

Estreptococos del grupo *Streptococcus anginosus*

Parte IIIa. Epidemiología e infecciones de cabeza y cuello

► Elena María Berardinelli^{1a,b*}, María Teresa Rosanova^{2b}, Horacio Ángel Lopardo^{3b,c}

¹ Bioquímica, Especialista en Microbiología Clínica.

² Médica Pediatra, Especialista en Infectología, Doctora en Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

³ Doctor en Ciencias Bioquímicas, Especialista en Microbiología Clínica.

^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

Los estreptococos del grupo *Streptococcus anginosus* (EGA) son colonizantes habituales de las mucosas orofaríngea, intestinal y genitourinaria, pero, cada vez más frecuentemente, son reconocidos como patógenos humanos. En esta parte IIIa se describen la epidemiología de las infecciones por EGA y las características de las localizadas en cabeza y cuello. Es ampliamente conocida su capacidad de formar abscesos; en particular en la zona de cabeza y cuello se destacan los abscesos odontogénicos, los periorbitales y los cerebrales. También producen sinusitis, infecciones oculares, abscesos epidurales, síndrome de Lemierre, empiemas subdurales y colecciones en piel y tejidos blandos y huesos del cráneo. Su rol en la faringitis es controvertido aunque algunas de las subespecies podrían estar involucradas en ese tipo de infecciones. También se postula su potencial cancerígeno dada su asociación con carcinomas orofaríngeos, gástricos o esofágicos.

Palabras clave: *Streptococcus anginosus*; *Streptococcus constellatus*; *Streptococcus intermedius*; *Streptococcus milleri*; Infecciones de cabeza y cuello

Streptococcus anginosus group.

Part IIIa. Epidemiology and head and neck infections

Abstract

Streptococcus anginosus group (SAG) organisms are common colonizers of the oropharyngeal, intestinal, and genitourinary mucosa, but are increasingly recognized as human pathogens. This part IIIa describes the epidemiology of SAG infections and the characteristics of those located in the head and neck. Its ability to form abscesses is widely known, particularly, in the head and neck area; odontogenic, periorbital and brain abscesses stand out. They also cause sinusitis, eye infections, epidural abscesses, Lemierre's syndrome, subdural empyemas, and collections in the skin and soft tissues and bones of the skull. Its role in pharyngitis is controversial, although some of the subspecies could be involved in such infections. Its carcinogenic potential is also postulated given its association with oropharyngeal, gastric or esophageal carcinomas.

Keywords: *Streptococcus anginosus*; *Streptococcus constellatus*; *Streptococcus intermedius*; *Streptococcus milleri*; Head and neck infections

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)

Estreptococos do grupo Streptococcus anginosus.
Parte IIIa. Epidemiologia e infecções de cabeça e pescoço

Resumo

Os estreptococos do grupo *Streptococcus anginosus* (EGA) são colonizadores comuns da mucosa orofaríngea, intestinal e genit urinária, mas são cada vez mais frequentemente reconhecidos como patógenos humanos. Esta parte IIIa descreve a epidemiologia das infecções por EGA e as características daquelas localizadas na cabeça e no pescoço. Sua capacidade de formar abscessos é amplamente conhecida, principalmente, na região da cabeça e pescoço, destacando-se os abscessos odontogênicos, os periorbitais e os cerebrais. Eles também causam sinusite, infecções oculares, abscessos epidurais, síndrome de Lemierre, empiemas subdurais e coleções em pele e tecidos moles, e ossos do crânio. Seu papel na faringite é controverso, embora algumas das subespécies possam estar envolvidas em tais infecções. Seu potencial carcinogênico também é postulado pela associação com carcinomas orofaríngeos, gástricos ou esofágicos.

Palavras-chave: *Streptococcus anginosus*; *Streptococcus constellatus*; *Streptococcus intermedius*; *Streptococcus milleri*; *Infecções de cabeça e pescoço*

Introducción

Los estreptococos del grupo *Streptococcus anginosus* (EGA), también llamados “*Streptococcus milleri*”, fueron reconocidos como patógenos humanos al promediar la década de 1970 y a partir de entonces se comenzaron a difundir sus características patogénicas, especialmente su tendencia a formar colecciones purulentas en diversos tejidos y, en particular, en órganos sólidos.

En la primera parte de esta actualización se analizaron los aspectos taxonómicos y los métodos de cultivo e identificación de los EGA (1). En la segunda parte, se describieron sus factores de virulencia y sus patrones de sensibilidad a los antibióticos (2). El objetivo de esta tercera parte fue describir la importancia clínica de estos microorganismos. Por su extensión debió ser dividida en IIIa y IIIb. En IIIa se abordan los aspectos epidemiológicos de las infecciones por EGA, su asociación con algunos tipos de cánceres y se recopila la experiencia clínica con las infecciones localizadas en cabeza y cuello. La parte IIIb consiste en la descripción de las infecciones por EGA en otras localizaciones. Para ello, se ha realizado una búsqueda selectiva en *Medline* y *SciELO* utilizando las palabras claves *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus milleri*, e *infections*, sin límite de idioma ni de edades.

Hábitat

Los EGA son comensales habituales de la orofaringe, del tracto urogenital y forman parte de la microbiota gastrointestinal en un 15 a un 30% de los seres humanos sanos (1) (2) (3).

Si bien parecen ser colonizantes y patógenos exclusivos de los seres humanos, hay al menos un caso descrito en la literatura de una infección cutánea en un perro (pioderma) por *S. constellatus*, posiblemente originada por contacto humano (4) y una neumonía fatal por *S. anginosus* en un orangután cautivo (5). Coincidentemente, en 1982 se aislaron EGA (“*Streptococcus milleri*”) a partir de placas dentales de macacos también enjaulados (6).

Epidemiología de las infecciones por estreptococos del grupo *S. anginosus*

Los EGA se caracterizan por producir colecciones purulentas de diverso tipo, que incluyen infecciones de piel y tejidos blandos, abscesos de órganos sólidos, empiemas, etc., ya sea solos o como parte de aislamientos polimicrobianos (1).

Si bien suelen encontrarse formando parte de infecciones mixtas, frecuentemente asociados a bacterias anaerobias, en varios estudios se encontró que entre el 24 y el 61% de las infecciones por EGA eran monomicrobianas (2) (7) (8) (9) (10). Es importante este hecho para evaluar la existencia de alguna colección purulenta cuando se aislen estos microorganismos a partir de hemocultivos (posible absceso cerebral, pulmonar, hepático, etc.) o de líquido cefalorraquídeo (LCR) (posible absceso cerebral o empiema subdural).

En un estudio con base poblacional se estimó que la incidencia anual de aislamientos de EGA asociados a infecciones en Calgary, Canadá, era de 8,65/100 000 habitantes, más del doble de la correspondiente a *Streptococcus pyogenes*, casi dos tercios más que la de *Streptococcus agalactiae* y casi tres

cuartos más que la de *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (grupos G + C). Los pacientes más afectados eran los mayores de 55 años. Los miembros de este grupo eran responsables de tantas infecciones invasivas piógenas como el resto de los estreptococos tomados en conjunto (11).

Los EGA representaron el 17% de los estreptococos beta-hemolíticos distintos de los de los grupos A y B en un estudio poblacional realizado en Atlanta y San Francisco en los EE.UU. Se los aisló principalmente en pacientes jóvenes con infecciones intraabdominales, a diferencia de *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, que fue obtenido especialmente de infecciones de piel y tejidos blandos en pacientes añosos (12).

Las localizaciones más frecuentes de las infecciones por EGA en series que incluyeron distintos tipos de pacientes en varias áreas geográficas y en años diferentes fueron bacteriemias sin foco (3-17%) (10) (11) (13) (14), endocarditis (0-25%) (2) (10) (13) (14), infecciones de piel y tejidos blandos (15-72%) (10) (11) (13) (14), osteoarticulares (2-9%) (10) (11) (13), infecciones del tracto respiratorio inferior (1-24%), (2) (10) (11) (13) (14), infecciones del sistema nervioso central (SNC) (4-13%) (2) (10) (11) (13), infecciones del tracto respiratorio superior (1-6%) (10) (11), infecciones intraabdominales (6-44%) (2) (10) (11) (13) (14), infecciones urinarias (1-29%) (10) (11) (13) (14) y abscesos odontogénicos (2-9%) (2) (10).

Patología subyacente

Más de la mitad de las infecciones por EGA (56%-77% en distintas series) se dieron en pacientes con enfermedades subyacentes. En uno de los estudios, la mayor parte eran enfermedades malignas (14). Sin embargo, este trabajo está sesgado por no incluir colecciones pulmonares ni del sistema nervioso central. Para Molina *et al.*, la mayoría de las condiciones subyacentes eran postraumáticas o posquirúrgicas, presencia de dispositivos, enfermedades cardiovasculares, etc. (10).

En otro estudio de 332 casos de pacientes adultos las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes (25%) e hipertensión arterial (31%), mientras que la inmunodepresión estaba presente en el 22% de los casos (13). Igualmente, la mayoría de los trabajos presentan el sesgo de selección de pacientes, ya sea por gravedad de los cuadros o por tendencias de determinados centros a atender cierto tipo de patologías.

Mortalidad

La mortalidad es variable según los distintos autores (3 al 29%) (10) (13) (15). Estos valores seguramente están sesgados por la gravedad de los cuadros clínicos, las condiciones predisponentes y los avances en diagnóstico y tratamiento ocurridos en los últimos veinte años.

Infecciones en pediatría

En pacientes pediátricos la incidencia de infecciones por este germen es menor que en adultos (1-2/100 000 en Canadá) (11). Para Furuichi *et al.* las edades oscilaron entre 3 y 10 años y predominaron las infecciones de piel y tejidos blandos (35%) sobre las infecciones gastrointestinales (21%), de cabeza y cuello (19%) o del tracto genitourinario (21%). De estas últimas, el 73% fueron balanopostitis. Solo un 2% afectó el sistema nervioso central (SNC) (16).

En una serie de pacientes exclusivamente pediátricos se informó también una alta frecuencia de infecciones de piel y tejidos blandos (58%) y en menor medida, sinusitis y otomastoiditis (17%), infecciones intraabdominales (14%) y abscesos cerebrales (9%) (17).

En un estudio de tres años realizado en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" de la Ciudad de Buenos Aires se observó la capacidad de los EGA de producir abscesos de órganos sólidos también en niños. Es llamativa la ausencia de casos en niños menores de dos años (rango de edades 2-18 años, mediana 9 años) (8). Coincidentemente, en un estudio de 7 años realizado en Nueva York no se observaron casos en menores de un año (17).

Hernández *et al.* describieron 11 casos de los cuales 4 fueron abscesos cerebrales, 3 hepáticos, un absceso vulvar, uno pulmonar, otro intraabdominal y un empiema subdural. Ocho pacientes presentaban condiciones predisponentes (8).

Faden describió abscesos por *S. intermedius* en 48 niños, la mayoría de éstos monomicrobianos (n=35). Ninguno de estos casos ocurrió en pacientes inmunodeprimidos. Diez casos resultaron de complicaciones de sinusitis (5 abscesos intracraneales y 4 periorbitales). Otros diez casos presentaban compromiso del cuello y del tórax superior. Se destacan también un absceso pulmonar, otro hepático y 7 casos de apendicitis perforada que culminaron en peritonitis temprana o en abscesos intraabdominales (17).

Participación de las distintas especies de estreptococos del grupo *S. anginosus* en infecciones de diferente localización

Es importante aclarar que en muchos de los trabajos en los que se han analizado tendencias de una u otra especie para producir infecciones en distintas localizaciones se utilizaron métodos no idóneos para la identificación de estas bacterias (18).

En pediatría, Faden y Mohmand estudiaron 37 casos debidos a *S. constellatus*. A diferencia de *S. intermedius*, esta especie estuvo asociada con apendicitis perforada en 30 casos (81,1%), en 15 de los cuales se formaron abscesos. Siete infecciones fueron monomicrobianas, y ninguna fue bacteriémica (19). Para Siegman Igra la especie *S. anginosus* aparecía más frecuentemente que las otras

dos en todos los materiales clínicos. Debe notarse que en esta serie no se registraron colecciones del sistema nervioso central, del hígado, ni abscesos pulmonares y que la identificación fue realizada por un método poco confiable (Vitek 2 bioMérieux, Durham, NC, EE.UU.) (14).

En otro estudio que incluyó a 263 adultos con infecciones significativas por EGA, en el que la identificación se realizó también con Vitek 2, se observó que *S. anginosus* y *S. constellatus* produjeron mayormente infecciones no purulentas, a diferencia de *S. intermedius* (15). Las infecciones purulentas fueron colecciones intraabdominales (abscesos o peritonitis) (43,1%), abscesos de piel y tejidos blandos (28,1%), empiemas o abscesos pulmonares (20%) y abscesos intracraneales (9,4%) y las no purulentas fueron principalmente bacteriemias sin endocarditis (68%). Tanto casi dos tercios de unas como de otras fueron polimicrobianas (15).

S. anginosus frecuentemente se aísla de muestras urogenitales o gastrointestinales y menos de colecciones purulentas (9) (20).

S. constellatus se obtiene a menudo de muestras respiratorias como empiemas por complicaciones de neumonías adquiridas en la comunidad y *S. intermedius* de abscesos hepáticos y cerebrales (21) (22) (23).

Estas tendencias deberán ser corroboradas mediante la aplicación de los nuevos métodos de identificación a nivel de especie como MALDI-TOF MS o secuenciación de genes específicos (18).

Estreptococos del grupo *S. anginosus* y cáncer

El cáncer es una enfermedad multifactorial que comprende diferentes entidades clínicas de naturaleza muy diversa. Varios son factores de riesgo para la carcinogénesis oral: etilismo, exposición al tabaco, componentes de la dieta, predisposición genética, condiciones ambientales o laborales, nivel socioeconómico, condiciones higiénicas y, también, infecciones virales (HPV) o bacterianas. En este último caso se ha planteado la discusión acerca de si la asociación de una determinada especie bacteriana con algún tipo de cáncer es un evento casual, si la presencia de la bacteria obedece a los cambios producidos por el cáncer o si, por el contrario, es la bacteria la que por sus metabolitos u otro mecanismo es quien crea las condiciones para que se desarrolle el cáncer.

Las infecciones periodontales han sido asociadas a cáncer de cabeza y cuello.

El rol de los EGA podría estar relacionado con tres factores:

- 1) Se ha observado que *S. anginosus* podría estar asociado a la carcinogénesis orofaríngea por su producción de acetaldehído, a partir del etanol, en la cavidad oral. El acetaldehído es una reconocida sustancia carcinogénica, ya que causa mutaciones pun-

tuales en las células epiteliales y forma compuestos (aductos) con el ADN que inhiben a las enzimas reparadoras de los ácidos nucleicos (24) (25).

- 2) *S. anginosus* induce la síntesis de óxido nítrico y de citoquinas inflamatorias en modelos murinos, lo que posiciona a esta especie bacteriana como potencial generadora de cánceres (26).
- 3) La generación de radicales libres de oxígeno inducida por inflamación crónica ha sido descrita en lesiones preneoplásicas y en tejidos cancerosos. Estos radicales producen daños en el ADN de las células humanas que generan la acumulación de 8-hidroxi-desoxiguanidina (8-OHdG). En un estudio se midieron los niveles de 8-OHdG y de EGA en pacientes con periodontitis y se encontró que los niveles de ese compuesto eran superiores en pacientes portadores de EGA que en aquellos negativos para EGA. Además, tanto los niveles de 8-OHdG como la presencia de EGA disminuyeron con el tratamiento de la periodontitis (27).
- 4) *S. anginosus* podría estar involucrado en la generación de cánceres orales por impedir la inmunidad antitumoral por un mecanismo mediado por las células T (25).

La presencia de *S. anginosus*, *Prevotella melaninogenica* y *Fusobacterium naviforme* en la cavidad oral es considerada, por algunos autores, como un factor de riesgo para contraer carcinoma orofaríngeo (28).

García Robayo *et al.* encontraron una asociación significativa entre *S. anginosus* y HPV/HPV16 en pacientes con carcinoma orofaríngeo de células escamosas (29). El virus del papiloma humano (HPV) está directamente asociado con el carcinoma orofaríngeo. En principio, este virus produce alteraciones en el metabolismo que van desde una proliferación descontrolada hasta la muerte celular. El HPV es un agente necesario pero no suficiente para producir el cáncer, ya que necesita de otros factores como pueden ser el alcoholismo, el consumo de tabaco y la presencia de bacterias, como *S. anginosus*, que crean las condiciones propicias (30).

Otros estudios también asociaron la presencia de EGA con cáncer de cabeza y cuello (31).

Se observó que *S. anginosus* aparece más frecuentemente en la saliva de individuos con lesiones orales premalignas y como tal podría considerarse como un marcador no invasivo para el diagnóstico de carcinoma orofaríngeo (32). También se ha detectado en tejidos tumorales de carcinomas orales de células escamosas y en tejidos no tumorales adyacentes (28) (33) (34) (35).

Tateda *et al.* analizaron 217 muestras de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello y todas ellas fueron positivas por PCR específica para *S. anginosus*. Ninguno de los 53 cultivos orofaríngeos resultó positivo para *S. anginosus*, tanto de individuos sanos como de zonas no afectadas por cáncer en pacientes con neoplasias.

Este hecho sugiere que esta especie estaría implicada en la carcinogénesis de células escamosas de cabeza y cuello (36).

Se determinó que la presencia de la especie *S. anginosus* en la saliva de voluntarios sanos aumentaba con la edad, mientras que los porcentajes de *S. constellatus* y de *S. intermedius* no cambiaban en forma significativa. Este aumento de *S. anginosus* con la edad debe tenerse en cuenta dada su asociación con cánceres orofaríngeos y gastroesofágicos (37).

Varios autores encontraron una asociación entre EGA y cáncer gástrico o esofágico (33) (38) (39) (40). La frecuencia de fragmentos de ADN de EGA obtenidos de tejido canceroso de esófago fue superior a la correspondiente a tejido proveniente de cánceres orales de distinto tipo. Todo esto sugiere que los EGA podrían estar implicados especialmente en la generación del cáncer de esófago (33).

El cáncer también puede ser la causa de una sobreinfección por EGA (41). En otras localizaciones el tumor parece ser también una puerta de entrada para que los EGA invadan tejidos más profundos y no que su presencia sea una condición predisponente para que se genere el cáncer.

Dos trabajos señalaron que los EGA no estarían asociados a cánceres orales, poniendo un interrogante en este punto (42) (43).

Infecciones de cabeza y cuello

Entre las infecciones producidas por EGA se destacan las de cabeza y cuello. En Japón, en el año 2002, se obtuvieron 275 EGA de diferentes sitios anatómicos. Cuarenta y cuatro correspondían a infecciones de cabeza y cuello de 42 pacientes, 23 con infección primaria y 19 con infección secundaria inducida por tratamientos contra el cáncer. Los EGA fueron los únicos microorganismos aislados en 13 de los casos (56,5%) de infecciones primarias y en 5 (26,3%) de los de infecciones secundarias (44).

Faringitis

En un estudio de estreptococos del grupo C aislados de faringitis, Fox *et al.* encontraron que los EGA del grupo C se aislaban en porcentajes iguales en los pacientes con faringitis que en los controles sanos (45). En este estudio, realizado en estudiantes (promedio de edad 20,8 años), se observó que los síntomas de pacientes con EGA eran menos sugestivos de faringitis que los que manifestaban tener los portadores de *S. pyogenes* y *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. Además, los recuentos de colonias resultaron menores para EGA que para las otras dos especies. Ambos datos se consideraron como evidencias de que los EGA no eran agentes causales de faringitis sino miembros de la microbiota orofaríngea habitual del

hombre (46). Resultados diferentes se observaron en un trabajo realizado por el mismo grupo, cuatro años después: 8% *vs.* 1% de aislamiento de EGA en pacientes con faringitis y en los controles sanos, respectivamente (47).

Una subespecie beta-hemolítica de EGA (*Streptococcus constellatus* subsp. *pharyngis*) fue descrita como capaz de producir faringitis. Muy pocas cepas se han aislado hasta el momento como para poder certificarlo (48). Un estudio con numerosos errores conceptuales, sin incluir un grupo control, concluyó que los estreptococos beta-hemolíticos de los grupos C y F, dentro de los EGA, estaban implicados en el 6,2% de las faringitis en Irak (49).

Se requerirán estudios controlados para poder sacar conclusiones definitivas del rol de los EGA en faringitis.

Abscesos periamigdalinos

Se calcula que la incidencia anual de abscesos periamigdalinos en los EE.UU. es de 30 cada 100 000 habitantes (50).

Los abscesos periamigdalinos comúnmente se consideran complicaciones de amigdalitis agudas, pero puede que ese no sea siempre el caso. Se investigaron 117 pacientes con ese tipo de abscesos y se observó que los EGA eran las bacterias aerobias más frecuentemente aisladas (n=20) (51).

Los EGA se asocian a casos de recaídas. En estos casos, las muestras son frecuentemente mixtas (52). En un estudio de 17 años en un solo centro se estudiaron 990 abscesos periamigdalinos de los cuales 156 eran recurrentes. Éstos se daban principalmente en adolescentes y adultos jóvenes. Si bien la mayor parte se debieron a *Fusobacterium necrophorum* (31%), los EGA produjeron el 24% de los casos (50).

Recientemente se publicó un caso de un adulto previamente sano que comenzó con faringitis por *S. constellatus* y se complicó con un absceso periamigdalino, seguido de sepsis con compromiso mediastinal, abscesos en cuello y formación de fístulas. Finalmente pudo superar el cuadro con un tratamiento antibiótico prolongado (53).

Infecciones odontogénicas

Los EGA han sido descritos como asociados a caries e infecciones periodontales, abscesos odontogénicos, infecciones endodónticas y periapicales (2) (10) (54) (55) (56). Normalmente son infecciones localizadas pero, a veces, se diseminan y pueden generar complicaciones como celulitis orbitaria o sinusitis y, otras más graves, como osteomielitis, meningitis, mediastinitis, fascitis necrotizantes, abscesos cerebrales y septicemias.

S. intermedius y *S. constellatus* están implicados en la formación de la placa dental en la superficie de los dientes y en el desarrollo de infecciones periodontales, formando parte de los complejos llamados amarillo y naranja según la clasificación de Socransky (Tabla I).

Tabla 1. Clasificación de los complejos bacterianos orales según su capacidad de producción de infecciones odontogénicas

Complejo ^a	Descripción	Microorganismos involucrados
Rojo	Bacterias fuertemente asociadas a periodontitis y gingivitis	Anaerobios
Naranja	Colonizadores secundarios	Anaerobios + <i>S. constellatus</i>
Amarillo	Bacterias con capacidad de coagregar entre sí	Estreptococos orales (entre ellos los del grupo <i>S. anginosus</i>)
Verde	Colonizadores primarios	Bacilos gram negativos anaerobios facultativos exigentes
Púrpura	Colonizadores primarios	<i>Actinomyces</i> , <i>Veillonella</i>

^a Los colores indican la capacidad potencial de los diferentes patógenos para generar infecciones odontogénicas más o menos severas (del rojo al púrpura respectivamente).

Esos colores reflejan la correlación de complejos microbianos con los diferentes grados de severidad de las enfermedades periodontales y su evolución. Los microorganismos que se destacan en las patologías periodontales son, principalmente, los que conforman los complejos rojo y naranja (57).

Los abscesos premaxilares sin erosión del hueso son complicaciones que pueden darse en niños que padecen de una sinusitis maxilar (58).

En adultos pueden producirse complicaciones óseas a partir de infecciones odontogénicas (59) (60).

Las caries dentales y otras infecciones orales o cervicales pueden ser puerta de entrada de microorganismos colonizantes de la mucosa oral que luego, al ganar tejidos más profundos o, incluso el torrente circulatorio, podrían conducir a infecciones severas a distancia: osteomielitis vertebral mixta, absceso del psoas (61) o abscesos hepáticos (62) (63).

La mediastinitis es una complicación infecciosa grave con alta morbimortalidad (64). Varios casos de mediastinitis necrotizante por EGA se debieron a la complicaciones de extracciones dentarias (65), tratamiento de caries (66), celulitis cervical (67) o a condiciones predisponentes como tuberculosis (68) o trasplante (69).

Roberts *et al.* relataron tres casos de infecciones del espacio profundo del cuello pretraqueal por EGA en ausencia de traumas o lesiones congénitas, con diseminación mediastinal y con buena evolución después de un drenaje quirúrgico y un tratamiento con antibióticos por vía endovenosa (70).

Botin *et al.*, a su vez, describieron 83 casos de infecciones profundas del cuello. Los pacientes eran mayores de 16 años y se observó un ligero predominio del sexo masculino (55%). Las condiciones predisponentes más frecuentes fueron la diabetes y la hepatitis crónica. Las infecciones comprometían el espacio submandibular, el espacio parafaríngeo o el retrofaríngeo. La mayoría de estas infecciones eran de causa dental.

Las bacterias más frecuentemente aisladas fueron *Peptostreptococcus* spp. (34,8%) y EGA (26%) (71).

Síndrome de Lemierre

El síndrome de Lemierre, descrito por primera vez por André Lemierre en 1936 es una infección faríngea u odontogénica complicada con bacteriemia y tromboflebitis séptica de la vena yugular interna. Este síndrome está típicamente asociado con *Fusobacterium necrophorum* como agente etiológico, aunque se han relatado casos producidos por otras bacterias y, entre ellos, unos pocos debidos a EGA. En la era preantibiótica, este síndrome tenía una alta tasa de mortalidad (32-90%) y se asociaba a endocarditis en más del 10% de los casos. Actualmente la mortalidad todavía puede llegar hasta un 17% (72).

De los casos asociados a EGA descritos en la literatura se desprende que pueden ocurrir en adultos de todas las edades, en individuos previamente normales de ambos sexos y que por lo general se originan a partir de enfermedades periodontales. Se complican frecuentemente con abscesos de cuello o pulmonares, requieren de tratamiento prolongado y curan generalmente sin secuelas. Hay casos, sin embargo, que pueden tener una mala evolución e incluso llegar a la muerte. Los casos relatados adolecen de una buena descripción de los métodos de identificación bacteriana, por lo que es imposible conocer la verdadera tendencia de alguna de las tres especies del grupo para producir este síndrome.

De los quince casos de síndrome de Lemierre asociados a estreptococos del grupo *S. anginosus* (EGA) relatados en la literatura, todos eran adultos, con excepción de un adolescente de 13 años (40) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85). Once casos fueron bacteriémicos y en el único caso fatal se produjo una diseminación hacia pulmón, hígado, pericardio, miocardio, riñón e incluso hacia las articulaciones (81). Como causas predisponentes más frecuen-

tes se pueden citar las enfermedades periodontales o las maniobras dentales (73) (78) (79) (83) (84), los abscesos parafaríngeos (76) (81) (83) y las sinusitis previas (75) (80). Como complicaciones importantes son destacables los abscesos pulmonares y el tromboembolismo pulmonar (74) (77) (81) (84) (85).

Uno de estos casos estuvo asociado a un carcinoma de esófago (40). Se describió recientemente otro caso raro asociado a abscesos epidural y retrofaríngeo, comentado más adelante entre las infecciones del sistema nervioso central (76).

Sinusitis y otitis media

La otitis media y la sinusitis combinadas representan un volumen importante de consultas pediátricas ambulatorias. Si bien la gran mayoría de estas infecciones son leves, un pequeño grupo de ellas pueden estar asociadas con complicaciones graves, como infecciones intracraneales, osteomielitis, infecciones intraorbitarias o mastoiditis.

En niños, los EGA raramente son agentes de otitis media aguda, pero son responsables de hasta un 40% de las sinusitis y en más de la mitad de los casos derivan en severas complicaciones intracraneales. En algunos trabajos los problemas de identificación, incluso a nivel de grupo, no permitieron evaluar con certeza la participación de los EGA. Germiller *et al.* informaron un 16,3% de sinusitis por "Streptococcus milleri" pero no realizaron su identificación a nivel de especie y un 10,2% de las bacterias aisladas fueron mencionadas globalmente como estreptococos alfa-hemolíticos o como estreptococos del grupo viridans (86).

En 1984 se publicó una serie de 5 casos de sinusitis complicada severa. Cuatro de ellos habían sido causados por EGA. Tres de los pacientes eran adolescentes y el restante un adulto. Las complicaciones fueron empiema subdural en tres casos, en uno de ellos con extensión extradural y celulitis periorbitaria en otro (87).

Mc Neil *et al.* estudiaron 95 casos de pacientes pediátricos con cultivos positivos para EGA en otitis media o sinusitis acompañadas de tumores edematosos de Pott (15,8%), abscesos orbitarios (20%), mastoiditis (13,6%), abscesos epidurales (32%), empiemas subdurales (17,9%), abscesos del parénquima cerebral (5,6%) o de compromiso dural diagnosticado por imágenes. El 75,8% eran niños previamente sanos. La mitad de los casos fueron polimicrobianos y en su mayor parte fueron causados por *S. intermedius* (80%) identificados por espectrometría de masa. Todos los pacientes fueron sometidos a intervención quirúrgica, se detectó bacteriemia en 11 (16,1%) y el 8,4% experimentó déficits neurológicos persistentes (88).

Varios autores relataron casos de sinusitis complicadas con abscesos intracraneales y periorbitales (17) (89) (90) (91) (92) (93) (94).

En dos revisiones de sinusitis los EGA fueron los patógenos más frecuentes y, además, fueron los que produjeron complicaciones más severas, los que requirieron más cirugías y los que condujeron a más déficits neurológicos (95) (96).

De 129 casos pediátricos de etmoiditis aguda, 48 (37,2%) se complicaron con abscesos subperiósticos. En el 23,5% se aislaron EGA. En todos los casos de niños mayores de 9 años se aisló *S. intermedius*, identificado por espectrometría de masa (97). Los EGA son más frecuentes en las complicaciones de las sinusitis que en las de otitis media (88). No obstante, Kuczkowski y Mikaszewski relataron dos casos de otitis por EGA complicadas con mastoiditis, meningitis, absceso cerebeloso, absceso perisinusal y tromboflebitis del seno sigmoideo (98).

Yakut *et al.* publicaron el caso de un absceso cerebeloso secundario a una mastoiditis en un niño inmunocompetente de 10 años. Del absceso se aisló *S. intermedius*, identificado por espectrometría de masa (99).

Infecciones oculares

Queratitis

La queratitis infecciosa es una lesión grave de la córnea que puede llevar a su perforación, cicatrización y pérdida de la visión. Sus causas son variadas: trauma, uso de lentes de contacto, cirugía ocular o incluso infección generalizada. La etiología es diversa: virus, hongos y varias especies bacterianas. La queratitis por EGA es infrecuente y generalmente se presenta como secundaria a canaliculitis, traumatismos o lesiones predisponentes de la córnea (100) (101) (102).

Al ser la córnea un tejido avascular, para el tratamiento se requieren en general antibióticos tópicos, ya que los sistémicos no resultan de utilidad.

Abscesos orbitarios y celulitis periorbitarias

Los abscesos orbitarios y las celulitis periorbitarias son infecciones severas que pueden complicarse produciendo meningitis, trombosis del seno cavernoso, empiema subdural, abscesos cerebrales o ceguera. Frecuentemente se producen a consecuencia de complicaciones de sinusitis (94) (103) (104).

En una serie de niños con celulitis orbitaria el agente etiológico más aislado fue *Staphylococcus aureus* (n=19), pero los EGA fueron los segundos en frecuencia (n=8) (105).

Infecciones del sistema nervioso central (SNC)

Dentro del SNC, los EGA producen abscesos cerebrales, muchas veces acompañados de otros microorganismos, especialmente anaerobios. También pueden ser agentes etiológicos de abscesos epidurales o empiemas subdurales y, menos frecuentemente, de meningitis.

Meningitis por estreptococos del grupo S. anginosus

Los EGA son agentes poco frecuentes de meningitis y generalmente ésta se acompaña de abscesos cerebrales. Representan alrededor del 10% de los casos de meningitis no neumocócicas (106). Pueden ser postraumáticas (107) o producirse en pacientes sin condiciones predisponentes (108) (109).

En algunos casos el desenlace puede ser fatal (108).

Se han registrado meningitis producidas por las tres diferentes especies de EGA (110).

Abscesos cerebrales

Los EGA son los microorganismos más frecuentes en los abscesos cerebrales, a veces como único germen (22% de los casos) o como parte de microbiota mixta (19%) (111). Sin embargo, en una larga serie de 332 casos de infecciones por EGA en adultos se observaron solo 8 casos con localización en el SNC (13).

Los abscesos cerebrales se originan espontáneamente por causa de algunos factores de riesgo: cardiopatías congénitas, endocarditis, inmunodepresión, uso de drogas intravenosas o presencia de algún foco contiguo (periodontitis, sinusitis, otitis media) (112).

Estos microorganismos pueden acceder al sistema nervioso central por contigüidad, por trauma o por cirugía, a través de los nervios periféricos o por vía hematogena como en el caso de una paciente con un absceso cerebral por EGA + *Fusobacterium nucleatum*, que presentaba una malformación arteriovenosa pulmonar (113).

Por contigüidad pueden provenir de focos cercanos (sinusitis, otitis media, etc.) y pueden darse tanto en niños como adolescentes, adultos jóvenes o mayores e incluso en individuos previamente sanos (114) (115) (116) (117).

En las distintas series se observó un predominio de personas del sexo masculino y de mediana edad. Son más frecuentes los abscesos de etiología simple (77%) y los localizados en la zona frontal (32%) o parietal (17%), de acuerdo con un reciente estudio realizado en el Reino Unido (112). Según estos autores, es mucho más frecuente la especie *S. intermedius* que las otras dos en los abscesos cerebrales.

Se han descrito también casos de abscesos múltiples incluso complicados con ventriculitis, meningitis y empiemas. Los EGA también pueden causar complicaciones como hipotiroidismo, tromboflebitis del SNC, arteritis intracraneal, inflamación y trombosis del seno cavernoso, etc. (111) (118) (119).

En el Reino Unido se realizó una revisión retrospectiva en la que se incluyeron 95 pacientes menores de 18 años de edad con infección supurativa intracraneal focal. Los factores predisponentes más comunes fueron sinusitis entre los pacientes de 10 a 15 años y meningitis en niños menores de un año. Poco menos de la mitad de los aislados fueron *Streptococcus* spp. y, entre ellos, los EGA fueron los más frecuentes (n= 25) (120).

En China se analizaron retrospectivamente datos de 60 pacientes con abscesos cerebrales. Observaron que las mujeres y los mayores de 40 años tenían más probabilidades de sufrir un absceso cerebral. Más del 75% tenían abscesos únicos y presentaban una variedad de factores predisponentes y comorbilidades (otitis media crónica, sinusitis paranasal, absceso dental, trauma, cirugía e inmunosupresión), aunque 29 no tenían causas predisponentes identificables. El lóbulo frontal fue la localización más común de los abscesos, seguido de las regiones temporal y occipital. Los EGA fueron los microorganismos más frecuentes en los casos con cultivo positivo y en todos los casos se los aisló como único germen. La mortalidad fue del 20% (121).

En un estudio del Reino Unido sobre 39 pacientes con abscesos cerebrales bacterianos con diagnóstico microbiológico, el 69% eran EGA y, entre ellos, el 70% pertenecían a la especie *S. intermedius*. La mortalidad fue del 21% y se asoció significativamente con la edad avanzada, los abscesos múltiples, la inmunosupresión y la presencia de anomalías cardíacas subyacentes (112).

En un estudio pediátrico realizado en Texas se observó que la mitad de los casos de infecciones por EGA eran intracraneales y que *S. intermedius* era la especie más comúnmente aislada (80%) (88).

Empiemas subdurales

En Australia se evaluaron 46 niños con supuración intracraneal, donde se estudió prevalencia, edad, factores predisponentes, bacteriología y características clínicas de niños con empiema subdural y absceso cerebral. En los empiemas la sinusitis fue el factor predisponente más frecuente, los EGA fueron los principales microorganismos aislados, el edema periorbitario y la fotofobia fueron las principales características clínicas asociadas. El 75% de los abscesos múltiples se dio en niñas y la distribución de edades fue bifásica con picos en menores de 2 años y en mayores de 7 años (122).

En la literatura se describen casos puntuales como el de una niña de 10 años con un empiema subdural mixto producido por *Eikenella corrodens* y *Streptococcus constellatus* con resolución completa y sin secuelas después de un drenaje quirúrgico y tres semanas de tratamiento antibiótico (123).

Abscesos epidurales

El absceso epidural y el empiema subdural son las complicaciones más frecuentes de la sinusitis con extensión intracraneal, especialmente en pediatría (92) (124). En estos casos, los EGA son los patógenos más frecuentes. Pueden ocurrir secuelas neurológicas o déficits focales continuos en uno de cada cuatro pacientes, especialmente entre los que ingresen con antecedentes de convulsiones o exámenes neurológicos anormales (124).

No obstante, se han relatado casos no asociados a sinusitis. En 2019 Priola *et al.* informaron un caso de absceso epidural intracraneal por EGA inducido por acupuntura en la zona cervical (125) y en 2017 se publicó un caso de un absceso epidural complicado con abscesos retrofaríngeos y meningitis por EGA en un paciente adulto previamente sano (126).

Conclusiones

Las tendencias de los EGA a producir distintas infecciones son diversas según los distintos autores. En adultos, al igual que en pediatría, predominan infecciones de piel y tejidos blandos. Hasta más de un 50% de los casos fueron monomicrobianos. Globalmente la mortalidad oscila entre el 3% y el 29%, porcentajes que aumentan según la severidad de la infección y que disminuyeron en el tiempo por los avances en técnicas de diagnóstico y en el tratamiento. Es ampliamente conocida su capacidad de formar abscesos y en particular en la zona de cabeza y cuello se destacan los abscesos odontogénicos, los periorbitales y los cerebrales. También producen sinusitis y colecciones en piel y tejidos blandos y huesos del cráneo. Dentro del sistema nervioso central, además de los abscesos cerebrales y cerebelosos, producen empiemas subdurales y abscesos epidurales. Su rol en la faringitis es controvertido aunque son agentes de abscesos periamigdalinos y algunas de las subespecies podrían estar involucradas en ese tipo de infecciones. También se postula su potencial cancerígeno dada su asociación con carcinomas orofaríngeos, gástricos o esofágicos.

Correspondencia

Bioq. ELENA MARÍA BERARDINELLI
Correo electrónico: eleberardinelli@hotmail.com

Referencias bibliográficas

1. Ruoff KL. *Streptococcus anginosus* ("Streptococcus milleri"): the unrecognized pathogen. Clin Microbiol Rev 1988 Jan; 1 (1): 102-8.
2. Gossling J. Occurrence and pathogenicity of the Streptococcus milleri group. Rev Infect Dis 1988 Mar-Apr; 10 (2): 257-85.
3. 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.
4. De Martino L, Nizza S, de Martinis C, Foglia Manzillo V, Iovane V, Paciello O. *Streptococcus constellatus*-associated pyoderma in a dog. Case Reports J Med Microbiol 2012 Mar; 61 (Pt 3): 438-42.
5. Ihms EA, Daniels JB, Koivisto CS, Barrie MT, Russell DS. Fatal *Streptococcus anginosus*-associated pneumonia in a captive Sumatran orangutan (*Pongo abelii*). J Med Primatol 2014 Feb; 43 (1): 48-51.
6. Beighton D, Hayday H. An effect of communal caging on the streptococcal flora of the dental plaque of monkeys (*Macaca fascicularis*). Lab Anim 1982 Jan; 16 (1): 68-70.
7. Kambal AM. Isolation of Streptococcus milleri from clinical specimens. J Infect 1987; 14: 217-23.
8. Hernández C, Lopardo H, Casimir L, Tobeña M, Ruboglio E. *Streptococcus anginosus*: su aislamiento a partir de colecciones purulentas de pacientes pediátricos. XI Congreso Latinoamericano de Microbiología y IV Congreso Argentino de Microbiología. Buenos Aires, abril de 1991.
9. Clarridge JE 3rd, Attorri S, Musher DM, 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. Clin Infect Dis 2001; 32: 1511-5.
10. Molina JM, Lepout C, Bure A, Wolff M, Michon C, Vilde JL. Clinical and bacterial features of infections caused by Streptococcus milleri. Scand J Infect Dis 1991; 23: 659-6.
11. Laupland KB, Ross T, Church DL, Gregson DB. Population-based surveillance of invasive pyogenic streptococcal infection in a large Canadian region. Clin Microbiol Infect 2006; 12: 224-30.
12. Broyles LN, Van Beneden C, Beall B, Facklam R, Shewmaker PL, Malpiedi P, *et al.* Population-based study of invasive disease due to beta-hemolytic streptococci of groups other than A and B. Clin Infect Dis 2009 Mar 15; 48 (6): 706-12.
13. 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): 257-61.
14. Siegman-Igra Y, Azmon Y, Schwartz D. Milleri group streptococcus--a stepchild in the viridans family. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012 Sep; 31 (9): 2453-9.
15. Kobo O, Nikola S, Geffen Y, Paul M. The pyogenic potential of the different *Streptococcus anginosus* group bacterial species: retrospective cohort study. Epidemiol Infect 2017 Oct; 145 (14): 3065-9.
16. Furuichi M, Horikoshi Y. Sites of infection associated with *Streptococcus anginosus* group among children. J Infect Chemother 2018 Feb; 24 (2): 99-102.
17. Faden HS. Infections associated with *Streptococcus intermedius* in children. Pediatr Infect Dis J 2016 Sep; 35 (9): 1047-8.
18. Berardinelli EM, Lopardo HA. Estreptococos del grupo *Streptococcus anginosus*. Parte I. Taxonomía, características microbiológicas e identificación. Acta Bioquím Clín Latinoam 2020; 54 (4): 421-36.
19. Faden H, Mohmand M. Infections associated with *Streptococcus constellatus* in children. Pediatr Infect Dis J 2017 Nov; 36 (11): 1099-100.

20. Gray T. *Streptococcus anginosus* group: clinical significance of an important group of pathogens. Clin Microbiol Newsl 2005; 27: 155-9.
21. Whitley RA, Beighton D, Winstanley TG, Fraser HY, Hardie JM. *S. intermedius*, *S. constellatus*, and *S. anginosus* ("Streptococcus milleri group"): association with different body sites and clinical infections. J Clin Microbiol 1992; 30: 243-4.
22. Belko J, Goldmann DA, Maccone A, Zaidi AKM. Clinically significant infections with organisms of the Streptococcus milleri group. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 715-23.
23. Jacobs JA, Pietersen HG, Stobberingh EE, Soeters PB. *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus* and *Streptococcus intermedius*. Clinical relevance, hemolytic and serologic characteristics. Am J Clin Pathol 1995; 104: 547-53.
24. Rajeev R, Choudhary K, Panda S, Gandhi N. Role of bacteria in oral carcinogenesis. South Asian J Cancer 2012; 1: 78.
25. Zhang W-L, Wang S-S, Wang H-F, Tang Y-J, Tang Y-L, Liang X-H. Who is who in oral cancer? Exp Cell Res 2019 Nov 15; 384 (2): 111634.
26. 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.
27. Sugano N, Yokoyama K, Oshikawa M, Kumagai K, Takane M, Tanaka H, *et al.* Detection of *Streptococcus anginosus* and 8-hydroxydeoxyguanosine in saliva. J Oral Sci 2003 Dec; 45 (4): 181-4.
28. Hooper SJ, Crean S, Fardy MJ, Lewis MA, Spratt DA, Wade WG, *et al.* A molecular analysis of the bacteria present within oral squamous cell carcinoma. J Med Microbiol 2007; 56: 1651-9.
29. Garcia Robayo DA, Tupaz Eriha HA, Gamboa Jaimes FO, Moreno Torres A, Chala Galindo AI. Oropharyngeal squamous cell carcinoma: human papilloma virus coinfection with *Streptococcus anginosus*. Braz Dent J Nov-Dec 2019; 30 (6): 626-33.
30. Börnigen D, Ren B, Pickard R, Li J, Ozer E, Hartmann EM, *et al.* Alterations in oral bacterial communities are associated with risk factors for oral and oropharyngeal cancer. Sci Rep 2017; 7: 17686.
31. Shiga K, Tateda M, Saijo S, Hori T, Sato I, Tateno H, *et al.* Presence of *Streptococcus* infection in extraoropharyngeal head and neck squamous cell carcinoma and its implication in carcinogenesis. Oncol Rep 2001; 8: 245-8.
32. Panda M, Rai AK, Rahman T, Das A, Das R, Sarma A, *et al.* Alterations of salivary microbial community associated with oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma patients. Arch Microbiol 2020 May; 202 (4): 785-805.
33. Morita E, Narikiyo M, Yano A, Nishimura E, Igaki H, Sasaki H, *et al.* Different frequencies of *Streptococcus anginosus* infection in oral cancer and esophageal cancer. Cancer Sci 2003; 94 (6): 492-6.
34. Sasaki M, Yamaura C, Ohara-Nemoto Y, Tajika S, Kodama Y, Ohya T, *et al.* *Streptococcus anginosus* infection in oral cancer and its infection route. Oral Dis 2005; 11 (3): 151-6.
35. Pushalkar S, Ji X, Li Y, Estilo C, Yegnanarayana R, Singh B, *et al.* Comparison of oral microbiota in tumor and non-tumor tissues of patients with oral squamous cell carcinoma. BMC Microbiol 2012; 12: 144.
36. Tateda M, Shiga K, Saijo S, Sone M, Hori T, Yokoyama J, *et al.* *Streptococcus anginosus* in head and neck squamous cell carcinoma: implication in carcinogenesis. Int J Mol Med 2000; 6: 699-703.
37. Morita E, Narikiyo M, Nishimura E, Yano A, Tanabe C, Sasaki H, *et al.* Molecular analysis of age-related changes of *Streptococcus anginosus* group and *Streptococcus mitis* in saliva. Oral Microbiol Immunol 2004 Dec; 19 (6): 386-9.
38. Sasaki H, Igaki H, Ishizuka T, Kogoma Y, Sugimura T, Terada M. Presence of *Streptococcus* DNA sequence in surgical specimens of gastric cancer. Jpn J Cancer Res 1995; 86: 791-4.
39. Sasaki H, Ishizuka T, Muto M, Nezu M, Nakanishi Y, Inagaki Y, *et al.* Presence of *Streptococcus anginosus* DNA in esophageal cancer, dysplasia of esophageal and gastric cancer. Cancer Res 1998; 58: 2991-5.
40. Osman M, Hasan S, Bachuwa G. Oesophageal cancer presenting as Lemierre's syndrome caused by *Streptococcus anginosus*. BMJ Case Rep 2017 Apr 17; 2017: bcr2017219661.
41. Buckley DA, Murphy A, Dervan P, Hone R, O'Dwyer T, O'Loughlin S. Persistent infection of the chin with an unusual skin pathogen (*Streptococcus milleri*): a sign of intraoral carcinoma. Clin Exp Dermatol 1998 Jan; 23 (1): 35-7.
42. Chocolatewala N, Chaturvedi P, Desale R. The role of bacteria in oral cancer. Indian J Med Paediatr Oncol 2010 Oct; 31 (4): 126-31.
43. Mager DL, Haffajee AD, Devlin PM, Norris CM, Posner MR, Goodson JM. The salivary microbiota as a diagnostic indicator of oral cancer: a descriptive, non-randomized study of cancer-free and oral squamous cell carcinoma subjects. J Transl Med 2005; 3: 27.
44. Fujiyoshi T, Yoshida M, Uda 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.
45. Fox K, Turner J, Fox A. Role of beta-hemolytic group C streptococci in pharyngitis: incidence and biochemical characteristics of *Streptococcus equisimilis* and *Streptococcus anginosus* in patients and healthy controls. J Clin Microbiol 1993 Apr; 31 (4): 804-7.
46. Turner JC, Fox A, Fox K, Addy C, Garrison CZ, Herron B, *et al.* Role of group C beta-hemolytic streptococci in pharyngitis: epidemiologic study of clinical features associated with isolation of group C streptococci. J Clin Microbiol 1993 Apr; 31 (4): 808-11.
47. Turner JC, Hayden FG, Lobo MC, Ramirez CE, Murren D. Epidemiologic evidence for Lancefield group C beta-hemolytic streptococci as a cause of exudative

- pharyngitis in college students. J Clin Microbiol 1997 Jan; 35 (1): 1-4.
48. Whiley RA, Hall LM, Hardie JM, Beighton D. A study of small-colony, beta-hemolytic, 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: 1443-9.
 49. Al-Charrakh AH, Al-Khafaji JK, Al-Rubaye RH. Prevalence of β -hemolytic groups C and F streptococci in patients with acute pharyngitis. N Am J Med Sci 2011 Mar; 3 (3): 129-36.
 50. Ali SA, Kovatch KJ, Smith J, Bellile EL, Hanks JE, Hoff PT. Implication of *Fusobacterium necrophorum* in recurrence of peritonsillar abscess. Laryngoscope 2019 Jul; 129 (7): 1567-71.
 51. Hidaka H, Kuriyama S, Yano H, Tsuji I, Kobayashi T. Precipitating factors in the pathogenesis of peritonsillar abscess and bacteriological significance of the *Streptococcus milleri* group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011 Apr; 30 (4): 527-32.
 52. Wikstén J, Kaltiainen E, Pitkäranta A, Blomgren K. Renewal of peritonsillar abscess: impact of the bacterial species of the infection and clinical features of the patient - A prospective comparative aetiological study. Clin Otolaryngol 2017 Dec; 42 (6): 1358-62.
 53. Glover J, Kovacevic G, Walton G, Parr D. Fulminating deep tissue space infection with *Streptococcus constellatus* presenting initially as a sore throat. BMJ Case Rep 2020 Mar 31; 13 (3): e233971.
 54. Fisher LE, Russell RR. The isolation and characterization of milleri group streptococci from dental periapical abscesses. J Dent Res 1993; 72: 1191-3.
 55. Robertson D, Smith AJ. The microbiology of the acute dental abscess. J Med Microbiol 2009; 58: 155-62.
 56. Foronda C, Calatrava E, Casanovas I, Martín-Hita L, Navarro-Marí JM, Cobo F. *Eggerthia cateniformis* bacteremia in a patient with an odontogenic abscess. Anaerobe 2019 Jun; 57: 115-6.
 57. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. Periodontol 2000 2005; 38: 135-87.
 58. Luscan R, Truffert E, Simon F, Belhous K, Verillaud B, Garabedian N, et al. Premaxillary abscess without bony erosion: an unusual complication of pediatric acute maxillary sinusitis. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2019 Oct; 136 (5): 349-53.
 59. Al Asaadi Z, Srinivasan B, Melchers LJ, Brennan PA. *Streptococcus constellatus* causing bony destruction secondary to odontogenic infection: three rare cases. Br J Oral Maxillofac Surg 2019 Jul; 57 (6): 594-6.
 60. Abe M, Mori Y, Inaki R, Ohata Y, Abe T, Saijo H, et al. A case of odontogenic infection by *Streptococcus constellatus* leading to systemic infection in a Cogan's syndrome patient. Case Rep Dent 2014; 2014: 793174.
 61. Wang TD, Chen YC, Huang PJ. Recurrent vertebral osteomyelitis and psoas abscess caused by *Streptococcus constellatus* and *Fusobacterium nucleatum* in a patient with atrial septal defect and an occult dental infection. Scand J Infect Dis 1996; 28 (3): 309-10.
 62. Mofredj A. *Streptococcus anginosus* (milleri) septicemia: interest in systematically searching for parenchymatous abscesses. Diagn Microbiol Infect Dis 1999 Mar; 33 (3): 205-6.
 63. Wagner KW, Schön R, Schumacher M, Schmelzeisen R, Schulze D. Case report: brain and liver abscesses caused by oral infection with *Streptococcus intermedius*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006 Oct; 102 (4): e21-3.
 64. Freeman RK, Vallières E, Verrier ED, Karmy-Jones R, Wood DE. Descending necrotizing mediastinitis: an analysis of the effects of serial surgical debridement on patient mortality. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119: 260-7.
 65. Oshima M, Saito H, Kiuchi R, Nishimura T, Hirota K, Horichi T, et al. [Descending necrotizing mediastinitis extended to empyema] Kyobu Geka 2011 Feb; 64 (2): 142-5. (Artículo en japonés).
 66. Kaiho T, Nakajima T, Yonekura S, Hamasaki S, Iwata T, Yoshino I. Descending necrotizing mediastinitis with Lemierre's syndrome. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2017 Nov; 65 (11): 661-3.
 67. Bhatt YM, Small M. Cervical necrotising fasciitis with descending necrotising mediastinitis. Postgrad Med J 2011 Aug; 87 (1030): 570.
 68. Ye R-H, Yang J-C, Hong H-H, Mao Y-P, Zhu Y-H, Cao Y, et al. Descending necrotizing mediastinitis caused by *Streptococcus constellatus* in an immunocompetent patient: case report and review of the literature. BMC Pulm Med 2020 Feb 17; 20 (1): 43.
 69. Campos J, Otero E, Moldes L, Rodríguez L, Gonzalez-Quintela A. Descending deep neck infection in a liver transplant patient. Transpl Infect Dis 2010 Jun; 12 (3): 265-8.
 70. Roberts S, Chan L, Eisenberg R. Idiopathic pretracheal deep neck space infection with mediastinal extension: a series of 3 cases and review of the literature. Ear Nose Throat J 2017 Jun; 96 (6): 221-4.
 71. Bottin R, Marioni G, Rinaldi R, Boninsegna M, Salvadori L, Staffieri A. Deep neck infection: a present-day complication. A retrospective review of 83 cases (1998-2001). Eur Arch Otorhinolaryngol 2003 Nov; 260 (10): 576-9.
 72. Kristensen LH, Prag J. Human necrobacillosis, with emphasis on Lemierre's syndrome. Clin Infect Dis 2000 Aug; 31 (2): 524-32.
 73. Santos FV, Pires SX, Pereira C, Gonçalves L, Martins S, Aragão I. Deep neck space infection and Lemierre's syndrome caused by *Streptococcus anginosus*: a case report. IDCases 2019 Nov 9; 19: e00669.
 74. Habib S, Rajdev K, Siddiqui AH, Azam M, Memon A, Chalhoub M. Septic emboli of the lung due to *Fusobacterium necrophorum*, a case of Lemierre's syndrome. Respir Med Case Rep 2019 Jun 2; 28: 100867.
 75. Benhayoun M, Llor J, Van-Den-Abbeele T, Elmaleh M, Mariani P, Beaufils F, et al. Un cas de syndrome de Lemierre avec thrombose veineuse jugulaire bilatérale. Arch Pediatr 2003 Dec; 10 (12): 1071-4.

76. Anupama BK, Gilotra T, Tymko C, Siddique Z, Eran-ki A. A rare case of Lemierre's syndrome caused by *Streptococcus intermedius*, presenting as an epidural abscess. *Cureus* 2020 Apr 22; 12 (4): e7787.
77. Chemlal K, Caby I, Memain N, Aubert D, Bruneel F. Syndrome de Lemierre dû à *Streptococcus intermedius*: une association inhabituelle. *Presse Med* 2000 Oct 7; 29 (29): 1601-2.
78. Gupta S, Merchant SS. Lemierre's syndrome: rare, but life threatening—a case report with *Streptococcus intermedius*. *Case Rep Med* 2012; 2012: 624065.
79. Juárez Escalona I, Díaz Carandell A, Aboul-Hons Centenero S, Monner Diéguez A, Marí Roig A, Arranz Obispo C, *et al.* Lemierre syndrome associated with dental infections. Report of one case and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007 Sep 1; 12 (5): E394-6.
80. Martel A. Septic thrombosis of cavernous sinus extended to the ipsilateral internal jugular vein and transversal sinus with favorable outcome: clinical and radiological features of a Lemierre syndrome. *Orbit* 2018 Apr; 37 (2): 94-6.
81. Righini CA, Karkas A, Tourniaire R, N'Gouan JM, Schmerber S, Reyt E, *et al.* Lemierre syndrome: study of 11 cases and literature review. *Head Neck* 2014 Jul; 36 (7): 1044-51.
82. Shimada S, Morinaga Y, Kitazaki T, Fukuda M, Hashiguchi K, Yanagihara K, *et al.* A severe case of Lemierre syndrome with *Streptococcus constellatus* infection. *Jpn J Infect Dis* 2014; 67 (6): 488-9.
83. Cheta J. An atypical presentation of Lemierre's syndrome with eye and facial pain. A case report with *Streptococcus intermedius*. *Int J Case Rep Images* 2016; 7 (12): 848-52.
84. Kaiho T, Nakajima T, Yonekura S, Hamasaki S, Iwata T, Yoshino I. Descending necrotizing mediastinitis with Lemierre's syndrome. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2017 Nov; 65 (11): 661-3.
85. Yaita K, Sugi S, Hayashi M, Koga T, Ebata T, Sakai Y, *et al.* The co-existence of Lemierre's syndrome and Bezold's abscesses due to *Streptococcus constellatus*: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2018 Jun; 97 (26): e11228.
86. Germiller JA, Monin DL, Sparano AM, Tom LW. Intracranial complications of sinusitis in children and adolescents and their outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006 Sep; 132 (9): 969-76.
87. Blayney AW, Frootko NJ, Mitchell RG. Complications of sinusitis caused by *Streptococcus milleri*. *J Laryngol Otol* 1984 Sep; 98 (9): 895-9.
88. McNeil JC, Dunn JJ, Kaplan SL, Vallejo JG. Complications of otitis media and sinusitis caused by *Streptococcus anginosus* group organisms in children. *Pediatr Infect Dis J* 2020 Feb; 39 (2): 108-13.
89. Oxford LE, McClay J. Complications of acute sinusitis in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005 Jul; 133 (1): 32-7.
90. Şahin S, Yazar U, Cansu A, Kul S, Kaya S, Özdoğan EB. Is sinusitis innocent?—Unilateral subdural empyema in an immunocompetent child. *Indian J Pediatr* 2015 Nov; 82 (11): 1061-4.
91. Rankhethoa NM, Prescott CA. Significance of *Streptococcus milleri* in acute rhinosinusitis with complications. *J Laryngol Otol* 2008 Aug; 122 (8): 810-3.
92. Din-Lovinescu C, Mir G, Blanco C, Zhao K, Mazzoni T, Fried A. Intracranial complications of pediatric rhinosinusitis: identifying risk factors and interventions affecting length of hospitalization. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020 Apr; 131: 109841.
93. Fosslund NP, Bugten V, Nordgård S, Aasly K. [A young man with mononucleosis and swelling of the right eye]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2011 Jan 7; 131 (1): 35-7. (Artículo en noruego).
94. Byrne N, Plonsker JH, Tan LA, Byrne RW, Muñoz LF. Orbital cellulitis with pansinusitis and subdural empyema. *J Emerg Med* 2017 Feb; 52 (2): e41-e43.
95. Deutschmann MW, Livingstone D, Cho JJ, Vanderkooi OG, Brookes JT. The significance of *Streptococcus anginosus* group in intracranial complications of pediatric rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013 Feb; 139 (2): 157-60.
96. Troy E, Sillau S, Bernard TJ, Rao S. Incidence and clinical outcomes of *Streptococcus anginosus* in acute complicated sinusitis: a pediatric cohort. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020 Jan 11; piz098.
97. Coudert A, Ayari-Khalfallah S, Suy P, Truy E. Microbiology and antibiotic therapy of subperiosteal orbital abscess in children with acute ethmoiditis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018 Mar; 106: 91-5.
98. Kuczkowski J, Mikaszewski B. Intracranial complications of acute and chronic mastoiditis: report of two cases in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001 Sep 28; 60 (3): 227-37.
99. Yakut N, Kadayifci EK, Karaaslan A, Atici S, Akkoc G, Demir SO, *et al.* Brain abscess due to *Streptococcus intermedius* secondary to mastoiditis in a child. *Springerplus* 2015 Dec 23; 4: 809.
100. Freedman JR, Markert MS, Cohen AJ. Primary and secondary lacrimal canaliculitis: a review of literature. *Surv Ophthalmol* 2011; 56: 336-47.
101. Chou Y-P, Yeh P-H, Tsai Y-J, Yen C-H, Hsiao C-H. Infectious keratitis secondary to canaliculitis with concretions: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2019 Oct; 98 (40): e17444.
102. Sridhar MS, Laibson PR, Rapuano CJ, Cohen EJ. Infectious crystalline keratopathy in an immunosuppressed patient. *CLAO J* 2001 Apr; 27 (2): 108-10.
103. Quintanilla-Dieck L, Chinnadurai S, Goudy SL, Virgin FW. Characteristics of superior orbital subperiosteal abscesses in children. *Laryngoscope* 2017 Mar; 127 (3): 735-40.
104. Seltz LB, Smith J, Durairaj VD, Enzenauer R, Todd J. Microbiology and antibiotic management of orbital cellulitis. *Pediatrics* 2011 Mar; 127 (3): e566-72.
105. Hsu J, Treister AD, Ranaivo HR, Rowley AH, Rahmani B. Microbiology of pediatric orbital cellulitis and trends in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* cases. *Clin Pediatr (Phila)* 2019 Sep; 58 (10): 1056-62.

106. Møller K, Frederiksen EH, Wandall JH, Skinhøj P. Meningitis caused by streptococci other than *Streptococcus pneumoniae*: a retrospective clinical study. *Scand J Infect Dis* 1999; 31 (4): 375-81.
107. Koepke JA. Meningitis due to *Streptococcus anginosus* (Lancefield group F). *JAMA* 1965 Aug 30; 193: 739-40.
108. Enting RH, de Gans J, Blankevoort JP, Spanjaard L. Meningitis due to viridans streptococci in adults. *J Neurol* 1997; 244 (7): 435-8.
109. Cabellos C, Viladrich PF, Corredoira J, Verdaguer R, Ariza J, Gudiol F. Streptococcal meningitis in adult patients: current epidemiology and clinical spectrum. *Clin Infect Dis* 1999 May; 28 (5): 1104-8.
110. Chang WN, Wu JJ, Huang CR, Tsai YC, Chien CC, Lu CH. Identification of viridans streptococcal species causing bacterial meningitis in adults in Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002 May; 21 (5): 393-6.
111. Kragha KO. Multiple brain abscesses due to *Streptococcus anginosus*: prediction of mortality by an imaging severity index score. *Case Rep Radiol* 2016; 2016: 7040352.
112. Darlow CA, McGlashan N, Kerr R, Oakley S, Pretorius P, Jones N, *et al*. Microbial aetiology of brain abscess in a UK cohort: prominent role of *Streptococcus intermedius*. *J Infect* 2020 Mar 13. pii: S0163-4453(20)30123-7.
113. Cahill DP, Barker FG 2nd, Davis KR, Kalva SP, Sahai I, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 10-2010. A 37-year-old woman with weakness and a mass in the brain. *N Engl J Med* 2010 Apr 8; 362 (14): 1326-33.
114. deLouvois J. Bacteriological examination of pus from abscesses of the central nervous system. *J Clin Pathol* 1980; 33: 66-71.
115. Carpenter J, Stapleton S, Holliman R. Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007 Jan; 26 (1): 1-11.
116. Petti CA, Simmon KE, Bender J, Blaschke A, Webster KA, Conneely MF, *et al*. Culture-negative intracerebral abscesses in children and adolescents from *Streptococcus anginosus* group infection: a case series. *Clin Infect Dis* 2008 May 15; 46 (10): 1578-80.
117. Esplin N, Stelzer JW, All S, Kumar S, Ghaffar E, Ali S. A case of *Streptococcus anginosus* brain abscess caused by contiguous spread from sinusitis in an immunocompetent patient. *Cureus* 2017 Oct 4; 9 (10): e1745.
118. Zhang C, Xie B, Shi FD, Hao J. Neurological picture. Multiple intracranial arteritis and hypothyroidism secondary to *Streptococcus anginosus* infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 Sep; 86 (9): 1044-5.
119. Dandurand C, Letourneau L, Chaalala C, Magro E, Bojanowski MW. Pyogenic ventriculitis as clinical presentation of diverticulitis. *Can J Neurol Sci* 2016 Jul; 43 (4): 576-7.
120. van der Velden FJS, Battersby A, Pareja-Cebrian L, Ross N, Ball SL, Emonts M. Pediatric focal intracranial suppurative infection: a UK single-centre retrospective cohort study. *BMC Pediatr* 2019 Apr 25; 19 (1): 130.
121. Zhang C, Hu L, Wu X, Hu G, Ding X, Lu Y. A retrospective study on the aetiology, management, and outcome of brain abscess in an 11-year, single-centre study from China. *BMC Infect Dis* 2014 Jun 6; 14: 311.
122. Leotta N, Chaseling R, Duncan G, Isaacs D. Intracranial suppuration. *Paediatr Child Health Sep-Oct 2005*; 41 (9-10): 508-12.
123. Nakao A, Choh H, Yamashita Y, Takenaka N, Okada K, Takeuchi Y. [Acute subdural abscess due to mixed infection of *Eikenella corrodens* and *Streptococcus constellatus*] *Kansenshogaku Zasshi* 2001 Nov; 75 (11): 977-80. (Artículo en japonés).
124. Otto WR, Paden WZ, Connors M, Joerger T, Buzi A, Rizzi M, *et al*. Suppurative intracranial complications of pediatric sinusitis: a single-center experience. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020 Sep 21; pii: p101.
125. Priola SM, Moghaddamjou A, Ku JC, Taslimi S, Yang VXD. Acupuncture-induced cranial epidural abscess: case report and review of the literature. *World Neurosurg* 2019 May; 125: 519-26.e1.
126. Kim DM, Kim SW. Gas-containing cervical epidural abscess accompanying bacterial meningitis in an adult. *Korean J Spine* 2017 Mar; 14 (1): 17-9.

Recibido: 16 de diciembre de 2020

Aceptado: 29 de enero de 2021