; 11 (1): 1609839.
49. Chang YC, Lo HH. Identification, clinical aspects, susceptibility pattern, and molecular epidemiology of beta-haemolytic group G *Streptococcus anginosus* group isolates from central Taiwan. Diagn Microbiol Infect Dis 2013 Jul; 76 (3): 262-5.
50. Babbar A, Kumar VN, Bergmann R, Barrantes I, Pieper DH, Itzek A, et al. Members of a new subgroup of *Streptococcus anginosus* harbor virulence related genes previously observed in *Streptococcus pyogenes*. Int J Med Microbiol 2017 Apr; 307 (3): 174-81.
51. Kitada K, Inoue M, Kitano M. Experimental endocarditis induction and platelet aggregation by *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* and *Streptococcus intermedius*. FEMS Immunol Med Microbiol 1997 Sep; 19 (1): 25-32.
52. Allen BL, Katz B, Höök M. *Streptococcus anginosus* adheres to vascular endothelium basement membrane and purified extracellular matrix proteins. Microb Pathol 2002 Apr; 32 (4): 191-204.
53. Bauer R, Neffgen N, Grepfels A, Furtitsch M, Mauerer S, Barbaqadze S, et al. Heterogeneity of *Streptococcus anginosus* β -hemolysis in relation to CRISPR/Cas. Mol Oral Microbiol 2020 Apr; 35 (2): 56-65.

54. Kaiser JC, Verschoor CP, Surette MG, Bowdish DM. Host cytokine responses distinguish invasive from airway isolates of the *Streptococcus milleri*/anginosus group. *BMC Infect Dis* 2014 Sep 11; 14: 498.
55. Issa E, Salloum T, Tokajian S. From normal flora to brain abscesses: a review of *Streptococcus intermedius*. *Front Microbiol* 2020 May 7; 11: 826.
56. Rams TE, Feik D, Mortensen JE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Antibiotic susceptibility of periodontal *Streptococcus constellatus* and *Streptococcus intermedius* clinical isolates. *J Periodontol* 2014 Dec; 85 (12): 1792-8.
57. Hatoff DE. Perineal Crohn's disease complicated by pyogenic liver abscess during metronidazole therapy. *Gastroenterology* 1983 Jul; 85 (1): 194-5.
58. Sonnevile R, Ruimy R, Benzonana N, Riffaud L, Carcin A, Tadié JM, et al. An update on bacterial brain abscess in immunocompetent patients. *Clin Microbiol Infect* 2017 Sep; 23 (9): 614-20.
59. Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob Agents Chemother* 1991 Jul; 35 (7): 1267-72.
60. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis* 2002 Feb 15; 34 (4): 482-92.
61. Richter SS, Heilmann KP, Dohrn CL, Beekmann SE, Riahi F, Garcia-de-Lomas J, et al. Increasing telithromycin resistance among *Streptococcus pyogenes* in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2008 Mar; 61 (3): 603-11.
62. Horton WA, Drucker DB, Jacob AE, Hillier VF. Susceptibility of sixty-five non-oral clinical isolates of the *Streptococcus milleri* group to seven antimicrobial agents. *Microbios* 1992; 71 (287): 125-34.
63. Jacobs JA, Pietersen HG, Stobberingh EE, Soeters PB. Bacteremia involving the "Streptococcus milleri" group: analysis of 19 cases. *Clin Infect Dis* 1994 Oct; 19 (4): 704-13.
64. Gómez-Garcés JL, Alós JI, Cogollos R. Bacteriologic characteristics and antimicrobial susceptibility of 70 clinically significant isolates of *Streptococcus milleri* group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994 Jun; 19 (2): 69-73.
65. Jacobs JA, Stobberingh EE. In-vitro antimicrobial susceptibility of the "Streptococcus milleri" group (*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* and *Streptococcus intermedius*). *J Antimicrob Chemother* 1996 Feb; 37 (2): 371-5.
66. Bantar C, Fernández Canigia L, Relloso S, Lanza A, Bianchini H, Smayevsky J. Species belonging to the "Streptococcus milleri" group: antimicrobial susceptibility and comparative prevalence in significant clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1996 Aug; 34 (8): 2020-2.
67. Doern GV, Ferraro MJ, Brueggemann AB, Ruoff KL. Emergence of high rates of antimicrobial resistance among viridans group streptococci in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 Apr; 40 (4): 891-4.
68. Tuohy M, Washington JA. Antimicrobial susceptibility of viridans group streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997 Dec; 29 (4): 277-80.
69. Limia A, M L Jiménez ML, Alarcón T, López-Brea M. Five-year analysis of antimicrobial susceptibility of the *Streptococcus milleri* group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999 Jun; 18 (6): 440-4.
70. Hoogkamp-Korstanje JA, Roelofs-Willemsse J. Comparative *in vitro* activity of moxifloxacin against gram-positive clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2000 Jan; 45 (1): 31-9.
71. Lopardo H, Vidal P, Bottero D, Moviglia AM, Gobet LM. Is the diffusion method appropriate to determine the susceptibility to penicillin of viridans group streptococci? Resumen T-287. Third European Congress of Chemotherapy, Madrid, 7-10 de mayo de 2000. *Rev Esp Quimioter* 2000; 13 (Supl. 2): 104.
72. Kerawala M, Ambler JE, Lee PY, Drabu YJ. In vitro activity of gemifloxacin (SB-265805) compared to eleven other antimicrobial agents against streptococcal isolates, excluding *Streptococcus pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001 Apr; 20 (4): 271-5.
73. Tracy M, Wanahita A, Shuhatovich Y, Goldsmith EA, Clarridge JE 3rd, Musher DM. Antibiotic susceptibilities of genetically characterized *Streptococcus milleri* group strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 May; 45 (5): 1511-4.
74. Yamamoto N, Kubota T, Tohyama M, Kanamori S, Shinzato T, Higa F, et al. Trends in antimicrobial susceptibility of the "Streptococcus milleri" group. *J Infect Chemother* 2002 Jun; 8 (2): 134-7.
75. Belko J, Goldmann DA, Macone A, Zaidi AKM. Clinically significant infections with organisms of the *Streptococcus milleri* group. *Pediatr Infect Dis J* 2002 Aug; 21 (8): 715-23.
76. Fujiyoshi T, Yoshida M, Udaka T, Tanabe T, Makishima K. [Clinical relevance of the *Streptococcus milleri* group in head and neck infections]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2002 Jan; 105(1): 14-21 (en japonés).
77. Weightman NC, Barnham MRD, Dove M. *Streptococcus milleri* group bacteraemia in North Yorkshire, England (1989-2000). *Indian J Med Res* 2004 May; 119 Suppl: 164-7.
78. Caro G, Riedel I, García P. Caracterización clínica y microbiológica de las infecciones causadas por *Streptococcus* grupo *anginosus*. *Rev Chil Infect* 2004; 21 (3): 254-60.
79. Mokaddas EM, Salako NO, Philip L, Rotimi VO. Discrepancy in antimicrobial susceptibility test results obtained for oral streptococci with the Etest and agar dilution. *J Clin Microbiol* 2007 Jul; 45 (7): 2162-5.
80. Moet GJ, Dowzicky MJ, Jones RN. Tigecycline (GAR-936) activity against *Streptococcus gallolyticus* (bovis) and viridans group streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007 Mar; 57 (3): 333-6.
81. Artiles Campelo F, Horcajada Herrera I, Alamo Antúnez I, Cãnas Pedrosa A, Lafarga Capuz B. Fenotipos

- y mecanismos genéticos de resistencia a macrólidos y lincosamidas en estreptococos del grupo viridans. Rev Esp Quimioter 2007 Sep; 20 (3): 317-22.
82. Stelzmueller I, Berger N, Wiesmayr S, Eller M, Tabarelli W, Fille M, *et al.* Group milleri streptococci: significant pathogens in solid organ recipients. Transpl Int 2007 Jan; 20 (1): 51-6.
 83. Asmah N, Eberspächer B, Regnath T, Arvand M. Prevalence of erythromycin and clindamycin resistance among clinical isolates of the *Streptococcus anginosus* group in Germany. J Med Microbiol 2009 Feb; 58 (Pt 2): 222-7.
 84. Grinwis ME, Sibley CD, Parkins MD, Eshaghurshan CS, Rabin HR, Surette MG. Macrolide and clindamycin resistance in "Streptococcus milleri" group isolates from the airways of cystic fibrosis patients. Antimicrob Agents Chemother 2010 Jul; 54 (7): 2823-9.
 85. Pasquantonio G, Condò S, Cerroni L, Bikiqu L, Nicoletti M, Prenna M, *et al.* Antibacterial activity of various antibiotics against oral streptococci isolated in the oral cavity. Int J Immunopathol Pharmacol 2012 Jul-Sep; 25 (3): 805-9.
 86. Rams TE, Feik D, Mortensen JE, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Antibiotic susceptibility of periodontal *Streptococcus constellatus* and *Streptococcus intermedius* clinical isolates. J Periodontol 2014 Dec; 85 (12): 1792-8.
 87. Arinto-Garcia R, Pinho MD, Carriço JA, Melo-Cristino J, Ramirez M. Comparing matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry and phenotypic and molecular methods for identification of species within the *Streptococcus anginosus* group. J Clin Microbiol 2015 Nov; 53 (11): 3580-8.
 88. Chun S, Huh HJ, Lee NY. Species-specific difference in antimicrobial susceptibility among viridans group streptococci. Ann Lab Med 2015 Mar; 35 (2): 205-11.
 89. Halperin T, Levine H, Korenman Z, Burstein S, Amber R, Sela T, *et al.* Molecular characterization and antibiotic resistance of group G streptococci in Israel: comparison of invasive, non-invasive and carriage isolates. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016 Oct; 35 (10): 1649-54.
 90. Obszańska K, Kern-Zdanowicz I, Kozińska A, Machura K, Stefaniuk E, Hryniewicz W, *et al.* *Streptococcus anginosus* (milleri) group strains isolated in Poland (1996-2012) and their antibiotic resistance patterns. Pol J Microbiol 2016; 65: 33-41.
 91. Fazili T, Riddell S, Kiska D, Endy T, Giurgea L, Sharnogoe C, *et al.* *Streptococcus anginosus* group bacterial infections. Am J Med Sci 2017 Sep; 354 (3): 257-6.
 92. Furuichi M, Horikoshi Y. Sites of infection associated with *Streptococcus anginosus* group among children. J Infect Chemother 2018 Feb; 24 (2): 99-102.
 93. Plum AW, Mortelliti AJ, Walsh RE. Microbial flora and antibiotic resistance in odontogenic abscesses in Upstate New York. Ear Nose Throat J 2018 Jan-Feb; 97 (1-2): E27-31.
 94. Heine AC, García S, Barberis C, Vay C, Mollerach M, Bonofiglio L, *et al.* Identificación y sensibilidad a los antimicrobianos de aislados de estreptococos del grupo viridans provenientes de pacientes internados en un hospital universitario de la ciudad de Buenos Aires. Rev Argent Microbiol 2019 Jan-Mar; 51 (1): 26-31.
 95. Leszczynski P, Sokol-Leszczynska B, Mlynarczyk A, Sawicka-Grzelak A, Mlynarczyk G. An analysis of resistance patterns of oral streptococci obtained from orofacial infections against beta-lactams, clindamycin and vancomycin over 2014-2018. Oral Health Prev Dent 2019; 17 (6): 585-9.
 96. Clermont D, Horaud T. Identification of chromosomal antibiotic resistance genes in *Streptococcus anginosus* ("S. milleri"). Antimicrob Agents Chemother 1990 Sep; 34 (9): 1685-90.
 97. Jacobs JA, van Baar GJ, London NHHJ, Tjhie JHT, Schouls LM, Stobberingh EE. Prevalence of macrolide resistance genes in clinical isolates of the *Streptococcus anginosus* ("S. milleri") group. Antimicrob Agents Chemother 2001 Aug; 45 (8): 2375-7.
 98. Hawkins PA, Law CS, Metcalf BJ, Chochua S, Jackson DM, Westblade LF, *et al.* Cross-resistance to lincosamides, streptogramins A and pleuromutilins in *Streptococcus agalactiae* isolates from the USA. J Antimicrob Chemother 2017 Jul 1; 72 (7): 1886-92.
 99. Gravey F, Galopin S, Grall N, Auzou M, Andremont A, Leclercq R, *et al.* Lincosamide resistance mediated by *Inu(C)* (L phenotype) in a *Streptococcus anginosus* clinical isolate. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 2464-7.
 100. Rams TE, Dujardin S, Sautter JD, Degener JE, van Winkelhoff AJ. Spiramycin resistance in human periodontitis microbiota. Anaerobe 2011 Aug; 17 (4): 201-5.
 101. Capitaine A, Woerther PL, Auzou M, Chachaty E, Guérin F, Giard JC, *et al.* Paradoxical high-level spiramycin resistance and erythromycin susceptibility due to 23S rRNA mutation in *Streptococcus constellatus*. Microb Drug Resist 2020 Jul; 26 (7): 727-31.
 102. Chen K-H, Huang Y-T, Liao C-H, Sheng W-H, Hsueh P-R. *In vitro* activities of tedizolid and linezolid against gram-positive cocci associated with acute bacterial skin and skin structure infections and pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 2015 Oct; 59 (10): 6262-5.
 103. Bourgault AM, Wilson WR, Washington JA. Antimicrobial susceptibilities of species of viridans streptococci. J Infect Dis 1979; 140: 316-21.
 104. Yamamoto N, Fujita J, Shinzato T, Higa F, Tateyama M, Tohyama M. *In vitro* activity of sitafloxacin compared with several fluoroquinolones against *Streptococcus anginosus* and *Streptococcus constellatus*. Int J Antimicrob Agents 2006 Feb; 27 (2): 171-6.
 105. Ruoff KL. *Streptococcus anginosus* ("Streptococcus milleri"): the unrecognized pathogen. Clin Microbiol Rev 1988; 1:102-8.
 106. Piscitelli SC, Shwed J, Schreckenberger P, Danziger LH. *Streptococcus milleri* group: renewed interest in an elusive pathogen. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11: 491-8.
 107. Huband MD, Pfaller MA, Shortridge D, Flamm RK. Surveillance of omadacycline activity tested against

- clinical isolates from the United States and Europe: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programme, 2017. *J Glob Antimicrob Resist* 2019 Dec; 19: 56-63.
108. Levin RM, Pulliam L, Mondry C, Levy D, Hadley WK, Grossman M. Penicillin-resistant *Streptococcus constellatus* as a cause of endocarditis. *Am J Dis Child* 1982 Jan; 136 (1): 42-5.
 109. Süzük S, Kaşkatepe B, Çetin M. Antimicrobial susceptibility against penicillin, ampicillin and vancomycin of viridans group streptococcus in oral microbiota of patients at risk of infective endocarditis. *Infez Med* 2016; 24: 190-3.
 110. Fujita K, Takata I, Sugiyama H, Suematsu H, Yamagishi Y, Mikamo H. Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of the anaerobic bacteria which can cause aspiration pneumonia. *Anaerobe* 2019 Jun; 57: 86-9.
 111. Do Amaral MM, Benchetrit LC. Postantibiotic effect of penicillin on *Streptococcus anginosus*. *Zentralbl Bakteriol* 1996 Mar; 283 (3): 332-9.
 112. Rose L, Chasanov W, Fraimow H. Tricuspid valve endocarditis partly due to a penicillin susceptible, ceftriaxone-resistant *Streptococcus anginosus* isolate. *Am J Ther* 2017 Jul/Aug; 24 (4): e501-3.
 113. Rachidi M, Lamrani A, Ihibane F, Tassi N, Soraa N. Méningite à *Streptococcus anginosus* présentant une résistance de haut niveau aux céphalosporines de 3e génération. *Med Mal Infect* 2017 Jun; 47 (4): 290-2.
 114. Sader HS, Rhomberg PR, Castanheira M, Farrell DJ, Flamm RK, Mendes RE, *et al.* Ceftaroline activity tested against viridans group streptococci from US hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016 Mar; 84 (3): 232-5.
 115. Srinivasan V, Metcalf BJ, Knipe KM, Ouattara M, McGee L, Shewmaker PL, *et al.* *vanG* element insertions within a conserved chromosomal site conferring vancomycin resistance to *Streptococcus agalactiae* and *Streptococcus anginosus*. *mBio* 2014; 5: e01386-14.
 116. Tavernier S, Sass A, De Bruyne M, Baeke F, De Rycke R, Crabbé A. Decreased susceptibility of *Streptococcus anginosus* to vancomycin in a multispecies biofilm is due to increased thickness of the cell wall. *J Antimicrob Chemother* 2018 Sep 1; 73 (9): 2323-30.
 117. Piper KE, Steckelberg JM, Patel R. *In vitro* activity of daptomycin against clinical isolates of gram-positive bacteria. *J Infect Chemother* 2005 Aug; 11 (4): 207-9.
 118. Palacio F, Lewis JS II, Sadkowski L, Echevarria K, Jorgensen JH. Breakthrough bacteremia and septic shock due to *Streptococcus anginosus* resistant to daptomycin in a patient receiving daptomycin therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2011 Jul; 55 (7): 3639-40.
 119. Rahman M, Nguyen SV, McCullor KA, King CJ, Jorgensen JH, McShan WM. Comparative genome analysis of the daptomycin-resistant *Streptococcus anginosus* strain J4206 associated with breakthrough bacteremia. *Genome Biol Evol* 2016 Dec 31; 8 (11): 3446-59.
 120. Whitaker EJ, Alshammari A. Bacteriostatic effect of simvastatin on selected oral streptococci in vitro. *Contemp Clin Dent* 2017 Jan-Mar; 8 (1): 59-63.

Recibido: 26 de agosto de 2020

Aceptado: 5 de octubre de 2020