

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Bacilos gramnegativos de crecimiento lento: grupo HACEK, *Capnocytophaga* y *Pasteurella*

José Leiva^{a,*} y José Luís del Pozo^{a,b}

^aServicio de Microbiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^bÁrea de Enfermedades Infecciosas, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

RESUMEN

Palabras clave:

HACEK
Haemophilus
Aggregatibacter
Cardiobacterium
Eikenella
Kingella
Pasteurella
Capnocytophaga
 Bacteriemia
 Endocarditis

Las bacterias del grupo HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*), *Pasteurella* y *Capnocytophaga* son las bacterias gramnegativas de crecimiento lento que con mayor frecuencia causan infecciones en el ser humano. Forman parte de la microbiota del tracto respiratorio superior y genitourinario del ser humano y de animales, y pueden causar infecciones en cualquier localización, pero fundamentalmente de piel y tejidos blandos, así como bacteriemia y endocarditis. Su clasificación taxonómica es compleja y está en constante revisión. Son bacterias nutricionalmente exigentes, y para el desarrollo de colonias visibles requieren agar sangre y agar chocolate, una atmósfera aerobia, generalmente enriquecida en CO₂ y una incubación de 48 h. La identificación fenotípica de especie es complicada y no siempre es posible, ya que requiere múltiples sustratos que normalmente no están disponibles en los laboratorios de rutina, ni en los sistemas automatizados. La aplicación de las técnicas moleculares y proteómicas ha permitido una mejor identificación de estas bacterias. El tratamiento de estas infecciones se encuentra con el problema de que los datos de sensibilidad a los agentes antimicrobianos son limitados; no obstante, de los datos disponibles se conoce que amoxicilina-ácido clavulánico, cefalosporinas de segunda y tercera generaciones y fluoroquinolonas son generalmente activas frente a ellas.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Fastidious gram-negative rods: HACEK group, *Capnocytophaga* and *Pasteurella*

ABSTRACT

Keywords:

HACEK
Haemophilus
Aggregatibacter
Cardiobacterium
Eikenella
Kingella
Pasteurella
Capnocytophaga
 Bacteraemia
 Endocarditis

Bacteria from the HACEK group (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*), *Pasteurella* and *Capnocytophaga* are slow-growing gram-negative bacteria that most frequently cause infections in humans. They are part of the microbiota of the upper respiratory and genitourinary tracts of humans and animals, and can cause infections in any location, although mainly skin and soft tissue infections, as well as bacteraemia and endocarditis. Taxonomic classification is complex and under constant review. These are nutritionally demanding bacteria that require blood and chocolate agar, an aerobic atmosphere, generally CO₂-enriched, and 48 h incubation for the development of visible colonies. Phenotypic identification at the species level is complicated and not always possible because it requires multiple substrates that are not normally available in routine laboratories or in automated systems. Application of molecular and proteomic techniques has enabled better identification of these bacteria. Treatment of related infections is hindered by a lack of data on susceptibility to antimicrobial agents. However, evidence suggests that amoxicillin-clavulanic acid, second- and third-generation cephalosporins and fluoroquinolones are generally active against these bacteria.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jleiva@unav.es. (J. Leiva León).

Introducción

Las bacterias denominadas de crecimiento lento, una de las traducciones del término *fastidious*, son aquellas que requieren, para un crecimiento óptimo, medios de cultivo suplementados como el agar sangre o el agar chocolate y generalmente una atmósfera aerobia enriquecida en CO₂, y aún en estas condiciones necesitan al menos 48 h para dar lugar a colonias visibles¹⁻³. La mayor parte de las revisiones sobre las bacterias gramnegativas de crecimiento lento incluyen las que forman parte de la microbiota del tracto respiratorio superior y genitourinario del ser humano y de animales, y que en el ser humano pueden dar lugar a infecciones en cualquier localización, pero fundamentalmente infecciones de piel y tejidos blandos, bacteriemia y endocarditis. Incluyen un gran número de géneros, entre ellos los incluidos en el denominado grupo HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*), *Pasteurella* y *Capnocytophaga*, pero también otros géneros como *Actinobacillus*, *Chromobacterium*, *Dysgonomonas*, *Simonsiella*, *Streptobacillus* y *Suttonella*. En estas revisiones se cumple el aforismo de que “ni son todas las que están, ni están todas las que son”. No son todas las que están porque algunas de ellas como *Haemophilus parainfluenzae* y algunas especies de *Pasteurella* dan lugar a colonias visibles en 24 h; tampoco están todas las que son, porque siendo estrictos en la definición también se podrían incluir géneros como *Helicobacter*, *Brucella* y *Bartonella*. Por todo ello, dado el elevado número de géneros, y aún cumpliéndose el aforismo, en esta revisión se han incluido las bacterias del grupo HACEK, *Capnocytophaga* y *Pasteurella*.

Situación taxonómica

El grupo HACEK es un acrónimo que inicialmente incluía a los géneros *Haemophilus* (fundamentalmente las especies *H. parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus* y *Haemophilus segnis*), *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella*, pero una revisión taxonómica del año 2006⁴ creó el género *Aggregatibacter*, que incluía *Aggregatibacter aphrophilus*, *Aggregatibacter paraphrophilus* y *Aggregatibacter segnis* (las 3 especies antes incluidas en el género *Haemophilus*) y *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (anteriormente incluida en el género *Actinobacillus*), por lo que el grupo HACEK actualmente incluye a los géneros *Haemophilus* (especies distintas de *H. influenzae*, fundamentalmente *H. parainfluenzae* y *Haemophilus parahaemolyticus*), *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella*.

Además de *Aggregatibacter*, la familia Pasteurellaceae incorpora los géneros *Haemophilus* y *Pasteurella*⁵. El género *Haemophilus* además de *H. influenzae* incluye las especies *H. parainfluenzae*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus paraphrohaemolyticus*, *Haemophilus aegyptius*, *Haemophilus pittmaniae*, *Haemophilus ducreyi* y *Haemophilus sputorum*. El género *Aggregatibacter* está formado por las especies ya citadas *A. actinomycetemcomitans*, *A. aphrophilus* y *A. segnis*. La estructura taxonómica del género *Pasteurella* es compleja. Actualmente, y basado en técnicas de secuenciación de distintos genes, el género *Pasteurella sensu stricto* incluye *Pasteurella multocida* subespecies *multocida*, *gallicida* y *septica*, *Pasteurella canis*, *Pasteurella dagmatis* y *Pasteurella stomatitis*. El resto de especies han sido designadas como especies *incertae sedis* pendientes de asignación a géneros nuevos o preexistentes. Estas otras incluyen *Pasteurella aerogenes*, *Pasteurella pneumotropica*, *Pasteurella gallinarum*, *Pasteurella betti*, *Pasteurella caballii*, *Pasteurella anatis*, *Pasteurella mairii*, *Pasteurella testudinis*, *Pasteurella skyensis*, *Pasteurella langaaensis*, *Pasteurella lyphangitidis*, *Pasteurella trehalosis*, *Pasteurella avium* y *Pasteurella volantium*⁵.

Eikenella y *Kingella* están incluidas en la familia Neisseriaceae, en la subclase β de Proteobacteria. El género *Eikenella* posee una sola especie, *Eikenella corrodens*. El género *Kingella* comprende 4 especies *Kingella kingae*, *Kingella denitrificans*, *Kingella oralis* y *Kingella*

potus, de las que las 2 primeras son las que más frecuentemente causan patología en el ser humano⁶.

Cardiobacterium se incluye en la familia Cardiobacteriaceae e incluye 2 especies principales, *Cardiobacterium hominis*⁷ y *Cardiobacterium valvarum*⁸.

El género *Capnocytophaga* perteneciente a la familia Flavobacteriaceae incluye 8 especies. Seis especies forman parte de la microbiota oral humana, *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga granulosa*, *Capnocytophaga haemolytica*, *Capnocytophaga leadbetteri*, *Capnocytophaga ochracea* y *Capnocytophaga sputigena* y 2 son patógenos zoonóticos que se encuentran en la cavidad oral de perros y gatos, *Capnocytophaga canimorsus* y *Capnocytophaga cynodegmi*^{9,10}.

Manifestaciones clínicas

Estos microorganismos se han implicado en numerosas infecciones, entre las que destacan la endocarditis y la bacteriemia (tabla 1). A continuación se detalla la implicación clínica de cada una de las especies incluidas en esta revisión.

Haemophilus spp. (excepto *Haemophilus influenzae*)

H. parainfluenzae, *H. haemolyticus*, *H. parahaemolyticus*, *H. paraphrohaemolyticus* y *H. pittmaniae* forman parte del microbioma respiratorio y son causa relativamente infrecuente de infección en humanos⁵.

Se han descrito casos de endocarditis sobre válvulas cardíacas nativas y protésicas, así como infecciones asociadas a marcapasos y desfibriladores implantables por *H. parainfluenzae*^{11,12}. *H. parainfluenzae* también se ha implicado en casos de bronquitis, sinusitis, otitis media, abscesos cerebrales, reagudizaciones de pacientes con EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), neumonías, abscesos cerebrales, infecciones de piel y partes blandas e infecciones osteoarticulares¹³⁻¹⁵. *H. parainfluenzae* puede también formar parte de la microbiota del tracto genital y se han descrito casos de corioamnionitis y sepsis neonatal precoz¹⁶. *H. parainfluenzae* puede ser causa de infecciones de la vía biliar, de hecho, se han descrito casos de infecciones secundarias a procedimientos endoscópicos^{17,18}. El resto de especies son raramente causa de infección en humanos (tabla 1).

Aggregatibacter spp.

A. aphrophilus forma parte de la microbiota orofaríngea y puede causar bacteriemia y endocarditis sobre válvula protésica o nativa^{19,20}. Además, se han descrito casos de infecciones de cabeza y cuello (sinusitis, otitis media, epiglotitis, abscesos cerebrales, ventriculitis o meningitis) por *A. aphrophilus*^{21,22}. También se han descrito infecciones de carácter habitualmente hematógeno en otras localizaciones (osteomielitis, espondilodiscitis o infecciones intraabdominales)²³⁻²⁶.

A. actinomycetemcomitans forma parte también de la microbiota de la cavidad oral. El serotipo b se asocia con mayor frecuencia con la enfermedad periodontal grave²⁷. Este microorganismo produce una potente leucotoxina y otros factores de virulencia que contribuyen a su papel como patógeno periodontal. La mayor parte de cepas son sensibles a tetraciclinas, sin embargo, se han descrito cepas portadoras de plásmidos de resistencia *tetB*^{28,29}. *A. actinomycetemcomitans* también se ha asociado con endocarditis, bacteriemia e infecciones de herida quirúrgica³⁰. La endocarditis por este microorganismo suele ocurrir en pacientes con una valvulopatía previa (estenosis aórtica, válvula aórtica bicúspide, defectos de cierre auriculoventriculares, fiebre reumática)³⁰⁻³², aunque también se han descrito casos de endocarditis sobre válvulas protésicas. El curso clínico de la endocarditis suele ser crónico e indolente, aunque puede complicarse incluso con la muerte³⁰. Se han descrito infecciones por contigüidad desde la cavidad oral como abscesos cerebrales, infecciones pleuropulmonares, abscesos subfrénicos, osteomielitis mandibular y linfadenitis cervi-

Tabla 1Principales infecciones producidas por las bacterias del grupo HACEK, *Pasteurella* y *Capnocytophaga*

Microorganismo	Infección
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Infecciones del tracto respiratorio; epiglotitis; neumonía; reagudizaciones de EPOC; bacteriemia; endocarditis; sinusitis; meningitis; absceso cerebral; infecciones del tracto urinario en niños; peritonitis; artritis; osteomielitis
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	Bacteriemia; neumonía; absceso cerebral
<i>Haemophilus pittmaniae</i>	Infección respiratoria
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	Endocarditis; endoftalmítis; infección de herida quirúrgica; periodontitis; osteomielitis; absceso epidural
<i>Aggregatibacter aphrophilus</i>	Meningitis; absceso epidural; linfadenitis; infección osteoarticular; espondilodiscitis; bacteriemia; endocarditis; endoftalmítis; canaliculitis; apendicitis; absceso hepático; empiema
<i>Aggregatibacter segnis</i>	Endocarditis
<i>Cardiobacterium hominis</i>	Endocarditis; bacteriemia; artritis; infección neonatal
<i>Cardiobacterium valvarum</i>	Endocarditis
<i>Eikenella corrodens</i>	Infecciones de piel y partes blandas (en UDVP); infecciones tras mordedura; canaliculitis; conjuntivitis; queratitis; endoftalmítis; tromboflebitis supurada; endocarditis; neumonía; empiema; abscesos pulmonares; infecciones intraabdominales y pélvicas; bacteriemia; sepsis neonatal; osteomielitis; artritis; abscesos vulvares; corioamnionitis; discitis; absceso epidural; aneurismas micóticos; periodontitis; infección urinaria; absceso cerebral; meningitis crónica; absceso hepático
<i>Kingella kingae</i>	Artritis; bacteriemia; osteomielitis; espondilodiscitis; bursitis; tenosinovitis; endocarditis; neumonía; celulitis; queratitis; meningitis; peritonitis; infección urinaria
<i>Kingella denitrificans</i>	Endocarditis; bacteriemia; vaginitis; corioamnionitis; empiema pleural; absceso retrofaríngeo; úlcera corneal
<i>Kingella oralis</i>	Gingivostomatitis
<i>Kingella potus</i>	Infección tras mordedura
<i>Capnocytophaga</i> spp. (origen humano)	Bacteriemia; endocarditis; queratitis, conjuntivitis, endoftalmítis y úlceras corneales; sinusitis; abscesos pericárdicos, pulmonares y subfrénicos; artritis séptica y osteomielitis; abscesos cerebrales, intracraneales y vertebrales; abscesos abdominales; infecciones perinatales, corioamnionitis y partos prematuros
<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	Infección de heridas secundarias a mordeduras de animales; bacteriemia; meningitis; absceso cerebral; endocarditis; peritonitis; colecistitis; neumonía; artritis; osteomielitis; discitis; abscesos; infecciones asociadas a injertos endovasculares; infecciones oculares
<i>Pasteurella multocida</i>	Infección de piel y partes blandas (especialmente tras mordedura de perros o gatos); endocarditis; meningitis; infecciones respiratorias; infección de injertos vasculares
<i>Pasteurella dagmatis</i>	Endocarditis; bacteriemia; osteomielitis vertebral; espondilodiscitis; infecciones respiratorias; infección de piel y partes blandas
<i>Pasteurella gallinarum</i>	Meningitis; endocarditis; bacteriemia

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral.

ca³³⁻³⁵. La diseminación hematogena desde cualquiera de estos focos puede resultar en abscesos epidurales, abscesos intraabdominales, espondilodiscitis, artritis séptica o endoftalmítis³⁶⁻³⁸.

A. segnis ocasiona muy raramente infecciones en humanos, habiéndose descrito casos de enfermedad periodontal, bacteriemia, endocarditis o infecciones intraabdominales³⁹⁻⁴¹.

Cardiobacterium spp.

Este microorganismo forma parte de la microbiota habitual del tracto respiratorio, pero debido a su crecimiento lento en medios de cultivo, raramente se aísla de muestras respiratorias. *C. hominis* es un microorganismo poco virulento, que se ha implicado casi exclusivamente en casos de endocarditis⁴²⁻⁴⁴. También se han descrito casos de endocarditis sobre cables de marcapasos^{44,45}. La endocarditis por este microorganismo suele tener un curso insidioso con síntomas poco floridos, por lo que el diagnóstico suele ser tardío, lo que complica el pronóstico. Casi todos los pacientes tienen el antecedente de una boca séptica o han sufrido algún tipo de procedimiento odontológico. *C. hominis* tiende a formar vegetaciones grandes y friables, de manera que la complicación más grave son las embolias sépticas, los aneurismas micóticos y la insuficiencia cardíaca congestiva. El diag-

nóstico suele confirmarse por aislamiento del microorganismo en sangre. Es muy raro aislar este microorganismo de una muestra diferente a la sangre, aunque se ha descrito un caso de osteomielitis vertebral⁴⁶ y otro de peritonitis asociada a diálisis peritoneal⁴⁷.

C. valvarum se ha implicado en casos de endocarditis sobre válvulas nativas (sobre todo válvulas aórticas bicúspides) y mecánicas^{8,48}. La endocarditis por *C. valvarum* suele originar vegetaciones grandes y una gran destrucción valvular⁴⁹⁻⁵¹.

Eikenella corrodens

E. corrodens forma parte de la microbiota normal de la orofaringe y del tracto respiratorio superior. Puede ocasionar patología periodontal en forma de abscesos periapicales o infecciones del canal nervioso⁵². También se ha implicado en infecciones de cabeza y cuello incluyendo infecciones oculares (celulitis orbitaria, úlceras corneales, endoftalmítis, abscesos lacrimales), mastoiditis y abscesos submandibulares y tiroideos⁵³. *E. corrodens* también se ha implicado en infecciones pleuropulmonares (incluyendo abscesos pulmonares, neumonías y empiemas) en inmunodeprimidos, en pacientes con enfermedades pulmonares de base y en los pacientes que sufren aspiraciones⁵⁴.

A partir de focos periodontales u otorrinolaringológicos, *E. corrodens* puede alcanzar el sistema nervioso central ocasionando meningitis, abscesos cerebrales, empiemas subdurales o abscesos paraespinales⁵⁵. La endocarditis por este microorganismo es excepcional y ocurre fundamentalmente en inmunocomprometidos, en usuarios de drogas por vía parenteral o en pacientes con patología valvular previa⁵⁶. *E. corrodens* puede ocasionar abscesos subcutáneos, celulitis, osteomielitis, artritis séptica y bacteriemia en usuarios de drogas por vía parenteral⁵⁷. *E. corrodens* puede sobrevivir en el tracto gastrointestinal y se ha aislado en pacientes con peritonitis, abscesos hepáticos, esplénicos y pancreáticos⁵⁸. *E. corrodens* también puede producir infecciones ginecológicas como corioamnionitis, endometritis y cervicitis asociadas con dispositivos intrauterinos⁵⁹.

Kingella spp.

Kingella spp. forma parte de la microbiota habitual del tracto respiratorio y genitourinario, especialmente en niños de entre 6 meses y 4 años, pudiéndose diseminar en esta población por vía respiratoria⁶⁰⁻⁶². *Kingella spp.* ha sido clásicamente una causa infrecuente de endocarditis, sin embargo, en los últimos años, *K. kingae* ha emergido como un patógeno relevante en pacientes pediátricos en los que se ha descrito como agente causal de bacteriemias primarias e infecciones osteoarticulares^{63,64}. La puerta de entrada de estas bacteriemias es probablemente la mucosa orofaríngea. Las infecciones osteoarticulares son la manifestación clínica más frecuente en niños^{65,66}. Se han descrito artritis sépticas, osteomielitis, discitis y tenosinovitis. Tras la introducción de la vacuna frente a *H. influenzae*, *Kingella spp.* ha sustituido a este microorganismo como el bacilo gramnegativo que causa más frecuentemente infecciones osteoarticulares en menores de 3 años⁶⁷. La artritis séptica por *Kingella spp.* suele ser monoarticular, fundamentalmente afecta a la rodilla, la cadera o al tobillo⁶³. La osteomielitis por *Kingella spp.* suele afectar a huesos largos como el fémur, la tibia o el radio. Aunque más infrecuentemente, *Kingella spp.* también se ha implicado en infecciones osteoarticulares en adultos⁶⁸. De manera mucho más infrecuente, *Kingella spp.* puede ocasionar bacteriemia y endocarditis^{69,70}. La endocarditis ocurre habitualmente en adultos con enfermedad cardíaca predisponente o con válvulas cardíacas protésicas. Se han descrito complicaciones como abscesos paravalvulares, abscesos pericárdicos, fenómenos embólicos, aneurismas micóticos, infartos pulmonares, shock séptico e insuficiencia cardíaca congestiva^{71,72}. La bacteriemia por *Kingella spp.* sin endocarditis se ha descrito en pacientes inmunocompetentes tras manipulaciones dentales o en pacientes sometidos a radio o quimioterapia. *Kingella spp.* también puede causar infecciones del tracto urinario⁷³. Otras especies como *K. denitrificans*, *K. oralis* y *K. potus* ocasionan patología humana de manera más infrecuente, y se han descrito casos de corioamnionitis, empiema, queratitis e infecciones de piel y partes blandas⁷⁴⁻⁷⁹.

Capnocytophaga de origen humano

C. gingivalis, *C. granulosa*, *C. haemolytica*, *C. leadbetteri*, *C. ochracea* y *C. sputigena* forman parte de la microbiota de la cavidad oral humana. Muchos de los procesos clínicos atribuidos a este género tienen su origen en la cavidad oral, sin embargo, también se han aislado especies de *Capnocytophaga* en el tracto genital femenino, que se han visto implicadas en infecciones intrauterinas, amnionitis e infecciones perinatales en niños prematuros⁹.

C. ochracea, *C. sputigena* y *C. gingivalis* actúan como patógenos oportunistas en pacientes inmunodeprimidos, produciendo bacteriemias que pueden resultar fatales⁸⁰. La posibilidad de una sepsis por *Capnocytophaga* se debe considerar siempre en la evaluación de un paciente leucémico que, en el curso de una neutropenia⁸¹, presente un cuadro febril, especialmente si en el mismo hay mucositis o ulceraciones orales. En una revisión de pacientes con este tipo de

bacteriemias⁸², la mayoría padecía una leucemia mieloide aguda⁸³ o una leucemia linfóide aguda⁸⁴, siendo menos frecuentes los casos asociados a tumores sólidos u otros procesos como mieloma múltiple⁸⁵, lupus eritematoso sistémico en tratamiento con ciclofosfámidas⁸⁶, trasplante de médula^{87,88}, artritis reumatoide con tratamiento biológico⁸⁹, etc.

En contraste, en los pacientes inmunocompetentes, los cuadros infecciosos atribuidos a estas especies son menos frecuentes y las formas clínicas de presentación tienen, por lo general, otras localizaciones que incluyen queratitis⁹⁰, endoftalmítis⁹¹, úlceras corneales, conjuntivitis⁹², empiema⁹³, abscesos pericárdicos⁹⁴, mediastinitis, abscesos pulmonares y subfrénicos⁹⁵, endocarditis⁹⁶⁻⁹⁸, sinusitis⁹², celulitis facial⁹⁹, artritis séptica y osteomielitis^{100,101}, abscesos vertebrales¹⁰², abscesos cerebrales¹⁰³, abscesos intracraneales¹⁰⁴, abscesos abdominales, infecciones de heridas⁹². También se han descrito infecciones perinatales, corioamnionitis y partos prematuros^{105,106} y sepsis neonatal¹⁰⁷⁻¹¹⁰.

En niños, al igual que en los adultos, la sepsis no asociada a una inmunodeficiencia es rara, pero se han descrito aislamientos de *Capnocytophaga* a partir de abscesos cerebrales¹¹¹, conjuntivitis^{112,113} y artritis séptica¹¹⁴, entre otras infecciones.

Capnocytophaga de origen animal

C. canimorsus puede formar parte de la microbiota orofaríngea de gatos y perros y puede causar infecciones graves en el ser humano. Se han descrito más de 100 casos de infección por este microorganismo¹¹⁵⁻¹¹⁷. La mayor parte de estas infecciones han afectado a pacientes adultos. El 80% de estos tenía algún tipo de enfermedad de base predisponente (asplenia, enfermedad de Hodgkin, púrpura trombocitopénica idiopática, alcoholismo, tratamiento corticoideo o enfermedad pulmonar crónica), siendo la asplenia la patología subyacente más frecuente. El tipo de infección más frecuente es la infección de piel y partes blandas secundaria a mordeduras o arañazos de animales (sobre todo perros y gatos). En ocasiones se puede asociar a fracaso multiorgánico, fiebre, trombopenia, hipotensión y fracaso renal. De manera secundaria se han descrito cuadros de meningitis¹¹⁸ y endocarditis¹¹⁹. En el 50% de los pacientes con bacteriemia o endocarditis aparecen lesiones cutáneas tipo petequias, exantema maculopapular, formación de escaras o eritemas dolorosos que pueden evolucionar a necrosis cutáneas. También se ha implicado con bacteriemia en pacientes neutropénicos y cirróticos, e incluso en cuadros de coagulación intravascular diseminada en pacientes esplenectomizados. Otras manifestaciones clínicas descritas son meningitis, absceso cerebral, endocarditis, peritonitis, colecistitis, neumonía, artritis, osteomielitis, discitis y abscesos, además de infecciones asociadas a injertos endovasculares e infecciones oculares. La mortalidad global asociada a infecciones por este microorganismo se acerca al 25%.

Pasteurella spp.

Pasteurella spp. puede formar parte de la microbiota habitual de la nasofaringe y del tracto gastrointestinal de animales domésticos (perros y gatos) y salvajes. Es muy raro encontrar este microorganismo formando parte de la microbiota del tracto respiratorio del ser humano. *P. multocida* es una causa frecuente de infección de piel y partes blandas después de una mordedura de perro o gato. Este tipo de infecciones son agudas y progresan rápidamente ocasionando incluso cuadros de bacteriemia. Se han descrito una treintena de casos de endocarditis por *Pasteurella spp.*¹²⁰⁻¹²². En más del 40% de los casos descritos se había registrado el antecedente de contacto cercano con un perro o gato. La mortalidad de la endocarditis por *Pasteurella spp.* se aproxima al 30%, y en la mayoría de los casos está ocasionada por un retraso en el diagnóstico. Otras especies como *P. dagmatis* o *P. gallinarum* pueden ocasionar también endocarditis¹²¹ (tabla 1).

Morfología microscópica

La característica más frecuente en todas las especies es el pleomorfismo. *H. parainfluenzae* aparece en la tinción de Gram como bacilos pequeños o en formas filamentosas, en cambio *H. parahaemolyticus* como bacilos de tamaño corto o medio. Las bacterias incluidas en el género *Aggregatibacter* se presentan como bacilos gramnegativos, aunque ocasionalmente exhiben formas cocoides y filamentosas. En el caso de *Cardiobacterium*, *C. hominis* aparece como bacilos rectos o en formas filamentosas, que se disponen en cadenas cortas, parejas o rosetas. Exhibe una tinción de Gram irregular, y algunas partes de la bacteria pueden teñirse como grampositivo, mientras que *C. valvarum* es un bacilo gramnegativo corto o pleomórfico, que se decolora fácilmente. *E. corrodens* es un bacilo o cocobacilo gramnegativo pequeño, recto, delgado y con los extremos redondeados (fig. 1A). *Kingella* spp. se presenta en parejas o cadenas cortas (4 a 8) de bacilos o cocobacilos gramnegativos rechonchos con los extremos cuadrados. Tienden a resistir a la decoloración y presentan una coloración desigual en la tinción de Gram, pudiendo aparecer algunas zonas de la bacteria como grampositivas⁶. *Capnocytophaga* spp. son bacilos gramnegativos fusiformes, largos, rectos o ligeramente curvados (fig. 1B). En los cultivos viejos, dan lugar a pleomorfismo con células grandes en forma de cocos. *Pasteurella* spp. son bacilos o cocos gramnegativos pequeños, aislados, en parejas o cadenas cortas. Con frecuencia presentan tinción bipolar. Las especies relacionadas tienen forma más bacilar.

Cultivo

Para el cultivo de este grupo de bacterias se requiere agar sangre y agar chocolate y, además, en el caso de muestras potencialmente contaminadas con microbiota normal, un medio selectivo. Para la recuperación de las bacterias del grupo HACEK de muestras de sangre es suficiente la incubación de 5 días en los sistemas de hemocultivos automatizados³.

Las especies de *Haemophilus* crecen en agar chocolate u otros medios de cultivo que contienen hemina (factor X) y NAD (factor V) dando lugar a colonias lisas, planas o convexas, a veces ligeramente amarillentas. Todas las especies de *Haemophilus*, a excepción de *H.*

ducreyi, requieren factor V, pero solo *H. influenzae*, *H. haemolyticus*, *H. aegyptius* y *H. ducreyi* requieren factor X. La sangre de cordero contiene factor X y factor V, pero el factor V no está disponible por su localización intracelular y por la presencia en la sangre de enzimas NAD-glucohidrolasa que hidroliza el NAD. También se puede utilizar el medio enriquecido de Levinthal¹²³. El agar sangre de caballo y de conejo se utiliza para la detección de hemólisis en las especies hemolíticas y que no son capaces de crecer en agar sangre de cordero. Para el aislamiento a partir de muestras contaminadas se puede utilizar agar chocolate con bacitracina o agar sangre suplementado con factores X y V con bacitracina, este último medio permite identificar las especies hemolíticas. Otros medios selectivos adicionan al agar chocolate bacitracina, clindamicina y/o vancomicina¹²⁴. *Haemophilus* spp. es capaz de crecer en agar sangre alrededor de las colonias de *S. aureus* y otras bacterias dando lugar al fenómeno de satelitismo. *H. parainfluenzae* da lugar a morfologías coloniales muy variadas que pueden cambiar con la edad. Generalmente son planas, lisas y traslúcidas.

Aggregatibacter spp. requiere medios enriquecidos, pero no necesariamente hemina para crecer, y el crecimiento es mejorado con una atmósfera enriquecida al 5-10% de CO₂. Algunas cepas de *A. aphrophilus* y *A. segnis* requieren factor V, pero ninguna requiere factor X. *A. aphrophilus* después de 48-72 h de incubación en agar chocolate da lugar a colonias pequeñas de 0,5-1 mm de diámetro, convexas, opacas, granulares y con una débil pigmentación amarilla. En ausencia de CO₂ aparece pleomorfismo dando lugar a colonias grandes y pequeñas. Las colonias en agar chocolate de *A. segnis* son lisas o granulares, convexas, blanco grisáceas y opacas, su tamaño a las 48 h es de aproximadamente 0,5 mm⁴. *A. actinomycetemcomitans*, tras 48-72 h de incubación, da lugar en agar chocolate y agar sangre a colonias pequeñas, lisas, traslúcidas, no hemolíticas y de bordes ligeramente irregulares. Tras 5-7 días de incubación, las colonias pueden desarrollar un centro denso que parece una estrella de 5 o 6 puntas y que pican el agar. Se adhieren al agar y son difíciles de suspender. Para el aislamiento a partir de muestras contaminadas se han empleado medios selectivos con bacitracina y vancomicina¹²⁵.

Cardiobacterium spp. es una bacteria anaerobia facultativa y requiere del 5-10% de CO₂ y una humedad incrementada para su desarrollo en agar sangre. Su temperatura óptima de crecimiento es 30-

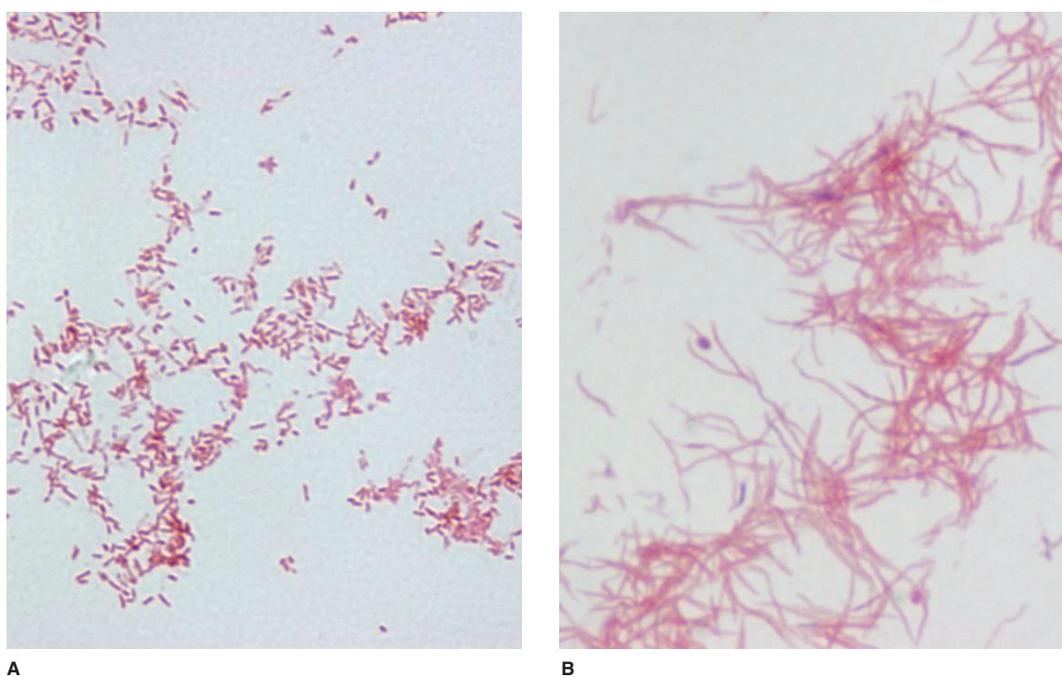


Figura 1. Morfología microscópica en la tinción de Gram de *Eikenella corrodens* (A) y *Capnocytophaga gingivalis* (B). (×1.000).

35 °C. Las colonias en agar sangre o agar chocolate tras 48-72 h de incubación son muy pequeñas (1 mm), lisas, brillantes y opacas. *C. hominis* requiere una incubación de 2 días para la aparición de colonias visibles mientras que *C. valvarum* requiere 3 días⁴⁹ y algunas cepas de ambas especies pueden presentar picadura en el agar, siendo más frecuente en agar chocolate que en agar sangre. Se aíslan principalmente de hemocultivos, donde crecen lentamente. La tinción de Gram de los frascos positivos puede no revelar microorganismos, pero el proceso de centrifugación diferencial (primero a bajas revoluciones para retirar las células sanguíneas y después a altas revoluciones para recoger las bacterias) permite la visualización de la bacteria en la tinción de Gram del sedimento¹²⁶.

Las cepas *E. corrodens* generalmente requieren hemina para crecer cuando la atmósfera de incubación no posee un 5-10% de CO₂¹²⁷. Son anaerobias facultativas y capnófilas. Su temperatura óptima de crecimiento es de 35-37 °C. En agar sangre y agar chocolate dan lugar a pequeñas colonias de 0,5-1 mm de diámetro después de 48 h de incubación, que se pueden extender dando un crecimiento plano. A veces pueden presentar una morfología colonial distinta en ambos medios (fig. 2A). El 50% de los aislados pueden "picar" el medio de cultivo (producir una depresión en el agar) durante el crecimiento. Se pueden observar variantes "picadoras" y "no picadoras" en el mismo cultivo. Produce un pigmento amarillo pálido y la mayor parte de las cepas tienen olor a hipoclorito sódico (lejía). Aunque no es hemolítica se puede observar un ligero color verdoso alrededor de las colonias. Se ha usado un medio selectivo que contiene clindamicina para su aislamiento de muestras que contienen microbiota normal¹²⁸.

K. kingae es una bacteria anaerobia facultativa que crece en agar sangre y agar chocolate. En agar sangre produce una débil betahemólisis, que a veces solo se observa cuando se retira la colonia. *K. kingae* y *K. denitrificans* pueden "picar" el agar después de un tiempo prolongado de incubación, que también se observa mejor al retirar la colonia¹²⁹. También se desarrollan en agar de Thayer-Martin. El crecimiento mejora en una atmósfera enriquecida con un 5-10% de CO₂, pero solo una pequeña proporción de cepas es estrictamente capnófila¹³⁰. Se han descrito variantes de colonias pequeñas en portadores nasofaríngeos sanos y raramente en enfermedad invasiva, lo que sugiere que estas variantes tienen la virulencia disminuida¹³¹.

El aislamiento de *K. kingae* de líquidos corporales y de material purulento puede ser difícil, porque estas muestras pueden ser inhibitorias. El uso de distintos medios de hemocultivos (Bactec, BacT/

Alert, Hémolin DUO, Isolator 1,5 Microbial Tube, medios de cultivo preparados) han mejorado significativamente la tasa de detección¹³⁰. Los subcultivos de los frascos de hemocultivos en agar sangre y chocolate crecen sin dificultad, lo que indica que los medios bacteriológicos de rutina soportan el crecimiento de *K. kingae*. Esta observación confirma que el líquido sinovial tiene propiedades antibacterianas, ejerciendo un efecto inhibitorio en *K. kingae*¹³², y la inoculación de pequeños volúmenes de exudado en un gran volumen de líquido contenido en los frascos de hemocultivos diluye este efecto inhibitorio del exudado y mejora el crecimiento de *K. kingae*^{130,133}. En 2 estudios en los que se inoculó líquido sinovial de pacientes con infección bacteriológicamente documentada en frascos de hemocultivos, solo se detectó la mitad de los casos, independientemente del sistema automatizado de hemocultivos utilizado^{67,134}. Lo que refleja que el aislamiento de *K. kingae* en medios de cultivo es problemático, aun en los frascos de hemocultivos, y que todavía no se conoce realmente por qué los sistemas de hemocultivos y los cultivos en caldo son mejores que los cultivos en medio sólido¹³⁵. Los resultados mejoran cuando se utilizan frascos de adultos en lugar de pediátricos y se adiciona sangre a los cultivos¹³⁶. Para el aislamiento de cultivos mixtos, se recomiendan medios que contengan clindamicina o vancomicina, así como el medio de Thayer-Martin^{133,137}.

El aislamiento primario de *Capnocytophaga* spp. requiere 5-10% de CO₂ y medios enriquecidos; la composición de la base del agar sangre influye en la capacidad de crecimiento¹³⁸. Para su detección en cultivos mixtos se han usado medios selectivos que contienen bacitracina, polimixina B, vancomicina y trimetoprim¹³⁹. Su desarrollo es inhibido por polianetol sulfonato sódico, anticoagulante utilizado en los medios para hemocultivos¹⁴⁰. Las especies de *Capnocytophaga* tienen crecimiento lento, las colonias se vuelven visibles después de 48 h de incubación y desarrollan una morfología característica después de este período. Las colonias de las especies de origen humano son amarillas, ocre o ligeramente rosadas y tienen proyecciones digitiformes marginales (movilidad por deslizamiento), que aparecen como una película que rodea el área central de la colonia, con las partes centrales con un aspecto moteado y húmedo (fig. 2B). Las colonias de origen canino son puntiformes después de 3-4 días de incubación, tras unos días más se vuelven circulares, lisas y convexas. Se desarrollan en agar sangre y chocolate, pero no en agar MacConkey. También se puede observar un buen crecimiento en agar de Thayer-Martin. *C. canimorsus* se ha aislado más frecuentemente de sangre. Sin embargo, puede no ser detectado por los sistemas de he-

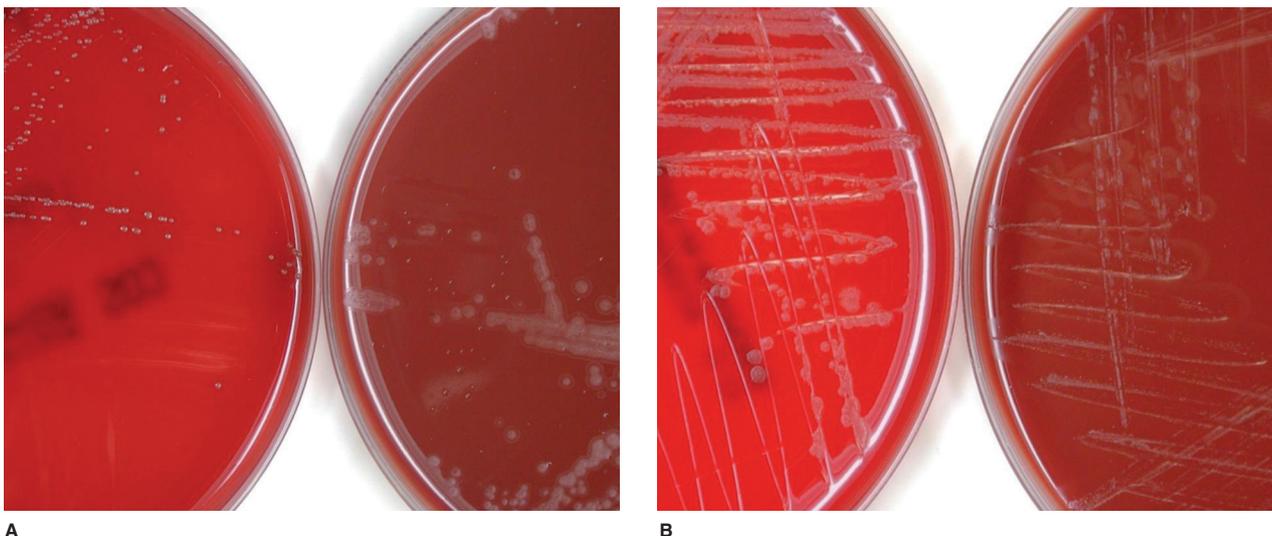


Figura 2. Morfología en agar sangre y agar chocolate de *Eikenella corrodens* (A) y *Capnocytophaga gingivalis* (B) tras 48 h de incubación a 35 °C en atmósfera aerobia enriquecida con 10% de CO₂.

mocultivos automatizados comúnmente utilizados; los clínicos deben informar al laboratorio sobre la presencia de los factores de riesgo para la infección por *C. canimorsus* para que se realicen subcultivos ciegos en medios enriquecidos¹³⁸.

En contraste con algunas especies de *Haemophilus*, las especies de *Pasteurella* son independientes de la hemina y el CO₂ y, por tanto, crecen en medios sin sangre. Las colonias son 1-2 mm de diámetro después de 24 h de crecimiento a 37 °C y son opacas y grisáceas. Las cepas encapsuladas tienden a ser mucoides. Se puede observar un ligero color verdoso por debajo de las colonias. Para el aislamiento de *Pasteurella* a partir de muestras contaminadas se han obtenido buenos resultados con medios selectivos que contienen clindamicina, y/o amikacina¹⁴¹.

Identificación fenotípica

La identificación fenotípica a nivel de especie es complicada y no siempre es posible, ya que requiere a menudo múltiples sustratos que normalmente no están disponibles en los laboratorios de rutina¹⁴² ni en los sistemas automatizados¹⁴³. En la tabla 2 se incluye una batería de pruebas bioquímicas que junto con la morfología microscópica y colonial nos orienta hacia una especie de este grupo, pero que requiere su confirmación por métodos moleculares o proteómicos. Hay que tener en cuenta que los medios utilizados para las pruebas bioquímicas deben ser ricos en peptonas, requieren un fuerte inóculo y, además, los medios utilizados normalmente para estudiar la formación de ácido a partir de carbohidratos pueden dar lugar a reacciones falsamente negativas¹⁴⁴. El documento del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para identificación rápida de bacterias y levadura¹⁴⁵ incluye 3 especies del grupo HACEK, *C. hominis*, *E. corrodens* y *K. kingae*. Aconseja que las claves de identificación del

documento solo se utilicen en caso de aislamiento de un sitio normalmente estéril.

El género *Haemophilus* presenta una reacción positiva en las pruebas de catalasa y oxidasa. Todas las especies, a excepción de *H. ducreyi*, requieren factor V, lo que les diferencia de *H. influenzae* y *H. haemolyticus*, que además requieren el factor X. La producción de betahemólisis en agar sangre de caballo o conejo permite diferenciar *H. parahaemolyticus* de *H. parainfluenzae*, que no la produce. Ambas especies (a excepción del biotipo V de *H. parainfluenzae*) son positivas al menos a una de las siguientes pruebas, indol, ODC y ureasa¹⁴⁶.

Aggregatibacter spp. tiene reacciones negativas para la producción de indol, ODC, ureasa. *A. aphrophilus* es catalasa y oxidasa negativas, aunque algunas cepas pueden dar una débil reacción de oxidasa. Produce ácido de sacarosa y lactosa. Las cepas anteriormente incluidas en *H. paraphrophilus* requieren factor V; estas cepas crecen bien en agar chocolate, pero no en agar sangre. *A. actinomycetemcomitans* presenta las pruebas de catalasa positiva, oxidasa negativa y no requiere ni factor V ni factor X. La reacción positiva de la catalasa, su incapacidad de producir ácido de la lactosa, sacarosa y la prueba de ONPG negativa la diferencia de *A. aphrophilus*. *A. segnis* requiere factor V, por lo que crece en agar chocolate, pero no en agar sangre. La prueba de la catalasa es variable. Tiene una producción retardada de ácido a partir de la glucosa y la sacarosa y no produce ácido de la lactosa¹⁴⁶.

C. hominis y *C. valvarum* son especies oxidasa positiva, catalasa negativa, ureasa negativa y que no reducen los nitratos ni hidrolizan la esculina. *C. hominis* es indol positivo, aunque produce pequeñas cantidades de indol, mientras que las cepas de *C. valvarum* aisladas de casos de endocarditis son fuertemente indol positivo, aunque las cepas de la microbiota oral son indol negativo¹⁴⁷. Producen ácido de la glucosa. *C. valvarum*, a diferencia de *C. hominis*, no produce ácido de la maltosa y sacarosa. Un bacilo gramnegativo aislado de un sitio

Tabla 2

Principales características fenotípicas de las especies del grupo HACEK, *Capnocytophaga* y *Pasteurella* que más frecuentemente producen patología en el ser humano

	Oxidasa	Catalasa	Requerido factor V	Ureasa	Reducción nitratos	Indol	ODC	Glucosa	Sacarosa	Maltosa	Lactosa
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	+	+	+	v	+	v	v	+	+	+	-
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	-	+	-	v	+	-	-	+	-	v	-
<i>Aggregatibacter aphrophilus</i>	-	-	v	-	+	-	-	+	+	+	+
<i>Aggregatibacter segnis</i>	-	v	+	-	+	-	-	+	+	+	-
<i>Cardiobacterium hominis</i>	+	-	-	-	-	+	-	+	+	v	-
<i>Cardiobacterium valvarum</i>	+	-	-	-	-	v	-	+	-	-	-
<i>Eikenella corrodens</i>	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
<i>Kingella kingae</i>	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-
<i>Kingella denitrificans</i>	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
<i>Capnocytophaga ochracea</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
<i>Capnocytophaga sputigena</i>	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-
<i>Capnocytophaga gingivalis</i>	-	-	-	-	v	-	-	+	+	+	v
<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	+
<i>Capnocytophaga cynodegmi</i>	+	+	-	-	v	-	-	+	+	+	+
<i>Pasteurella multocida</i>	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-
<i>Pasteurella dagmatis</i>	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	-

ODC: ornitina descarboxilasa; v: reacción variable.

estéril, catalasa negativa, oxidasa positiva, indol positivo, no hemolítico y que no crece en agar MacConkey se debe considerar *C. hominis*. La característica tinción de Gram y la prueba de reducción de nitratos negativa confirman la identificación¹⁴⁸.

E. corrodens es oxidasa positiva y, generalmente, catalasa negativa. No requiere factor X ni factor V, aunque el factor X es necesario para el crecimiento aerobio, lo que puede llevar a confundirla con *Haemophilus* spp. cuando se intenta identificar con discos de los factores X y V, porque aparece crecimiento alrededor del factor X, pero no del factor V. Las pruebas de ODC y reducción de nitratos son positivas, pero las de indol y ureasa son negativas. Es asacarolítica. Entre los bacilos gramnegativos que no crecen en MacConkey, es la única bacteria catalasa negativa, oxidasa positiva e indol negativa que es ODC positiva¹⁴⁸.

K. kingae muestra una reacción negativa en las pruebas de catalasa, ureasa e indol, mientras que la prueba de oxidasa es positiva. Su betahemólisis la diferencia de otros miembros de este grupo de bacterias. El aislamiento de una bacteria con las anteriores características en un cultivo de una muestra articular o de sangre debe ser identificado como *K. kingae*¹⁴⁸. *K. kingae* produce ácido de la glucosa y de la maltosa, mientras que *K. denitrificans* solo lo produce de la glucosa, además esta última es capaz de crecer en agar de Thayer-Martin, lo que puede llevar a confundirla con *Neisseria gonorrhoeae*, sobre todo en muestras faríngeas y genitourinarias¹³⁷. Además, *K. denitrificans*, a diferencia de otras especies, reduce los nitratos a nitritos. La prueba de ODC es negativa.

Todas las especies de origen humano de *Capnocytophaga* son catalasa y oxidasa negativas y producen ácido a partir de la glucosa, maltosa y sacarosa. Las pruebas de indol, ureasa y ODC son negativas¹⁴⁹. En cambio, las especies de origen canino se diferencian de las especies humanas en las pruebas positivas de catalasa, oxidasa, ODC y ONPG⁹. Todas las especies producen perfiles de ácidos grasos celulares comunes que permiten la identificación del género¹⁵⁰.

Las principales características fenotípicas que comparten los miembros de *Pasteurella sensu stricto* son bacilos y cocobacilos gramnegativos, anaerobios facultativos e inmóviles. Los aislados indol positivos exhiben un olor parecido a ratonera. Son oxidasa, catalasa y fosfatasa alcalina positivas. Reducen los nitratos a nitritos y no hidrolizan la ONPG. Producen ácido de la glucosa, fructosa, manosa y sacarosa. Estas especies se pueden diferenciar por las reacciones de indol, ureasa, ODC y producción de ácido de los carbohidratos⁵.

Sistemas comerciales de identificación fenotípica

Entre los sistemas comerciales que incluyen en su base de datos bacterias del grupo HACEK, *Capnocytophaga* y *Pasteurella*, se encuentran sistemas manuales como Remel RapID NH (Remel, Lenexa, Kansas, EE. UU.), quadFERM+ kit (qF) (Analytab Products, Plainview, NY), BBL CRYSTAL™ Identification Systems *Neisseria*/*Haemophilus* (Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, Md.), API NH (bioMérieux, La Balme-les-Grottes, Francia) y sistemas semi/automatizados como la tarjeta NH de VITEK2 (bioMérieux, Durham, NC), el panel NID de Phoenix NID (BD) y el panel HNID de MicroScan (Beckman Coulter/American MicroScan, Sacramento, Calif.).

El sistema VITEK2 NH identifica la mayoría de las especies del grupo HACEK y *Capnocytophaga* incluidas en su base de datos, así, en un estudio publicado, se identificaron correctamente el 64% de cepas estudiadas, y con baja discriminación un 14,7%. De 6 cepas de especies de *Pasteurella* spp. que no están incluidas en la base de datos, 4 se identificaron mal y 2 no se identificaron¹⁵¹. En otro estudio multicéntrico que incluyó 95 aislamientos clínicos del grupo HACEK y 5 de *Capnocytophaga*, se identificaron correctamente el 98% de los aislamientos¹⁵². Valenza et al identificaron correctamente 36 de 42 (85,7%) aislamientos clínicos del grupo HACEK¹⁴³.

El panel *Haemophilus-Neisseria* Identification (HNID) (Beckman Coulter) es un sistema de microdilución para la identificación en 4 h

de *Haemophilus* y *Neisseria* spp., *Branhamella* (*Moraxella*) *catarrhalis* y *Gardnerella vaginalis*. En una evaluación de este panel, aislados de *E. corrodens*, *Kingella* spp. y *C. hominis* (bacterias no incluidas en la base de datos) produjeron patrones únicos. Los autores sugieren la modificación de los criterios de interpretación de determinadas pruebas, la ampliación de la base de datos para incluir otras especies y la sugerencia de pruebas confirmatorias adicionales para mejorar la precisión y la utilidad de este panel¹⁵³.

Algunos sistemas (API 20NE y API NH) pueden identificar mal *C. valvarum*¹⁵⁴.

Especies de *Kingella* pueden ser confundidas en los sistemas automáticos con especies de *Neisseria*, pero pueden ser diferenciadas de estas por la morfología microscópica y colonial y por pruebas adicionales como la prueba de la catalasa¹⁴³. La identificación de *K. kingae* en los laboratorios clínicos también se puede realizar con un amplio rango de sistemas comerciales⁶, tales como quadFERM+kit¹⁵⁵, API NH, tarjeta NH de VITEK2^{143,156} y tarjeta NID de Phoenix (BD)¹⁵⁷. En una comparación entre el sistema BD Phoenix™ con Microscan Walkaway (Beckman Coulter), el sistema BD Phoenix™ identificó correctamente aislados de *K. kingae* que eran erróneamente identificados como *Moraxella* spp. por el sistema Microscan¹⁵⁷.

P. multocida se puede identificar mediante API 20E y API 20NE. En una publicación en la que se comparan ambos sistemas, API 20NE identificó correctamente el 95% de los aislamientos, mientras que API 20E solo adscribía a esta especie el 60% de los aislamientos¹⁵⁸. La tarjeta GN de VITEK2 identifica correctamente el 48,5% de 66 aislamientos de distintas especies de *Pasteurella*, mientras que la utilización de pruebas bioquímicas convencionales identificó el 94%¹⁵⁹. Debido a la similitud fenotípica de algunos taxones de *Pasteurella*, la identificación en sistemas automatizados puede ser insatisfactoria¹⁶⁰⁻¹⁶³.

Identificación proteómica

Varios estudios han demostrado una buena identificación de los géneros *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella* (HACEK) por MALDI-TOF MS, así, Couturier et al estudiaron 103 especies de microorganismos del grupo HACEK y lograron un 93% de identificación del género y un 66% de identificación de la especie usando Microflex LT MALDI-TOF (Bruker Daltonics GmbH, Alemania) con la base de datos MALDI Biotyper 2.0 (Bruker)¹⁶⁴. Powell et al en 2013¹⁵⁶ evaluaron la capacidad de VITEK MALDI-TOF MS (VITEK MS) (bioMérieux, Durham, NC) para identificar los miembros de los géneros *Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Eikenella* y *Kingella* comparado con Remel RapID NH test y VITEK2 NH, usando como referencia la secuenciación del ARNr 16S. Para ello utilizaron 140 aislados y la base de datos VITEK MS SARAMIS de uso solo de investigación (RUO) versión 4.09. La identificación se consideró definitiva cuando la probabilidad proporcionada era superior al 70%. De los aislados estudiados, en 121 (86%) se identificó la especie y en 135 (96%) el género. Las identificaciones incorrectas incluyeron 11 *H. haemolyticus*, que fueron erróneamente identificados como *H. influenzae*, y 2 aislados de *A. aphrophilus*, que fueron identificados como *A. segnis* y *H. parainfluenzae*. Un estudio para evaluar la capacidad de MALDI-TOF en la identificación de bacterias y levaduras¹⁶⁵ analizó 51 aislamientos de bacterias del grupo HACEK y se obtuvo que el 98% de las cepas aisladas, que representaban 4 especies, eran correctamente identificadas por MALDI-TOF MS. Los aislamientos habían sido identificados previamente mediante VITEK II, API y pruebas bioquímicas, y se utilizó la secuenciación ARNr 16S para los resultados discrepantes.

MALDI-TOF MS ha sido utilizado en la identificación y caracterización de diferentes miembros del género *Haemophilus*¹⁶⁶. También en la identificación de aislados de *A. actinomycetemcomitans*¹⁴⁶. Durante un estudio centrado en la diferenciación entre *H. parahaemolyticus* y *H. paraphrohaemolyticus*, un taxón distinto de una especie no caracterizada de *Haemophilus* ha sido descrito y validado por

secuenciación del gen ARNr 16S como único. Esta única especie, ahora denominada *H. sputorum*, fue adicionalmente confirmada por MALDI-TOF MS usando la versión 2.0 del software de BioTyper gracias a la generación de un espectro único distinto del de las otras especies bacterianas analizadas¹⁶⁷.

Dos estudios han aplicado la técnica de MALDI-TOF utilizando la base de datos MALDI bioTyper en la identificación de *C. canimorsus* y de *C. cynodegmi*. Uno de ellos, utilizando 94 aislamientos de *C. canimorsus* y 10 de *C. cynodegmi* identificados por secuenciación de ARNr 16S, encontró un 17% de identificaciones correctas de especie *C. canimorsus* y un 100% de *C. cynodegmi*. Pero tras el establecimiento de una base de datos de referencia casera, que incorpora 51 espectros de *C. canimorsus* y 8 de *C. cynodegmi*, encontraron un 100% de identificaciones correctas en ambas especies. Lo que refleja la importancia de ir ampliando las bases de datos de MALDI-TOF¹⁶⁸. El otro estudio se realizó sobre 6 aislamientos de *C. canimorsus* y 20 de *C. cynodegmi*, también identificados mediante secuenciación de ARNr 16S y procedentes de sangre y heridas, y se comparó con VITEK2. VITEK2 identificó correctamente 10/20 aislamientos como *Capnocytophaga* spp., mientras que MALDI-TOF identificó correctamente 6/6 *C. canimorsus* y 13/14 *C. cynodegmi*¹⁶⁹. Varios casos clínicos publicados también han presentado la capacidad de MALDI-TOF para identificar las especies de *Capnocytophaga* de origen humano^{105,170}.

Un estudio ha valorado la eficacia de los métodos bioquímicos convencionales, el sistema VITEK2 y las 2 plataformas MALDI-TOF, VITEK MS y Bruker BioTyper MS para identificar *Pasteurella* spp. Se incluyeron 65 aislamientos (*P. multocida* [n = 41], *P. canis* [n = 17], *P. dagmatis* [n = 2], *P. stomatis* [n = 4] y *P. pneumotropica* [n = 1]) procedentes de 64 muestras de heridas, 1 de sangre y una cepa de referencia de *P. multocida*. Las pruebas bioquímicas convencionales identificaron el 94% de ellas, VITEK2 el 48,5% y ambas plataformas de MALDI-TOF el 89%. Se utilizó como método de referencia la secuenciación de *sodA*¹⁵⁹. Un caso publicado de meningitis por *P. multocida* ha presentado que MALDI-TOF puede ser utilizado como una técnica para identificar la relación clonal entre aislamientos de animales y de hombres¹⁷¹.

Detección mediante biología molecular

Los sistemas automatizados pueden presentar dificultades en la identificación de estas especies^{40,143,156}. A la vista de la similitud fenotípica de las especies y el número de sustratos requeridos, los métodos proteómicos y los moleculares (secuenciación de ARNr 16S, *sodA* o gen *rpoB*) parecen más adecuados para la identificación de especie de *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*, *Capnocytophaga*, *Pasteurella* y determinadas especies de *Haemophilus*^{40,172-174}. La técnica de secuenciación del ARNr 16S se basa en la extracción del ADN de muestras clínicas, seguido de incubación con *primers* universales que alinean con la porción conservada del gen ARNr 16S, resultando en la amplificación de la secuencia específica de las especies implicadas. Los productos de amplificación son entonces secuenciados y los resultados son emparejados con los datos depositados en GenBank u otra base de datos genómica extensa, o los productos son hibridados con sondas específicas del organismo¹⁷³.

También se han descrito ensayos de PCR en tiempo real para la cuantificación de bacterias en la placa subgingival^{27,175}, saliva^{176,177} y otras muestras¹⁷⁸. Entre los patógenos que se cuantifican siempre se incluyen *A. actinomycetemcomitans* y en algunos casos *E. corrodens*¹⁷⁶.

Como con otros agentes de endocarditis bacteriana, la PCR de rango amplio se ha utilizado con éxito para la detección de *C. hominis* y *C. valvarum* directamente de muestras clínicas^{51,179,180}.

Un número importante de infecciones osteoarticulares pediátricas permanece bacteriológicamente sin confirmar y, en otros casos, el aislamiento, la identificación completa del microorganismo responsable y las pruebas de sensibilidad a los agentes antimicrobianos requieren un mínimo de 2 o 3 días. En los últimos años, el uso de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos ha permitido la identi-

ficación de los agentes etiológicos de las infecciones articulares y óseas en menos de 24 h^{181,182}. Uno de los enfoques es la secuenciación de la porción conservada del gen ARNr 16S^{183,184}. Verdier et al¹⁸⁵, usando medios sólidos y frascos de hemocultivos, confirmaron el diagnóstico en 64 de 171 (37,4%) muestras de exudados de artritis y osteomielitis, de los cuales en 9 creció *K. kingae*. Siguiendo el método de amplificación y secuenciación ARNr 16S, de las 107 muestras de cultivo negativas se encontraron 15 positivas, todas para *K. kingae*. Esta metodología también ha permitido identificar *K. kingae* en un caso de pericarditis⁷².

Alternativamente, con las muestras clínicas se puede realizar un procedimiento de PCR empleando *primers* dirigidos selectivamente a las bacterias más probablemente implicadas. En los últimos años, técnicas de amplificación de ácidos nucleicos que utilizan secuencias de ADN específicas de *K. kingae*, tales como *cpn60* (que codifica una proteína la chaperonina 60)¹⁸⁶ o los genes que codifican la citotoxina RTX^{65,66}, se han introducido en la práctica clínica con el objetivo de mejorar su detección. Una PCR de amplio espectro también ha permitido detectar secuencias específicas de *K. kingae* en muestras osteoarticulares con cultivo negativo¹⁸⁷. Los resultados obtenidos mejoran los de la PCR universal ARNr 16S. A causa del papel predominante de *K. kingae* en niños menores de 4 años con infección ósea o articular, los autores recomiendan el uso de una PCR con *primers* específicos de *K. kingae* como técnica de primera línea en este segmento de población, reservando el uso de la de amplio espectro para los casos en que la PCR específica ha sido negativa⁶.

Se ha desarrollado una PCR para *A. actinomycetemcomitans*¹⁸⁸, y en unos pocos casos, la PCR de amplio espectro ha llevado al diagnóstico de la infección por *A. actinomycetemcomitans* a partir de válvulas cardíacas o de émbolos^{32,180}.

También se ha utilizado una PCR para la detección de *E. corrodens* en placas subgingivales¹⁸⁸.

La aplicación de las técnicas moleculares ha dado lugar a un aumento de la identificación de *Capnocytophaga* spp. La secuenciación del gen ARNr 16S es en este momento la herramienta diagnóstica más adecuada¹⁴⁹. Asimismo, la técnica de PCR ha permitido la detección de *Capnocytophaga*¹⁸⁹ y de *Pasteurella*¹⁹⁰.

Diagnóstico serológico

No es de utilidad en el diagnóstico de la infección por este grupo de bacterias.

Determinación de la sensibilidad a los agentes antimicrobianos

Las pruebas de sensibilidad a los agentes antimicrobianos de las bacterias de crecimiento lento o infrecuentemente aisladas, incluyendo el grupo HACEK y *Pasteurella*, ha sido objeto de una guía del CLSI¹⁹¹. La mayor parte de las bacterias de crecimiento lento no crece satisfactoriamente en los sistemas estándar para el estudio de la sensibilidad que usan medios sin suplementar, por ello se han incluido modificaciones que generalmente introducen el uso de medios de cultivo con nutrientes adicionados, a veces un tiempo de incubación prolongado y/o la incubación en una atmósfera con los valores incrementados de CO₂^{191,192}. Para las pruebas de sensibilidad a los agentes antimicrobianos de los miembros del grupo HACEK se puede utilizar la microdilución en caldo Mueller-Hinton ajustado en cationes con 2,5-5% de sangre lisada de caballo. Algunos aislados pueden requerir 48 h de incubación para obtener un crecimiento adecuado. Algunos aislados pueden no crecer satisfactoriamente en caldo de Mueller-Hinton con sangre lisada de caballo¹⁹². Para las pruebas de sensibilidad a los antibióticos mediante la técnica de disco difusión de *Haemophilus* se recomienda el agar *Haemophilus test medium* (HTM) con incubación de 16-18 h a 35 °C en atmósfera aerobia con el 5-7% de CO₂, y para el método de dilución en caldo se recomienda caldo HTM durante 20-24 h de incubación en atmósfera aerobia¹⁹³.

Los métodos de microdilución en caldo y difusión en disco se han descrito por la CLSI para las pruebas de sensibilidad de *Pasteurella* spp. Los medios recomendados para microdilución en caldo es caldo de Mueller-Hinton ajustado en cationes con sangre lisada de caballo y para difusión en disco, agar de Mueller-Hinton con 5% de sangre de cordero. En ambos casos se recomienda una atmósfera aerobia, 18-24 h de incubación. Los antibióticos que se recomienda incluir son amoxicilina-ácido clavulánico, cefalosporinas, fluoroquinolonas, macrólidos, penicilinas, tetraciclinas y cotrimoxazol¹⁹².

La realización de las pruebas de sensibilidad está justificada en aislados de sitios normalmente estériles, así como en los de origen respiratorio, especialmente en pacientes inmunocomprometidos¹⁹². Asimismo se recomienda en estos aislados la realización de una prueba de detección de betalactamasa, como la prueba de la cefalosporina

cromogénica¹⁹². Las pruebas de sensibilidad de aislados de heridas de mordeduras no son necesarias, ya que las infecciones de heridas por mordeduras son generalmente tratadas de forma empírica con agentes (p. ej., amoxicilina-ácido clavulánico) que cubren la variedad de microorganismos más probablemente implicados en la infección¹⁹².

El European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) recomienda la utilización de agar MH-F MH suplementado con 5% de sangre de caballo defibrinada con 20 mg/l de β -NAD, para las pruebas de sensibilidad en disco para *H. influenzae*, *P. multocida* y *K. kingae*. También recomienda caldo MH-F, con cationes ajustados y suplementado con un 5% sangre de caballo lisada y 20 mg/l de β -NAD. En ambos casos solo incluye los valores de corte de *H. influenzae*, *Pasteurella* spp. y *K. kingae*. Los antibióticos para los que existen puntos de corte en EUCAST para *Pasteurella* son bencilpenicilina, amoxi-

Tabla 3
Tratamiento antimicrobiano de las infecciones producidas por las bacterias del grupo HACEK, *Pasteurella* y *Capnocytophaga*

Especie	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Resistencia
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Ampicilina +/- aminoglucósido	Cefalosporinas 3. ^a	Algunas cepas son resistentes a las cefalosporinas 3. ^a
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>		Carbapenem	
<i>Haemophilus pittmaniae</i>			
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	Amoxicilina-clavulánico +/- aminoglucósido	Cefalosporina 3. ^a	<i>A. actinomycetemcomitans</i> es resistente a penicilina, clindamicina, y puede ser resistente a vancomicina y eritromicina
<i>Aggregatibacter aphrophilus</i>		Cotrimoxazol	
<i>Aggregatibacter segnis</i>		Doxiciclina	
		Ciprofloxacino	
		<i>A. actinomycetemcomitans</i> es sensible a metronidazol	
<i>Cardiobacterium hominis</i>	Cefalosporinas 3. ^a +/- aminoglucósido	Piperacilina-tazobactam	
<i>Cardiobacterium valvarum</i>		Carbapenem	
<i>Eikenella corrodens</i>	Ceftriaxona	Doxiciclina	Metronidazol
	Amoxicilina-clavulánico	Levofloxacino	Cloxacilina
		Meropenem	Cefalosporinas 1. ^a y 2. ^a
		Aminoglucósidos	Clindamicina
			Macrólidos
<i>Kingella kingae</i>	Penicilina G	Quinolonas	Algunas cepas producen betalactamasas
<i>Kingella denitrificans</i>	Cefalosporinas 3. ^a +/- aminoglucósido	Carbapenems	
<i>Kingella oralis</i>		Tetraciclinas	
<i>Kingella potus</i>		Cotrimoxazol	
<i>Capnocytophaga</i> spp.	Amoxicilina-clavulánico	Clindamicina	Aminoglucósidos
	Piperacilina-tazobactam	Linezolid	Colistina
	Carbapenem	Cefalosporina 3. ^a	
<i>Pasteurella multocida</i>	Amoxicilina-clavulánico	Doxiciclina	<i>P. multocida</i> es resistente a cloxacilina, cefalosporinas 1. ^a , clindamicina, eritromicina, aminoglucósidos
<i>Pasteurella dagmatis</i>	Penicilina	Cefalosporina 3. ^a	
<i>Pasteurella gallinarum</i>		Fluoroquinolona	
		Carbapenem	
		Cotrimoxazol	

cilina, ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefotaxima, ciprofloxacino, levofloxacino, ácido nalidíxico, doxiciclina, tetraciclina y cotrimoxazol, y para *K. kingae*, además de estos, se incluyen ceftriaxona, cefuroxima intravenosa, meropenem, azitromicina, claritromicina, eritromicina, clindamicina y rifampicina¹⁹⁴.

Sensibilidad a los agentes antimicrobianos

Los datos sobre la sensibilidad a los agentes antimicrobianos de las bacterias del grupo HACEK y otras bacterias de crecimiento lento son limitados, principalmente debido a que su aislamiento es infrecuente y no son fáciles de cultivar. Además, las pruebas de sensibilidad a los agentes antimicrobianos son complejas y difíciles de implementar en los laboratorios clínicos, por lo que en muchos casos se recurre a métodos no estandarizados. De los datos disponibles se observa que las cefalosporinas de amplio espectro y las fluoroquinolonas son ampliamente activas frente a las bacterias del grupo HACEK. Estas bacterias también son generalmente sensibles a penicilina y ampicilina¹⁹⁵⁻¹⁹⁷.

La producción de betalactamasa entre los miembros del grupo HACEK está bien documentada, y los aislados productores de betalactamasa son resistentes a ampicilina¹⁹². Así, aislados ocasionales de *C. hominis*, *E. corrodens*, *Kingella* spp. y *Pasteurella* spp. producen betalactamasa^{195,198-200}, sin embargo no se ha demostrado en *A. actinomycetemcomitans*^{201,202}.

Las especies de *Haemophilus* son habitualmente sensibles a betalactámicos (tabla 3), aunque se ha descrito un número considerable de cepas de *Haemophilus* spp. productoras de betalactamasa. Las cepas productoras de betalactamasa son sensibles a cefalosporinas de 2.^a y 3.^a generaciones, carbapenems y a la asociación de betalactámicos con inhibidores de betalactamasa como amoxicilina-ácido clavulánico y piperacilina-tazobactam. También algunos aislados de *Haemophilus* y *E. corrodens* pueden ser resistentes a ampicilina debido a otros mecanismos distintos a la producción de betalactamasa^{192,195}. La resistencia a ampicilina de las cepas de *Haemophilus* no productoras de betalactamasa se debe, generalmente, a modificaciones de las proteínas de unión a penicilina²⁰³. Estas cepas también tienen las concentraciones mínimas inhibitorias más elevadas a las cefalosporinas de 2.^a y 3.^a generaciones²⁰⁴. Otros antibióticos activos frente a *Haemophilus* son los macrólidos, las fluorquinolonas, las tetraciclinas y el cotrimoxazol. De estos antibióticos, cotrimoxazol es el que tiene mayor tasa de resistencia en *H. parainfluenzae*, en algunas zonas con tasas cercanas al 50%²⁰⁵.

A. actinomycetemcomitans y *A. aphrophilus* son sensibles a cefalosporinas, fluoroquinolonas, tetraciclinas y aminoglucósidos. *A. actinomycetemcomitans* es resistente a penicilina, clindamicina, y puede ser resistente a vancomicina y eritromicina^{197,206}. La resistencia a ampicilina no es infrecuente^{207,208}, pero la amoxicilina combinada con un inhibidor de betalactamasa es efectiva¹⁹⁷. El tratamiento de las infecciones por estos microorganismos suele hacerse con amoxicilina-clavulánico acompañado de un aminoglucósido en los casos de endocarditis o bacteriemia (tabla 3).

C. hominis y *C. valvarum* son habitualmente sensibles a betalactámicos, incluyendo penicilina, fluorquinolonas, aminoglucósidos y tetraciclinas (tabla 3). La susceptibilidad a macrólidos y aminoglucósidos es variable^{146,197,209}. La producción de betalactamasa es rara, y sus efectos pueden ser neutralizados por el ácido clavulánico^{192,210}. El tratamiento recomendado para la endocarditis por *C. hominis* es ceftriaxona o ciprofloxacino durante al menos 4 semanas en la endocarditis sobre válvula nativa y 6 semanas para los casos de endocarditis sobre válvula protésica²¹¹. Los pacientes con endocarditis sobre válvula nativa se pueden tratar solo con antibioterapia, aunque en algunos casos puede ser necesaria la cirugía para resolver la infección.

E. corrodens es generalmente sensible a ampicilina, cefalosporinas de 2.^a y 3.^a generaciones, carbapenems, doxiciclina, azitromicina y fluoroquinolonas y resistente a cloxacilina, aminoglucósidos, eritromicina, clindamicina, metronidazol y vancomicina (tabla 3). Presenta

una sensibilidad variable a cefalosporinas de 1.^a generación y penicilina^{53,197,212}. Se han informado cepas productoras de betalactamasa, pero la enzima era inhibida por inhibidores de betalactamasa. Las betalactamasas pueden ser plasmídicas o cromosómicas^{192,213}.

K. kingae y *K. denitrificans* son generalmente sensibles a penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, aminoglucósidos, macrólidos, tetraciclinas, quinolonas y cotrimoxazol. Algunos aislamientos son resistentes a eritromicina y la mayoría, a clindamicina y vancomicina^{130,197} (tabla 3). Los aislamientos publicados resistentes a ampicilina son sensibles a la combinación de esta con un inhibidor de betalactamasa^{76,214}.

Capnocytophaga spp. es normalmente sensible a penicilinas con inhibidores de betalactamasa, cefalosporinas de amplio espectro, carbapenems, lincosamidas, macrólidos, tetraciclinas y fluoroquinolonas, pero presenta resistencia a colistina y a aminoglucósidos²¹⁵. Se han comunicado aislamientos multiresistentes a los antibióticos¹¹¹.

Pasteurella spp. es generalmente sensible a penicilina y ampicilina, sin embargo se han publicado aislados de *Pasteurella* spp. de origen respiratorio resistentes a penicilina por la producción de betalactamasa sensible a inhibidores^{198,216-219}. Generalmente, también es sensible a amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de amplio espectro, tetraciclinas, fluoroquinolonas y cotrimoxazol, pero a menudo son resistentes a cefalosporinas de 1.^a generación, clindamicina, macrólidos, cloxacilina y aminoglucósidos^{216,220} (tabla 3). Para los aislados de *Pasteurella* spp. de heridas de mordeduras, las pruebas de sensibilidad no son necesarias, ya que unas variedades de microorganismos están con frecuencia presentes en estas muestras. La terapia empírica dirigida hacia estos microorganismos es generalmente efectiva también para *P. multocida*¹⁹². Todas las especies son normalmente sensibles a penicilinas, cefalosporinas y tetraciclinas⁵.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Weinstein MP. Emerging data indicating that extended incubation of blood cultures has little clinical value. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1681-2.
- Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clin Inf Dis*. 2005;41:1677-80.
- Petti CA, Bhalley HS, Weinstein MP, Joho K, Wakefield T, Reller LB, et al. Utility of extended blood culture incubation for isolation of *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, and *Kingella* organisms: a retrospective multicenter evaluation. *J Clin Microbiol*. 2006;44:257-9.
- Norskov-Lauritsen N, Kilian M. Reclassification of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, and *Haemophilus segnis* as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, gen. nov., comb. nov., *Aggregatibacter aphrophilus* comb. nov., and *Aggregatibacter segnis* comb. nov., and emended description of *Aggregatibacter aphrophilus* to include V factor-dependent and V factor-independent isolates. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2006;56:2135-56.
- Janda WM. Update on family Pasteurellaceae and the status of genus *Pasteurella* and genus *Actinobacillus*. *Clin Microbiol Newsl*. 2011;33:135-44.
- Yagupsky P. *Kingella kingae*: Carriage, transmission, and disease. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:54-79.
- Slotnick IJ, Dougherty M. Further characterization of an unclassified group of bacteria causing endocarditis in man: *Cardiobacterium hominis* gen. et sp. n. *Antonie van Leeuwenhoek*. 1964;30:261-72.
- Han XY, Meltzer MC, Woods JT, Fainstein V. Endocarditis with ruptured cerebral aneurysm caused by *Cardiobacterium valvarum* sp. nov. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1590-5.
- Frandsen EV, Poulsen K, Könönen E, Kilian M. Diversity of *Capnocytophaga* species in children and description of *Capnocytophaga leadbetteri* sp. nov. and *Capnocytophaga* genospecies AHN8471. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2008;58:324-36.
- Brenner DJ, Hollis DG, Fanning GR, Weaver RE. *Capnocytophaga canimorsus* sp. nov. (formerly CDC group DF-2), a cause of septicemia following dog bite, and *C. cynodegmi* sp. nov., a cause of localized wound infection following dog bite. *J Clin Microbiol*. 1989;27:231-5.
- Ho HH, Cheung CW, Yeung CK. Septic peripheral embolization from *Haemophilus parainfluenzae* endocarditis. *Eur Heart J*. 2006;27:100.
- Nwaohiri N, Urban C, Gluck J, Ahluwalia M, Wehbeh W. Tricuspid valve endocarditis caused by *Haemophilus parainfluenzae*: a case report and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009;64:216-9.
- Cardines R, Giufrè M, Ciofi Degli Atti ML, Accogli M, Mastrantonio P, Cerquetti M. *Haemophilus parainfluenzae* meningitis in an adult with acute otitis media. *New Microbiol*. 2009;32:213-5.

14. Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:336-63.
15. Ungkanont K, Yellon RF, Weissman JL, Casselbrant ML, González-Valdepeña H, Bluestone CD. Head and neck space infections in infants and children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;112:375-82.
16. Rele M, Giles M, Daley AJ. Invasive *Haemophilus parainfluenzae* maternal-infant infections: an Australian perspective and case report. *Aust NZ J Obstet Gynecol.* 2006;46:254-60.
17. Frankard J, Rodriguez-Villalobos H, Struelens MJ, Jacobs F. *Haemophilus parainfluenzae*: an underdiagnosed pathogen of biliary tract infections? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:46-8.
18. Patel SB, Hashmi ZA, Marx RJ. A retroperitoneal abscess caused by *Haemophilus parainfluenzae* after endoscopic retrograde cholangiopancreatography and open cholecystectomy with a common bile duct exploration: a case report. *J Med Case Rep.* 2010;4:170-2.
19. Huang ST, Lee HC, Lee NY, Liu KH, Ko WC. Clinical characteristics of invasive *Haemophilus aphrophilus* infections. *J Microbiol. Immunol Infect.* 2005;38:271-6.
20. Jung GW, Parkins MD, Church D. Pyogenic ventriculitis complicating *Aggregatibacter aphrophilus* infective endocarditis: a case report and literature review. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2009;20:e107-9.
21. Ariyaratnam S, Gajendragadkar PR, Dickinson RJ, Roberts P, Harris K, Carmichael A, et al. Liver and brain abscess caused by *Aggregatibacter paraphrophilus* in association with a large patent foramen ovale: a case report. *J Med Case Rep.* 2010;4:69.
22. O'Grady G, Barnett T, Thomson N. Intraparotid lymphadenitis caused by *Haemophilus aphrophilus*. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136 Suppl 4:S54-5.
23. Colson P, LaScola B, Champsaur P. Vertebral infections caused by *Haemophilus aphrophilus*: case report and review. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7:107-13.
24. Kiddy K, Webberley J. *Haemophilus aphrophilus* as a cause of chronic suppurative pulmonary infection and intra-abdominal abscesses. *J Infect.* 1987;15:161-3.
25. Pasqualini L, Mencacci A, Scarponi AM, Leli C, Fabbriani G, Callarelli L, et al. Cervical spondylodiscitis with spinal epidural abscess caused by *Aggregatibacter aphrophilus*. *J Med Microbiol.* 2008;57:652-5.
26. Wu D, Giri B. *Haemophilus paraphrophilus* peritonitis followed by tuberculous peritonitis and Pott's disease. *Am J Med Sci.* 2010;340:511-3.
27. Chen C, Wang T, Chen W. Occurrence of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* serotypes in subgingival plaque from United States subjects. *Mol Oral Microbiol.* 2010;25:207-14.
28. Novak MJ, Dawson DR 3rd, Magnusson I, Karpinia K, Polson A, Polson A, et al. Combining host modulation and topical antimicrobial therapy in the management of moderate to severe periodontitis: a randomized multicenter trial. *J Periodontol.* 2008;79:33-41.
29. Renvert S, Lessem J, Dahlén G, Lindahl C, Svensson M. Topical minocycline microspheres versus topical chlorhexidine gel as an adjunct to mechanical debridement of incipient peri-implant infections: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2006;33:362-9.
30. Wang CY, Wang HC, Li JM, Wang JY, Yang KC, Ho YK, et al. Invasive infections of *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010;43:491-7.
31. Potron A, Mainardi JL, Podglajen I, Meunier F, Sanson-le Pors MJ, Berçot B. Recurrent infective endocarditis due to *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: reinfection or relapse. *J Med Microbiol.* 2010;59:1524-6.
32. Westling K, Vondracek M. *Actinobacillus (Aggregatibacter) actinomycetemcomitans* (HACEK) identified by PCR/16S rRNA sequence analysis from the heart valve in a patient with blood culture negative endocarditis. *Scand J Infect Dis.* 2008;40:981-96.
33. Antony B, Thomas S, Chandrashekar SC, Kumar MS, Kumar V. Osteomyelitis of the mandible due to *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009;52:115-6.
34. Hagiwara S, Fujimaru T, Ogino A, Takano T, Sekijima T, Kagimoto S, et al. Lung abscess caused by infection with *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Pediatr Int.* 2009;51:748-51.
35. Stepanović S, Tosić T, Savić B, Jovanović M, K'ouas G, Carlier JP. Brain abscess due to *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *APMIS.* 2005;113:225-8.
36. Binder MI, Chua J, Kaiser PK, Mehta N, Isada CM. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endogenous endophthalmitis: report of two cases and review of the literature. *Scand J Infect Dis.* 2003;35:133-6.
37. Nashi M, Venkatachalam AK, Unsworth PF, Muddu BN. Diskitis caused by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Orthopedics.* 1998;21:714-6.
38. Shenoy S, Kavitha R, Laxmi V, Pai SM, Prabhu G. Septic arthritis due to *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Ind J Pediatr.* 1996;63:569-70.
39. Carson HJ, Rezmer S, Belli J. *Haemophilus segnis* cholecystitis: a case report and literature review. *J Infect.* 1997;35:85-6.
40. Lau SK, Woo PC, Mok MY, Teng JL, Tam VK, Chan KK, et al. Characterization of *Haemophilus segnis*, an important cause of bacteremia, by 16S rRNA gene sequencing. *J Clin Microbiol.* 2004;42:877-80.
41. Somers CJ, Millar BC, Xu J, Moore DP, Moran AM, Maloney C, et al. *Haemophilus segnis*: a rare cause of endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9:1048-50.
42. Chentanez T, Khawcharoenporn T, Chokrungranon N, Joyner J. *Cardiobacterium hominis* endocarditis presenting as acute embolic stroke: a case report and review of the literature. *Heart Lung.* 2010;40:262-9.
43. Lena TS, De Meulemeester C. A case of infective endocarditis caused by *Cardiobacterium hominis* in a patient with HLAB27 aortitis. *Can J Neurol Sci.* 2009;36:385-7.
44. Currie PF, Codispoli M, Mankad PS, Godman MJ. Late aortic homograft valve endocarditis caused by *Cardiobacterium hominis*: a case report and review of the literature. *Heart.* 2000;83:579-81.
45. Shivaprakasha S, Radhakrishnan K, Kamath P, Karim P. Late prosthetic valve endocarditis due to *Cardiobacterium hominis*, an unusual complication. *Ind J Med Microbiol.* 2007;25:64-6.
46. Nurnberger M, Treadwell T, Lin B, Weintraub A. Pacemaker lead infection and vertebral osteomyelitis presumed due to *Cardiobacterium hominis*. *Clin Infect Dis.* 1998;27:890-1.
47. Bhan I, Chen EJ, Bazari H. Isolation of *Cardiobacterium hominis* from the peritoneal fluid of a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Scand J Infect Dis.* 2006;38:301-3.
48. Push T, Fisher MA, Gander RM. *Cardiobacterium valvarum*, an emerging new HACEK organism, as the causative agent of infective endocarditis: case report and review of the literature. *Clin Microbiol Newsl.* 2015;37:127-32.
49. Chen M, Kemp M, Bruun NE, Bangsberg JM, Højlyng N, Hesselbjerg A, et al. *Cardiobacterium valvarum* infective endocarditis and phenotypic/molecular characterization of 11 *Cardiobacterium* species strains. *J Med Microbiol.* 2011;60:522-8.
50. Hoffman MJ, Macrie BD, Taiwo BO, Qi C. Prosthetic valve/conduit infection caused by *Cardiobacterium valvarum*. *Infection.* 2010;38:245-6.
51. Vanerková M, Zaloudíková B, Nemcová E, Juránková J, Pol J, Cerný J, et al. Detection of *Cardiobacterium valvarum* in a patient with aortic valve infective endocarditis by broad-range PCR. *J Med Microbiol.* 2010;59:231-4.
52. Rocas IN, Siqueira JF. Culture-independent detection of *Eikenella corrodens* and *Veillonella parvula* in primary endodontic infections. *J Endod.* 2006;32:509-12.
53. Uda ta T, Hiraki N, Shiomori T, Miyamoto H, Fujimura T, Inaba T, et al. *Eikenella corrodens* in head and neck infections. *J Infect.* 2007;54:343-8.
54. Hoyle SL, Antony S. *Eikenella corrodens*: an unusual cause of severe parapneumonic infection and empyema in immunocompetent patients. *J Natl Med Assoc.* 2001;93:224-9.
55. Asensi V, Alvarez M, Carton JA, Lago M, Maradona JA, Asensi JM, et al. *Eikenella corrodens* brain abscess after repeated periodontal manipulations cured with imipenem and neurosurgery. *J Infect.* 2002;30:240-2.
56. Mahapatra A, Mishra S, Pattnaik D, Pattnaik K. Bacterial endocarditis due to *Eikenella corrodens*: a case report. *Indian J Med Microbiol.* 2003;21:135-6.
57. Gonzalez MH, Garst J, Nourbakhsh P, Pulvirenti J, Hall RF Jr. Abscesses of the upper extremity from drug abuse by injection. *J Hand Surg Am.* 1993;18:868-70.
58. Arnon R, Ruzal-Shapiro C, Salen E, DeFelice A, Kazlow P. *Eikenella corrodens*: a rare pathogen in a polymicrobial hepatic abscess in an adolescent. *Clin. Pediatr.* 1999;38:429-32.
59. Garnier F, Masson G, Bedu A, Masson P, Decroisette E, Guignon V, et al. Maternal-fetal infections due to *Eikenella corrodens*. *J Med Microbiol.* 2009;58:273-5.
60. Yagupsky P, Dagan R, Prajrod F, Merimes M. Respiratory carriage of *Kingella kingae* among healthy children. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:673-8.
61. Kiang KM, Ogunmodede F, Juni BA, Boxrud DJ, Glennen A, Bartkus JM, et al. Outbreak of osteomyelitis/septic arthritis caused by *Kingella kingae* among child care center attendees. *Pediatrics.* 2005;116:e206-13.
62. Yagupsky P, Erlich Y, Ariela S, Trefler R, Porat N. Outbreak of *Kingella kingae* skeletal system infections in children in daycare. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:526-32.
63. Dubnov-Raz G, Ephros M, Garty BZ, Schlesinger Y, Maayan-Metzger A, Hasson J, et al. Invasive pediatric *Kingella kingae* infections: a nationwide collaborative study. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:639-43.
64. Yagupsky P, Porsch E, St. Geme JW. *Kingella kingae*: an emerging pathogen in young children. *Pediatrics.* 2011;127:557-65.
65. Ceroni D, Cherkaoui A, Ferey S, Kaelin A, Schrenzel J. *Kingella kingae* osteoarticular infections in young children: clinical features and contribution of a new specific real-time PCR assay to the diagnosis. *J Pediatr Orthop.* 2010;30:301-4.
66. Cherkaoui A, Ceroni D, Emonet S, Lefevre Y, Schrenzel J. Molecular diagnosis of *Kingella kingae* osteoarticular infections by specific real-time PCR assay. *J Med Microbiol.* 2009;58:65-8.
67. Mounile K, Merckx J, Glorion C, Pouliquen JC, Berche P, Ferroni A. Bacterial aetiology of acute osteoarticular infections in children. *Acta Paediatr.* 2005;94:419-22.
68. Elyès B, Mehdi G, Kamel BH, Hela Z, Imen BS. *Kingella kingae* septic arthritis in an adult. *Joint Bone Spine.* 2006;73:472-3.
69. Seña AC, Seed P, Nicholson B, Joyce M, Cunningham CK. *Kingella kingae* endocarditis and a cluster investigation among daycare attendees. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:86-8.
70. Rotsein A, Konstantinov IE, Penny DJ. *Kingella* infective endocarditis resulting in a perforated aortic root abscess and fistulous connection between the sinus of Valsalva and the left atrium in a child. *Cardiol Young.* 2010;20:332-3.
71. Korach A, Olshstain-Pops K, Schwartz D, Moses A. *Kingella kingae* prosthetic valve endocarditis complicated by a paravalvular abscess. *Isr Med Assoc J.* 2009;11:251-3.
72. Matta M, Wermert D, Podglajen I, Sanchez O, Buu-Hoi A, Gutmann L, et al. Molecular diagnosis of *Kingella kingae* pericarditis by amplification and sequencing of the 16S rRNA gene. *J Clin Microbiol.* 2007;45:3133-4.
73. Ramana KV, Mohanty SK. An adult case of urinary tract infection with *Kingella kingae*: a case report. *J Med Case Rep.* 2009;3:7236.
74. Kim YH, Panday V, Reilly C. Isolation of *Kingella denitrificans* from a corneal ulcer. *Cornea.* 2010;30:472-3.
75. Maccato M, McLean W, Riddle G, Faro S. Isolation of *Kingella denitrificans* from amniotic fluid in a woman with chorioamnionitis: a case report. *J Reprod Med.* 1991;36:685-7.
76. Minamoto GY, Sordillo EM. *Kingella denitrificans* as a cause of granulomatous disease in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1992;15:1052-3.
77. Molina R, Baró T, Torné J, Miralles R, Gutiérrez J, Solsona JF, et al. Empyema caused by *Kingella denitrificans* and *Peptostreptococcus* spp. in a patient with bronchogenic carcinoma. *Eur Respir J.* 1988;1:870-1.

78. Dewhurst FE, Chen CK, Paster BJ, Zambon JJ. Phylogeny of species in the family Neisseriaceae isolated from human dental plaque and description of *Kingella orale* sp. nov. Int J Syst Bacteriol. 1993;43:490-9.
79. Lawson PA, Malnick H, Collins MD, Shah JJ, Chattaway MA, Bendall R, et al. Description of *Kingella potus* sp. nov., an organism isolated from a wound caused by an animal bite. J Clin Microbiol. 2005;43:3526-9.
80. Baquero F, Fernandez J, Drona F, Erice A, Perez de Oteiza J, Reguera JA, et al. Capnophilic and anaerobic bacteremia in neutropenic patients: an oral source. Rev Infect Dis. 1990;12 Suppl 2:S157-60.
81. Viudes A, Orero A, Larrea L, Pérez Bellés C, Pérez de León A, Pérez Silvert M, et al. Bacteremia caused by *Capnocytophaga ochracea*: apropos of 2 cases. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1997;15:338-9.
82. Bonatti H, Rossboth DW, Nachbaur D, Fille M, Aspöck C, Hend I, et al. A series of infections due to *Capnocytophaga* spp in immunosuppressed and immunocompetent patients. Clin Microbiol Infect. 2003;9:380-7.
83. Marco F, Lozano M, Almela M, Bladé J, Jimenez de Anta MT. Sepsis caused by *Capnocytophaga ochracea* in a patient with acute leukemia. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1989;7:394-6.
84. Kim JA, Hong SK, Kim EC. *Capnocytophaga sputigena* bacteremia in a patient with chronic lymphocytic leukemia. Ann Lab Med. 2014;34:325-7.
85. Martino R, Rámila E, Capdevila JA, Planes A, Rovira M, Ortega MD, et al. Bacteremia caused by *Capnocytophaga* species in patients with neutropenia and cancer: results of a multicenter study. J Clin Infect Dis. 2001;33:E20-2.
86. Rummens JL, Verfaillie C, Louwagie A, Boelaert J, Van Landuyt HW. *Capnocytophaga* infection: a risk in the immunocompromised host. Acta Clin Belg. 1984;39:109-13.
87. Geisler WM, Malhotra U, Stamm WE. Pneumonia and sepsis due to fluoroquinolone-resistant *Capnocytophaga gingivalis* after autologous stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2001;28:1171-3.
88. Bilgrami S, Bergstrom SK, Peterson DE, Hill DR, Dainiak N, Quinn JJ, et al. *Capnocytophaga* bacteremia in a patient with Hodgkin's disease following bone marrow transplantation: case report and review. Clin Infect Dis. 1992;14:1045-9.
89. Pokroy-Shapira E, Shiber S, Molad Y. *Capnocytophaga* bacteraemia following rituximab treatment. BMJ Case Reports. 2012;13:2012.
90. Heidemann DG, Pflugfelder SC, Kronish J, Alfonso EC, Dunn SP, Ullman S. Necrotizing keratitis caused by *Capnocytophaga ochracea*. Am J Ophthalmol. 1988;105:655-60.
91. Rubsamen PE, McLeish WM, Pflugfelder S, Miller D. *Capnocytophaga* endophthalmitis. Ophthalmology. 1993;100:45-69.
92. Parenti DM, Snyderman DR. *Capnocytophaga* species: Infections in nonimmunocompromised and immunocompromised hosts. J Infect Dis. 1985;151:140-7.
93. Li A, Tambyah P, Chan D, Leong KK. *Capnocytophaga sputigena* empyema. J Clin Microbiol. 2013;51:2772-4.
94. Beck JD, Eke P, Heiss G, Madianos P, Couper D, Lin D, et al. Periodontal disease and coronary heart disease: a reappraisal of the exposure. Circulation. 2005;112:19-24.
95. Chan JF, Wong SS, Leung SS, Li IW, To KK, Cheng VC, et al. *Capnocytophaga sputigena* primary iliopsoas abscess. J Med Microbiol. 2010;59:1368-70.
96. Marín P, García-Martos P, Del Mar Álvarez M, Márquez J, Arroyo F, Mira J. Endocarditis caused by *Capnocytophaga sputigena*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1993;11:346.
97. Baranda M, Montejo, Acha Arrieta V, Hernandez Almaraz J, Perez Rodriguez M, Antonana Oraeta M, et al. Two cases of *Capnocytophaga* bacteremia, one with endocarditis. Can Med Assoc J. 1984;130:1420.
98. BuuHoi AY, Joundy S, Acar JF. Endocarditis caused by *Capnocytophaga ochracea*. J Clin Microbiol. 1988;26:1061-2.
99. Hsieh CJ, Hwang KP, Kuo KC, Hsueh PR. Facial cellulitis because of *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* and *Capnocytophaga* species in an immunocompetent patient. J Microbiol Immunol Infect. 2011;44:149-51.
100. Duong M, Besancenot JF, Neuwirth C, Buisson M, Chavanet P, Portier H. Vertebral osteomyelitis due to *Capnocytophaga* species in immunocompetent patients: report of two cases and review. Clin Infect Dis. 1996;22:1099-101.
101. Piau C, Arvieux C, Bonnaure Mallet M, Jolivet Gougeon A. *Capnocytophaga* spp. involvement in bone infections: a review. Int J Antimicrob Agents. 2013;41:509-15.
102. Ebinger M, Nichterlein T, Schumacher UK, Manncke B, Schmidt D, Bohn I. Isolation of *Capnocytophaga* from an abscess in an immunocompetent adolescent. Clin Infect Dis. 2000;30:60-7.
103. Ricciardi B, Galgani I, Trezzi M, Toti M. Cerebral abscess caused by *Capnocytophaga* spp. in an immunocompetent subject: case report. Infez Med. 2008;16:162-3.
104. Rubino G, Correia A, Rodrigues F. [Frontal mass: diagnostic challenges]. Acta Med Port. 2012;25:197-8.
105. Mekouar H, Voortman G, Bernard P, Hutchings G, Boeras A, Rodríguez-Villalobos H. *Capnocytophaga* species and perinatal infections: case report and review of the literature. Acta Clinica Belgica. 2012;67:42-5.
106. Lopez E, Raymond J, Patkai J, El Ayoubi M, Schmitz T, Moriette G, et al. *Capnocytophaga* species and preterm birth: case series and review of the literature. Clin Microbiol Infect. 2010;16:1539-43.
107. Mayatepek E, Zilow E, Pohl S. Severe intrauterine infection due to *Capnocytophaga ochracea*. Biol Neonate. 1991;60:184-6.
108. Bass WT, DeLoach D, Khan JH, Green GA, Cunnion KM. Severe cystic periventricular leukomalacia in a premature infant with *Capnocytophaga* sepsis. AJP Rep. 2014;4:e73-6.
109. Douvier S, Neuwirth C, Filipuzzi L, Kisterman JP. Chorioamnionitis with intact membranes caused by *Capnocytophaga sputigena*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1999;83:109-12.
110. Mercer LJ. *Capnocytophaga* isolated from the endometrium as a cause of neonatal sepsis. A case report. J Reprod Med. 1985;30:67-8.
111. Wang HK, Chen YC, Teng LJ, Hung CC, Chen ML, Du SH, et al. Brain abscess associated with multidrug-resistant *Capnocytophaga ochracea* infection. J Clin Microbiol. 2007;45:645-7.
112. Mazón A, Salvo S, Aechu M. Conjunctivitis caused by *Capnocytophaga ochracea* in a 2-year-old girl. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1995;13:264.
113. Wasserman D, Asbell PA, Friedman AJ, Bottone EJ. *Capnocytophaga ochracea* chronic blepharoconjunctivitis. Cornea. 1995;14:533-5.
114. Winn RE, Chase WF, Lauderdale PW, McCleskey FK. Septic arthritis involving *Capnocytophaga ochracea*. J Clin Microbiol. 1984;19:538-40.
115. Krol-van Staaten MJ, Landheer JE, De Maat CEM. *Capnocytophaga canimorsus* (formerly DF-2) infections: Review of the literature. Neth J Med. 1990;36:304-9.
116. Pers C, Gahrn-Hansen B, Frederiksen W. *Capnocytophaga canimorsus* septicemia in Denmark, 1982-1995: Review of 39 cases. Clin Infect Dis. 1996;23:71-5.
117. Lion C, Escande F, Burdin JC. *Capnocytophaga canimorsus* infections in human: Review of the literature and cases report. Eur J Epidemiol. 1996;12:521-33.
118. De Boer MG, Lambregts PC, Van Dam AP, Van't Wout JW. Meningitis caused by *Capnocytophaga canimorsus*: When to expect the unexpected. Clin Neurol Neurosurg. 2007;109:393-8.
119. Sandoe JA. *Capnocytophaga canimorsus* endocarditis. J Med Microbiol. 2004;53:245-8.
120. Nettles RE, Sexton DJ. *Pasteurella multocida* prosthetic valve endocarditis: case report and review. Clin Infect Dis. 1997;25:920-1.
121. Sorbello AF, O'Donnell J, Kaiser-Smith J, Fitzharris J, Shinkarow J, Doneson S. Infective endocarditis due to *Pasteurella dagmatis*: case report and review. Clin Infect Dis. 1994;18:336-8.
122. Vasquez JE, Ferguson DA Jr, Bin-Sagheer S, Myers JW, Ramsak A, Wilson MA, et al. *Pasteurella multocida* endocarditis: a molecular epidemiological study. Clin Infect Dis. 1998;26:518-20.
123. McLinn SE, Nelson JD, Haltalin KC. Antimicrobial susceptibility of *Hemophilus influenzae*. Pediatrics. 1970;45:827-38.
124. Chapin KC, Doern GV. Selective media for recovery of *Haemophilus influenzae* from specimens contaminated with upper respiratory tract microbial flora. J Clin Microbiol. 1983;17:1163-5.
125. Tsuzukibashi O, Takada K, Saito M, Kimura C, Yoshikawa T, Makimura M, et al. A novel selective medium for isolation of *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*. J Perodont Res. 2008;43:544-8.
126. Janda WM. Update on the HACEK group of fastidious gram-negative bacilli, part II. Clin Microbiol News. 2013;35:95-101.
127. Goldstein EJ, Agyare EO, Silletti R. Comparative growth of *Eikenella corrodens* on 15 media in three atmospheres of incubation. J Clin Microbiol. 1981;13:951-3.
128. Slee AM, Tanzer JM. Selective medium for isolation of *Eikenella corrodens* from periodontal lesions. J Clin Microbiol. 1978;8:459-62.
129. Henriksen SD. Corroding bacteria from the respiratory tract. 1. *Moraxella kingae*. APMIS. 1969;75:85-90.
130. Yagupsky P. *Kingella kingae*: from medical rarity to an emerging paediatric pathogen. Lancet Infect Dis. 2004;4:32-41.
131. Yagupsky P, Weiss-Salz I, Fluss R, Freedman L, Peled N, Trefler R, et al. Dissemination of *Kingella kingae* in the community and long-term persistence of invasive clones. Pediatr Infect Dis J. 2009;28:707-10.
132. Gruber BF, Miller BS, Onnen J, Welling R, Wojtys EM. Antibacterial properties of synovial fluid in the knee. J Knee Surg. 2008;21:180-5.
133. Yagupsky P, Dagan R, Howard CW, Einhorn M, Kassis I, Simu A. High prevalence of *Kingella kingae* in joint fluid from children with septic arthritis revealed by the BA-CTEC blood culture system. J Clin Microbiol. 1992;30:1278-81.
134. Yagupsky P, Bar-Ziv Y, Howard CB, Dagan R. Epidemiology, etiology, and clinical features of septic arthritis in children younger than 24 months. Arch Pediatr Adolesc Med. 1995;149:537-40.
135. Yagupsky P. Use of blood culture vials and nucleic acid amplification for the diagnosis of pediatric septic arthritis. Clin Infect Dis. 2008;46:1631-2.
136. Gené Giral A, Palacín-Camacho E, Sierra Soler M, Carol RH. *Kingella kingae*: condiciones determinantes del crecimiento en botella de hemocultivo. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26:181-2.
137. Yagupsky P, Merires M, Bahar J, Dagan R. Evaluation of a novel vancomycin-containing medium for primary isolation of *Kingella kingae* from upper respiratory tract specimens. J Clin Microbiol. 1995;33:426-7.
138. Zbinden R. *Capnocytophaga canimorsus*: challenge for the clinical microbiologist. Med Microbiol Lett. 1995;4:217-23.
139. Ciantar M, Spratt DA, Newmann HN, Wilson M. Assessment of five culture media for the growth and isolation of *Capnocytophaga* spp. Clin Microbiol Infect. 2001;7:158-60.
140. Shawar R, Sepulveda J, Clarridge JE. Use of RapID-ANA system and sodium polyanetholsulfonate disk susceptibility testing in identifying *Haemophilus ducreyi*. J Clin Microbiol. 1990;28:108-11.
141. Avril JL, Donnio PY, Pouedras P. Selective médium for *Pasteurella multocida* and its use to detect oropharyngeal carriage in pig breeders. J Clin Microbiol. 1990;28:1438-40.
142. Hamilton-Miller JMT. Distinguishing *Pasteurella* spp. from *Haemophilus* spp.: the problem revisited. Clin Microbiol Infect. 2002;8:245.
143. Valenza G, Ruoff C, Vogel U, Froesch M, Abel-Horn M. Microbiological evaluation of the new VITEK 2 *Neisseria-Haemophilus* identification card. J Clin Microbiol. 2007;45:3493-7.
144. Zbinden R, Von Graevenitz A. *Actinobacillus*, *Capnocytophaga*, *Eikenella*, *Kingella*, *Pasteurella*, and other fastidious or rarely encountered Gram-negative rods. En:

- Versalovic J, Carroll K, Funke G, Jørgensen J, Landry M, Warnock D, editors. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Washington, DC: ASM Press; 2011. p. 574-87.
145. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). M35-A2. Abbreviated Identification of Bacteria and Yeast. 2nd ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
 146. Nørskov-Lauritsen N. Classification, identification, and clinical significance of *Haemophilus* and *Aggregatibacter* species with host specificity for humans. Clin Microbiol Rev. 2014;27:214-40.
 147. Han XY, Falsen E. Characterization of oral strains of *Cardiobacterium valvarum* and emended description of the organism. J Clin Microbiol. 2005;43:2370-4.
 148. York MK. Highlights of CLSI Document - Abbreviated Identification of Bacteria and Yeast - M35-A2, Second Edition. Clin Microbiol News. 2010;32:65-72.
 149. Bernardet JF, Nakagawa Y, Holmes B; Subcommittee on the taxonomy of *Flavobacterium* and *Cytophaga*-like bacteria of the International Committee on Systematics of Prokaryotes. Proposed minimal standards for describing new taxa of the family Flavobacteriaceae and emended description of the family. Int J Syst Evol Microbiol. 2002;52:1049-70.
 150. Dees SB, Karr DE, Hollis D, Moss CW. Cellular fatty acids of *Capnocytophaga* species. J Clin Microbiol. 1982;16:779-83.
 151. Sønksen UW, Christensen JJ, Nielsen L, Hesselbjerg A, Hansen DS, Bruun B. Fastidious Gram-Negatives: Identification by the Vitek 2 *Neisseria*-*Haemophilus* Card and by Partial 16S rRNA Gene Sequencing Analysis. Open Microbiol J. 2010;4:123-31.
 152. Rennie RP, Brosnikoff C, Shokoples S, Reller LB, Mirrett S, Janda W, et al. Multi-center evaluation of the new Vitek 2 *Neisseria*-*Haemophilus* identification card. J Clin Microbiol. 2008;46:2681-5.
 153. Janda WM, Bradna JJ, Ruther P. Identification of *Neisseria* spp., *Haemophilus* spp., and other fastidious gram-negative bacteria with the MicroScan *Haemophilus*-*Neisseria* identification panel. J Clin Microbiol. 1989;27:869-73.
 154. Geissdörfer W, Tandler R, Schlundt C, Weyand M, Daniel WG, Schoerner C. Fatal bioprosthetic aortic valve endocarditis due to *Cardiobacterium valvarum*. J Clin Microbiol. 2007;45:2324-6.
 155. Yu PK, Rolfzen MA, Johnson RA, Hopkins MK, Anhalt JP. Application of quad-FERM+ for the identification of fastidious gram-positive and gram-negative bacilli. Diagn Microbiol Infect Dis. 1991;14:185-7.
 156. Powell EA, Blecker-Shelly D, Montgomery S, Mortensen JE. Application of matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry for identification of the fastidious pediatric pathogens *Aggregatibacter*, *Eikenella*, *Haemophilus*, and *Kingella*. J Clin Microbiol. 2013;51:3862-4.
 157. O'Hara CM. Evaluation of the Phoenix 100 ID/AST system and NID panel for identification of Enterobacteriaceae, Vibrionaceae, and commonly isolated nonenteric gram-negative bacilli. J Clin Microbiol. 2006;44:928-33.
 158. Vera Lizarazo YA, Rodríguez Ferri EF, Gutiérrez Martín CB. Evaluation of different API systems for identification of porcine *Pasteurella multocida* isolates. Res Vet Sci. 2008;85:453-6.
 159. Zangenah S, Güleriyüz G, Boräng S, Ullberg M, Bergman P, Ozenci V. Identification of clinical *Pasteurella* isolates by MALDI-TOF - a comparison with VITEK 2 and conventional microbiological methods. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;77:96-8.
 160. Allison K, Clarridge J E. Long-term respiratory tract infection with canine-associated *Pasteurella dagmatis* and *Neisseria canis* in a patient with chronic bronchiectasis. J Clin Microbiol. 2005;43:4272-4.
 161. Christensen H, Bisgaard M, Angen Ø, Frederiksen W, Olsen JE. Characterization of sucrose-negative *Pasteurella multocida* variants, including isolates from large-cat bite wounds. J Clin Microbiol. 2005;43:259-70.
 162. Funke G, Monnet D, De Bernard C, Von Graevenitz A, Freney J. Evaluation of the VITEK 2 System for rapid identification of medically relevant Gram-Negative rods. J Clin Microbiol. 1998;36:1948-52.
 163. Guillard T, Duval V, Jobart R, Brasme L, David C, De Champs C, et al. Dog bite wound infection by *Pasteurella dagmatis* misidentified as *Pasteurella pneumotropica* by automated system Vitek 2. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;65:347-8.
 164. Couturier MR, Mehinovic E, Croft AC, Fisher MA. Identification of HACEK clinical isolates by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry. J Clin Microbiol. 2011;49:1104-6.
 165. Van Veen SQ, Claas ECJ, Kuijper EJ. High-throughput identification of bacteria and yeast by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry in conventional medical microbiology laboratories. J Clin Microbiol. 2010;48:900-7.
 166. Haag AM, Taylor SN, Johnston KH, Cole RB. Rapid identification and speciation of *Haemophilus* bacteria by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. J Mass Spectrom. 1998;33:750-6.
 167. Nørskov-Lauritsen N, Bruun B, Andersen C, Kilian M. Identification of haemolytic *Haemophilus* species isolated from human clinical specimens and description of *Haemophilus sputorum* sp. nov. Int J Med Microbiol. 2012;302:78-83.
 168. Magnette A, Huang TD, Renzi F, Bogaerts P, Cornelis GR, Glupczynski Y. Improvement of identification of *Capnocytophaga canimorsus* by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry using enriched database. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016;84:12-5.
 169. Zangenah S, Ozenci V, Boräng S, Bergman P. Identification of blood and wound isolates of *C. canimorsus* and *C. cynodegmi* using VITEK2 and MALDI-TOF. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31:2631-7.
 170. Ito S, Hagiya H, Kimura K, Nishi I, Yoshida H, Kioka HY, et al. *Capnocytophaga ochracea*-related bacterium bacteremia in a hypertrophic cardiomyopathy patient without neutropenia. Intern Med. 2016;55:2731-5.
 171. Bardou M, Honnorat E, Dubourg G, Couderc C, Fournier PE, Seng P, et al. Meningitis caused by *Pasteurella multocida* in a dog owner without a dog bite: clonal lineage identification by MALDI-TOF mass spectrometry. BMC Res Notes. 2015; 8:626.
 172. Gautier AL, Dubois D, Escande F, Avril JL, Trieu-Cuot P, Gaillot O. Rapid and accurate identification of human isolates of *Pasteurella* and related species by sequencing the *sodA* gene. J Clin Microbiol. 2005;43:2307-14.
 173. Frebourg NB, Berthelot G, Hocq R, Chibani A, Lemeland JF. Septicemia due to *Pasteurella pneumotropica*: 16S rRNA sequencing for diagnosis confirmation. J Clin Microbiol. 2002;40:687-9.
 174. Korczak B, Christensen H, Emler S, Frey J, Kuhnert P. Phylogeny of the family *Pasteurellaceae* based on *rpoB* sequences. Int J Syst Evol Microbiol. 2004;54:1393-9.
 175. Corraini P, Baelum V, Pannuti CM, Romito GA, Aquino DR, Cortelli SC, et al. Subgingival microbial profiles as diagnostic markers of destructive periodontal diseases: a clinical epidemiology study. Acta Odontol Scand. 2013;71:289-99.
 176. Zhou X, Liu X, Li J, Aprecio RM, Zhang W, Li Y. Real-time PCR quantification of six periodontal pathogens in saliva samples from healthy young adults. Clin Oral Invest. 2015;19:937-46.
 177. Salminen A, Kopra KA, Hyvärinen K, Paju S, Mäntylä P, Buhlin K, et al. Quantitative PCR analysis of salivary pathogen burden in periodontitis. Front Cell Infect Microbiol. 2015;5:69.
 178. Figuero E, Lindahl C, Marín MJ, Renvert S, Herrera D, Ohlsson O, et al. Quantification of periodontal pathogens in vascular, blood, and subgingival samples from patients with peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysms. J Periodontol. 2014;85:1182-93.
 179. Gatselis N, Malli E, Papadamou G, Petinaki E, Dalekos GN. Direct detection of *Cardiobacterium hominis* in serum from a patient with infective endocarditis by broad-range bacterial PCR. J Clin Microbiol. 2006;44:669-72.
 180. Nikkari S, Gotoff R, Bourbeau PP, Brown RE, Kamal NR, Relman DA. Identification of *Cardiobacterium hominis* by broad-range bacterial polymerase chain reaction analysis in a case of culture-negative endocarditis. Arch Intern Med. 2002;162:477-9.
 181. Fenollar F, Lévy PY, Raoult D. Usefulness of broad-range PCR for the diagnosis of osteoarticular infections. Curr Opin Rheumatol. 2008;20:463-70.
 182. Ferroni A. Epidemiology and bacteriological diagnosis of paediatric acute osteoarticular infections. Arch Paediatr. 2007;14 Suppl 2:S91-6.
 183. Mounile K, Merckx J, Glorion C, Pouliquen JC, Berche P, Ferroni A. Osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* in children; contribution of polymerase chain reaction to the microbiological diagnosis. Pediatr Infect Dis. 2003;22:837-9.
 184. Stähelin J, Goledenberger D, Gnehm HE, Altwegg M. Polymerase chain reaction diagnosis of *Kingella kingae* arthritis in a young child. Clin Infect Dis. 1998;27:1328-9.
 185. Verdier I, Gayet-Ageron A, Ploton C, Taylor P, Benito Y, Freydiere AM, et al. Contribution of a broad range polymerase chain reaction to the diagnosis of osteoarticular infections caused by *Kingella kingae*: description of twenty-four recent pediatric diagnoses. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:692-6.
 186. Ilhaerrebode B, Bidet P, Lorrot M, Even J, Mariani-Kurkdjian P, Ligouri S, et al. New real-time PCR-based method for *Kingella kingae* DNA detection: application to samples collected from 89 children with acute arthritis. J Clin Microbiol. 2009;47:1837-41.
 187. Chometon S, Benito Y, Chaker M, Boisset S, Ploton C, Bérard J, et al. Specific real-time polymerase chain reaction places *Kingella kingae* as the most common cause of osteoarticular infections in young children. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:377-81.
 188. Furcht C, Eschrich K, Merte K. Detection of *Eikenella corrodens* and *Actinobacillus actinomycetemcomitans* by use of the polymerase chain reaction (PCR) in vitro and in subgingival plaque. J Clin Periodontol. 1996;23:891-7.
 189. Hayashi F, Okada M, Zhong X, Miura K. PCR detection of *Capnocytophaga* species in dental plaque samples from children aged 2 to 12 years. Microbiol Immunol. 2001;45:17-22.
 190. Hunt ML, Adler B, Townsend. The molecular biology of *Pasteurella multocida*. Vet Microbiol. 2000;72:3-25.
 191. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. M45-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2006.
 192. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. M45-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.
 193. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100S. 26th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
 194. EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Eucast. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.0. 2017. Disponible en: <http://www.eucast.org>
 195. Coburn B, Toye B, Rawte P, Jamieson FB, Farrell DJ, Patel SN. Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of HACEK organisms. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:1989-91.
 196. Feder HM Jr, Roberts JC, Salazar J, Leopold HB, Toro-Salazar O. HACEK endocarditis in infants and children: two cases and a literature review. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:557-62.
 197. Kugler KC, Biedenbach DJ, Jones RN. Determination of the antimicrobial activity of 29 clinically important compounds tested against fastidious HACEK group organisms. Diagn Microbiol Infect Dis. 1999;34:73-6.
 198. Goldstein EJ, Citron DM, Merriam CV, Warren YA, Tyrrell KL, Fernandez HT. In vitro activities of garenoxacin (BMS-284756) against 170 clinical isolates of nine *Pasteurella* species. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:3068-70.
 199. Le Quellec A, Bessis D, Perez C, Ciurana AJ. Endocarditis due to beta-lactamase-producing *Cardiobacterium hominis*. Clin Infect Dis. 1994;19:994-5.

200. Lu PL, Hsueh PR, Hung CC, Teng LJ, Jang TN, Luh KT. Infective endocarditis complicated with progressive heart failure due to beta-lactamase-producing *Cardiobacterium hominis*. *J Clin Microbiol.* 2000;**38**:2015-7.
201. Madinier IM, Fosse TB, Hitzig C, Charbit Y, Hannoun LR. Resistance profile survey of 50 periodontal strains of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Periodontol.* 1999;**70**:888-92.
202. Paturel L, Casalta JP, Habib G, Nezri M, Raoult D. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* endocarditis. *Clin Microbiol Infect.* 2004;**10**:98-118.
203. Mendelman PM, Chaffin DO, Stull TL, Rubens CE, Mack KD, Smith AL. Characterization of non-beta-lactamase-mediated ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984;**26**:235-44.
204. Barry AL, Fuchs PC, Pfaller MA. Susceptibilities of beta-lactamase-producing and nonproducing ampicillin-resistant strains of *Haemophilus influenzae* to ceftibuten, cefaclor, cefuroxime, cefixime, cefotaxime, and amoxicillin-clavulanic acid. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;**37**:14-8.
205. Orden B, Martínez-Ruiz R, Millán R. Sensibilidad antibiótica de *Haemophilus* spp. en el Área 6 de la Comunidad de Madrid (2000-2004). *Rev Esp Quimioterap.* 2005;**18**:173-8.
206. Paju S, Carlson P, Jousimies-Somer H, Asikainen S. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Haemophilus aphrophilus* in systemic and nonoral infections in Finland. *APMIS.* 2003;**111**:653-7.
207. Coll-Vinent B, Surís X, López-Soto A, Miró JM, Coca A. *Haemophilus paraphrophilus* endocarditis: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1995;**20**:1381-3.
208. Yogeve R, Shulman D, Shulman ST, Glogowski WG. In vitro activity of antibiotics alone and in combination against *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986;**29**:179-81.
209. Malani AN, Aronoff DM, Bradley SF, Kauffman CA. *Cardiobacterium hominis* endocarditis: Two cases and a review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2006;**25**:587-95.
210. Maurissen W, Eyskens B, Gewillig M, Verhaegen J. Beta-lactamase positive *Cardiobacterium hominis* strain causing endocarditis in a pediatric patient with tetralogy of Fallot. *Clin Microbiol Newsl.* 2008;**30**:132-3.
211. Fowler VG Jr, Scheld WM, Bayer AS. Endocarditis and intravascular infections. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill-Livingstone/Elsevier; 2010. p. 1067-112.
212. Merriam CV, Citron DM, Tyrrell KL, Warren YA, Goldstein EJ. In vitro activity of azithromycin and nine comparator agents against 296 strains of oral anaerobes and 31 strains of *Eikenella corrodens*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;**28**:244-8.
213. Lacroix JM, Walker C. Characterization of a beta-lactamase found in *Eikenella corrodens*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;**35**:886-91.
214. Sordillo EM, Rendel M, Sood R, Belinfanti J, Murray O, Brook D. Septicemia due to beta-lactamase-positive *Kingella kingae*. *Clin Infect Dis.* 1993;**17**:818-9.
215. Arlet G, Sanson-Le Pors MJ, Casin IM, Ortenberg M, Perol Y. In vitro susceptibility of 96 *Capnocytophaga* strains, including a beta-lactamase producer, to new beta-lactam antibiotics and six quinolones. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987;**31**:1283-4.
216. Citron DM, Warren YA, Fernandez HT, Goldstein MA, Tyrrell KL, Goldstein EJ. Broth microdilution and disk diffusion tests for susceptibility testing of *Pasteurella* species isolated from human clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2005;**43**:2485-8.
217. Lion C, Conroy MC, Carpentier AM, Lozniewski A. Antimicrobial susceptibilities of *Pasteurella* strains isolated from humans. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;**27**:290-3.
218. Mortensen JE, Giger O, Rodgers GL. In vitro activity of oral antimicrobial agents against clinical isolates of *Pasteurella multocida*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998;**30**:99-102.
219. Naas T, Benaoudia F, Lebrun L, Nordmann P. Molecular identification of TEM-1 beta-lactamase in a *Pasteurella multocida* isolate of human origin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;**20**:210-3.
220. Goldstein EJ, Citron DM, Richwald GA. Lack of in vitro efficacy of oral forms of certain cephalosporin, erythromycin, and oxacillin against *Pasteurella multocida*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;**32**:213-5.