



ORIGINAL

Identificación y sensibilidad a los antimicrobianos de aislados de estreptococos del grupo viridans provenientes de pacientes internados en un hospital universitario de la ciudad de Buenos Aires



Adriana C. Heine^a, Susana García^a, Claudia Barberis^a, Carlos Vay^a,
Marta E. Mollerach^{b,c}, Laura Bonofiglio^{b,c,*} y Ángela Famiglietti^a

^a Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Hospital de Clínicas «José de San Martín», Buenos Aires, Argentina

^b Cátedra de Microbiología, Departamento de Microbiología, Inmunología y Genética, Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Buenos Aires, Argentina

^c CONICET, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 30 de octubre de 2017; aceptado el 20 de marzo de 2018

Disponible en Internet el 23 de junio de 2018

PALABRAS CLAVE

Streptococos grupo viridans;
Resistencia antibiótica;
Identificación

Resumen Los estreptococos del grupo viridans (EGV) son agentes causales de infecciones localizadas e invasivas. Dada la gravedad de las infecciones producidas por EGV sumada a las escasas comunicaciones actuales en nuestro país, los objetivos de este trabajo fueron la identificación y el estudio de la sensibilidad a los antibióticos de aislados caracterizados como EGV, recuperados de pacientes internados, para actualizar el conocimiento sobre el perfil de resistencia y la epidemiología de las infecciones ocasionadas por EGV. Se recuperaron 132 aislados de EGV en el Hospital de Clínicas «José de San Martín» en el período 2011-2015. La identificación se realizó mediante pruebas convencionales y espectrometría de masas (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight Mass Spectrometry*). El grupo *Streptococcus anginosus* fue el más frecuente (42%) seguido por el grupo *Streptococcus mitis* (33%). Dentro del grupo *S. mitis* se excluyó a *Streptococcus pneumoniae*.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lbonofi@ffyb.uba.ar (L. Bonofiglio).

El 100% de los aislados fue sensible a ertapenem, linezolid y vancomicina; el 96,9% a ceftriaxona y cefepima. Se encontró un 25,8% de resistencia a penicilina (I+R) fundamentalmente en aislados de grupo *S. mitis*. La resistencia a tetraciclina fue del 27,2% y solo 2/132 aislados fueron resistentes a levofloxacina. Los valores de CIM de gentamicina oscilaron entre 0,5 y 32 $\mu\text{g/ml}$. El 17,4% de los aislados presentó resistencia a eritromicina sin diferencia significativa en la distribución de fenotipos M y MLS. Los resultados muestran la importancia de la vigilancia continua de las infecciones producidas por estos microorganismos con el fin de generar aportes para la elección de la terapia antibiótica adecuada.

© 2018 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Viridans group streptococci; Antibiotic resistance; Identification

Identification and antibiotic susceptibility of viridans group streptococci isolates recovered from patients hospitalized at a teaching hospital in Buenos Aires City

Abstract Members of the viridans group streptococci (VGS) are the cause of local and invasive infections. Due to the severity of these infections and taking into account that reports regarding epidemiological aspects are scarce, the aims of this work were the identification and the study of the antibiotic susceptibility profiles of the isolates recovered from patients that were hospitalized in order to find out about the resistance level and the epidemiology of infections in which VGS are involved. A hundred and thirty two isolates identified as VGS were isolated at Hospital de Clínicas «José de San Martín» during the period 2011-2015. The identification was performed by biochemical test and mass spectrometry by Matrix Assisted Laser Desorption Ionization -Time of Flight Mass Spectrometry. *Streptococcus anginosus* group was prevalent (42%) followed by *Streptococcus mitis* group (33%). In the latter, isolates of *Streptococcus pneumoniae* were excluded. All the VGS isolates were susceptible to ertapenem, meropenem, linezolid and vancomycin; 25.8% were resistant (I+R) to penicillin, being prevalent in the *S. mitis* group. Regarding ceftriaxone and cefepime 96.9% of the isolates were susceptible. Only two isolates were resistant to levofloxacin, 27.2% to tetracycline and it was not found high level resistance to gentamycin (MIC range 0.5-32 $\mu\text{g/ml}$). Resistance to erythromycin was 17.4% with no significant difference between M and MLS phenotypes. The most active antibiotics were in addition to ceftriaxone and cefepime, vancomycin, ertapenem, meropenem and linezolid. These results highlight the importance of the continuous surveillance of the infections caused by VGS in order to predict a correct antibiotic therapy.

© 2018 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los estreptococos del grupo viridans (EGV) constituyen la microbiota residente de la mucosa oral, respiratoria y gastrointestinal de los mamíferos y del tracto genital en la mujer, además juegan un papel importante en la prevención de la colonización por agentes patógenos. Las infecciones por EGV ocurren tras una lesión en las zonas de su hábitat normal o a distancia cuando existen factores predisponentes. A pesar de considerarse patógenos de poca virulencia, son agentes etiológicos de diversos procesos infecciosos de gran repercusión sanitaria como la endocarditis infecciosa y pueden producir infecciones en individuos con válvulas cardíacas alteradas o pacientes con cáncer y neutropenia, con alta tasa de mortalidad^{13,20,22}. Es importante destacar que son reconocidos como reservorios de genes de resistencia con posibilidad de transferencia de la misma a otros estreptococos orales^{6,12}.

Respecto de la penicilina (PEN), la urgencia de la resistencia se reportó en la década del 60 y en los últimos años se ha descrito un continuo aumento^{12,14,17,19,21,27}.

La gravedad asociada a las infecciones causadas por estos agentes y sus implicancias clínicas, sumada a las escasas publicaciones en nuestro país respecto a la resistencia a los antimicrobianos en los últimos años^{16,27}, motivaron el estudio de la sensibilidad antibiótica en aislados recuperados en un hospital universitario de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires con el objetivo de conocer el estado actual de la resistencia asociado a los diferentes miembros que integran los EGV.

Materiales y métodos

En el período 2011-2015 se recuperaron 132 aislados significativos de EGV obtenidos de pacientes atendidos en el Hospital de Clínicas José de San Martín de la Universidad

de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Del estudio se excluyeron los aislados de *Streptococcus pneumoniae*. La identificación fue realizada siguiendo el esquema de pruebas fenotípicas convencionales propuesto por Christensen para abordar la identificación a nivel de género y Spellerberg para la identificación a nivel de grupo^{9,23}. Dado que EGV incluye aislados alfa hemolíticos, no hemolíticos y beta hemolíticos, se observó la hemólisis en tripticasa soya agar con agregado de 5% sangre ovina. El disco de bacitracina se incluyó en los aislados beta hemolíticos y el disco de optoquina en los no beta hemolíticos (alfa). Para definir género se observó la morfología celular en coloración de Gram (caldo tioglicolato) y las pruebas de hidrólisis del PYR (producción de pirrolidónil arilamidasa), producción de leucina aminopeptidasa, crecimiento en caldo en presencia de NaCl 6,5%, sensibilidad a la vancomicina, hidrólisis de bilis esculina, hipurato y satelitismo. Para la identificación a nivel de grupo se realizaron las pruebas hidrólisis de esculina, arginina, Voges Proskauer, fermentación del manitol y sorbitol y prueba de ureasa.

El espectro de masa de cada aislado bacteriano fue obtenido a partir del espectrómetro MALDI-TOF MS, Bruker Daltonics, Alemania, librería versión Biotyper 3.0 y software version Biotyper 3.1^{®2,29}. Un score $\geq 1,700$ se consideró aceptable para la identificación de grupo, teniendo en cuenta que, dentro del 10% de divergencia a partir del score más alto no se halló ninguna especie no perteneciente al grupo.

Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) de PEN, ceftriaxona (CRO), cefepime (FEP), ertapenem (ETP), meropenem (MER), tetraciclina (TET), levofloxacina (LEV), vancomicina (VAN), eritromicina (ERY), clindamicina (CLI), linezolid (LZD) y gentamicina (GEN) por dilución seriada en agar de acuerdo a las recomendaciones del CLSI⁷. Los puntos de corte se tomaron según las recomendaciones del CLSI⁸ excepto para gentamicina. Se consideró resistencia de alto nivel a GEN cuando la CIM fue $\geq 256 \mu\text{g/ml}$. El fenotipo de resistencia a macrólidos se determinó mediante discos comerciales de ERY (15 μg) y CLI (2 μg) (Britania, Argentina) separados a una distancia de 12 mm (entre ambos bordes de los discos) y depositados en una placa de agar Mueller-Hinton (BD- Difco) suplementada con un 5% de sangre de carnero e incubados en una atmósfera de CO₂ durante 18 h. La resistencia en ambos discos corresponde a resistencia constitutiva (fenotipo ϵ MLS), el achatamiento de la zona de inhibición del disco de CLI en la zona próxima al disco de ERY indica resistencia inducible (fenotipo ι MLS). Sensibilidad a CLI sin achatamiento en la zona de inhibición indica fenotipo M. El fenotipo L se define cuando se observa resistencia en el disco de CLI o lincomicina y sensibilidad a ERY. La caracterización genotípica de la resistencia a macrólidos incluyó la detección de los genes *ermB*, *mef* y *ermTR*²⁵. Para la comparación de proporciones se aplicó la prueba de Chi² con la corrección de Yates, con un nivel de significación de $\alpha = 0,05$.

Resultados y discusión

Los aislados fueron recuperados de pacientes ≥ 18 años ($n = 123$) y < 18 años ($n = 9$) con rango (< 1 año -17 años).

Se identificaron 132 aislados de EGV recuperados de diferentes especímenes clínicos, los sitios de infecciones más frecuentes fueron sangre 51,5% (68/132) y abscesos 18,2% (24/132) seguido de líquido ascítico 13%, hueso 6,8% y líquido pleural 3%. Además el 7,5% de los aislados provino de diversos sitios.

De acuerdo a las pruebas bioquímicas realizadas para la identificación a nivel de género todos los aislados formaron cadenas en el caldo tioglicolato, resultaron negativos a la prueba de PYR, NaCl 6,5%, hipurato, fueron positivos para la prueba de leucina aminopeptidasa y mostraron halo de inhibición frente al disco de vancomicina. La prueba de bilis esculina mostró resultados variables de acuerdo al grupo. La distribución de los grupos y los resultados de las pruebas fenotípicas convencionales se detallan en [tabla 1](#).

El 42,4% de los aislados correspondió al grupo *Streptococcus anginosus* y el 32,6% al grupo *S. mitis*, provenientes mayoritariamente de abscesos y sangre, respectivamente. Dentro del grupo *S. anginosus* la especie más frecuente fue *S. anginosus* y dentro del grupo *S. mitis*, la especie prevalente fue *S. mitis*.

El rango de score para la identificación a nivel de grupo de EGV por MALDI TOF-MS fue de 1,8-2,4. Los aislados del grupo *S. mitis* presentaron scores más bajos, en concordancia con lo descrito por otros autores y fueron diferenciados de *S. pneumoniae* con las pruebas de solubilidad en bilis y sensibilidad a optoquina^{26,29}.

MALDI-TOF permitió identificar en unos pocos minutos los distintos grupos de EGV a diferencia de la identificación fenotípica que requiere 48 h o más. Esa información es de gran relevancia en los casos de bacteriemia en donde grupos como *Streptococcus bovis*, *S. mitis*, *Streptococcus sanguinis* y *Streptococcus mutans* constituyen un criterio mayor para el diagnóstico de endocarditis infecciosa³. Asimismo permite asignar el impacto clínico en tiempo real con referencia a su asociación con la enfermedad infecciosa y no infecciosa. De acuerdo a trabajos publicados la identificación de las especies que contiene cada grupo no es segura con la metodología MALDI-TOF^{2,29}. Sin embargo, en nuestra experiencia las especies del grupo *S. bovis* fueron identificadas correctamente y la misma permitió correlacionar su hallazgo con patologías neoplásicas no solo del tracto gastrointestinal ya previamente documentado, sino también del tracto urinario¹. Si bien el impacto clínico ha sido demostrado en varias oportunidades para la bacteriemia ocasionada por las diferentes especies del grupo *S. bovis* existe controversia en la literatura en cuanto al impacto que tiene la identificación a nivel de especie con respecto a otros grupos de EGV^{4,28}.

Los valores de CIM de los antimicrobianos ensayados frente a los 132 aislados de EGV se presentan en la [tabla 2](#). La resistencia (I+R) global a PEN fue de 25,8% y la distribución en los principales grupos fue: grupo *S. anginosus* 4,5% (6/132); grupo *S. mitis* 10,6% (14/132); grupo *S. sanguinis* 7,6% (10/132) y grupo *Streptococcus salivarius* 2,3% (3/132). Se observó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos *S. mitis* y *S. salivarius* ($p = 0,01225$). Estos datos no difieren de lo comunicado previamente en Argentina y en otros países^{10,14,16,17}.

La resistencia (I+R) a CRO y FEP fue del 3% (4/132 SGV) para ambas drogas. Solo un aislamiento, correspondiente a *S. mitis*, presentó resistencia simultánea a CRO, FEP y PEN (CIM = 4 $\mu\text{g/ml}$ para cada antibiótico); el mismo fue

Tabla 1 Distribución de los distintos grupos de estreptococos grupo viridans en los 132 aislados y de las pruebas bioquímicas que permitieron su identificación a nivel de grupo

Grupo	Aislados n (%)	Pruebas bioquímicas*					
		VP	Esc	Arg	MAN	SOR	U
Grupo <i>S. anginosus</i>	56 (42,4)	56/56	56/56	56/56	0/56	0/56	0/56
Grupo <i>S. mitis</i>	43 (32,6)	0/43	2/43	0/43	0/43	2/43	0/43
Grupo <i>S. bovis</i>	7 (5,3)	7/7	7/7	0/7	3/7	0/7	0/7
Grupo <i>S. salivarius</i>	16 (12,1)	16/16	3/16	0/16	0/16	0/16	8/16
Grupo <i>S. sanguinis</i>	9 (6,8)	0/9	2/9	9/9	0/9	0/9	0/9
Grupo <i>S. mutans</i>	1 (0,8)	1/1	1/1	0/1	1/1	1/1	0/1

Arg: arginina; Esc: esculina; MAN: manitol; SOR: sorbitol; U: prueba de ureasa; VP: Voges Proskauer.

* Se indica cuántos aislados dieron positivos respecto de los aislados pertenecientes a ese grupo.

Tabla 2 Concentración inhibitoria mínima de 12 antibióticos frente a 132 aislados de estreptococos grupo viridans

Antibiótico	CIM ($\mu\text{g/ml}$)			n (%)		
	Rango	50	90	S	I	R
PEN	0,004-4	0,062	0,5	98 (74,2)	33 (25)	1 (0,8)
CRO	0,004-4	0,25	0,5	128 (96,9)	3 (2,3)	1 (0,8)
FEP	0,008-4	0,5	1	128 (96,9)	3 (2,3)	1 (0,8)
MER	0,004-0,5	0,032	0,25	132 (100)	*	*
ETP	0,008-0,5	0,062	0,25	132 (100)	*	*
LEV	0,25-32	0,5	2	130 (98,4)	1 (0,8)	1 (0,8)
TET	0,062-32	1	16	96 (72,8)	11 (8,3)	25 (18,9)
LZD	0,125-1	1	1	132 (100)	*	*
VAN	0,062-0,5	0,25	0,25	132 (100)	*	*
GEN	0,5-32	4	16	**	**	**
ERY	0,008-256	0,125	2	106 (80,3)	3 (2,3)	23 (17,4)
CLI	0,008-256	0,032	0,125	127 (96,2)	0 (0)	5 (3,8)

CIM: concentración inhibitoria mínima; Cli: clindamicina; CRO: ceftriaxona; ERY: eritromicina; ETP: ertapenem; FEP: cefepime; GEN: gentamicina; I: intermedio; LEV: levofloxacina; LZD: linezolid; MER: meropenem; PEN: penicilina; R: resistente; S: sensible; TET: tetraciclina; VAN: vancomicina.

* Se indica cuando no se encontraron aislados no sensibles.

** Se indica cuando no se encontraron aislados con CIM \geq 256 $\mu\text{g/ml}$.

recuperado de sangre de una paciente de 75 años con diagnóstico de endocarditis. Estos resultados son similares a los comunicados en un estudio multicéntrico realizado en Argentina por Lopardo et al. en 2008¹⁶. De los tres aislados con sensibilidad intermedia a CRO y FEP, dos pertenecen al grupo *S. mitis* y uno al grupo *S. anginosus*. Entre estos dos grupos la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 1$). Los valores encontrados son similares a los comunicados por otros autores^{10,14,18}.

La CIM₉₀ de ETP y MER fue 0,25 $\mu\text{g/ml}$ para los 132 aislados de *Streptococcus* grupo viridans. En este estudio no se encontraron aislados con CIM $>$ 0,5 $\mu\text{g/ml}$.

En relación a los macrólidos se encontró un 17,4% de resistencia a ERY y 2,3% de sensibilidad intermedia (I) a dicha droga. La diferencia fue estadísticamente significativa entre *S. mitis* y los restantes grupos identificados ($p <$ 0,005). El 10,6% de los aislados (14/132) presentó fenotipo M, el 5,3% (7/132) fenotipo inducible (μMLS) y el 3,8% (5/132) fenotipo constitutivo (μMLS). No se encontraron aislados de EGV con resistencia a CLI y sensibilidad a ERY. Estos porcentajes son

menores que los comunicados en estudios que involucraron aislados de Latinoamérica^{10,17}.

Cuando se evaluó la presencia de los determinantes de la resistencia a macrólidos y su relación con el fenotipo (tabla 3) se encontró concordancia entre fenotipo M –presencia de gen *mef* y fenotipo MLS– presencia de genes *erm*. En algunas cepas se detectó la presencia de más de un gen. El fenotipo M fue más frecuente en aislados del grupo *S. mitis* mientras que en el grupo *S. anginosus* se observó mayor dispersión de fenotipos y genotipos. En el grupo *S. sanguinis* se encontraron 3/9 aislados resistentes a ERY de los cuales 2 presentaron fenotipo M (en uno de ellos se detectó el gen *mef* y en el otro los genes *mef* +*ermB*) y 1 fenotipo μMLS_B (*ermTR*). Un aislamiento del grupo *S. salivarius* presentó resistencia a ERY con fenotipo M y gen *mef* y un aislamiento del grupo *S. bovis* fenotipo μMLS_B y gen *ermTR*.

Dos aislados fueron no sensibles a LEV, uno correspondió al grupo *S. sanguinis* (CIM=4 $\mu\text{g/ml}$) y otro al grupo *S. mitis* (CIM = 32 $\mu\text{g/ml}$), ambos recuperados de sangre.

Tabla 3 Fenotipos y genotipos de resistencia a macrólidos

Grupo/fenotipos (n)	Genotipos (n)				
	<i>ermB</i>	<i>ermTR</i>	<i>mef</i>	<i>ermB</i> + <i>mef</i>	<i>ermB</i> + <i>ermTR</i>
Grupo <i>S. mitis</i> (15)					
<i>i</i> MLS _B	-	2	-	-	2
<i>c</i> MLS _B	1	-	-	-	1
M	-	-	8	1	-
Grupo <i>S. anginosus</i> (6)					
<i>i</i> MLS _B	-	1	-	-	-
<i>c</i> MLS _B	1	-	-	2	-
M	-	-	2	-	-

–: se indica cuando se no detectó la presencia del gen correspondiente.

La resistencia (I+R) a TET fue de 27,2%, estos resultados son similares a los que se han comunicado previamente en América Latina¹⁴. De los 36 aislados de EGV no sensibles a TET, solo 10 presentaron resistencia simultánea a ERY, de los cuales uno presentó además resistencia a LEV, este aislamiento fue obtenido de un hemocultivo de una paciente femenina de 60 años de edad con diagnóstico de endocarditis.

No se encontraron aislados con alto nivel de resistencia a GEN y estos resultados avalarían la posible asociación entre PEN y GEN para el tratamiento de infecciones invasivas^{24,27}. Ninguno de los aislados presentó resistencia a VAN (CIM₉₀ = 0,25 µg/ml) y LZD (CIM₉₀ = 0,25 µg/ml), similar a lo comunicado por Chun et al.¹⁰.

Dada la importancia clínica del grupo *S. bovis* por su estrecha relación con patologías oncológicas es importante destacar que los aislados recuperados en el período de estudio presentaron sensibilidad a la mayoría de los antibióticos y solo se encontró resistencia a TET (4/7) y a ERY (1/7). La importancia de la identificación a nivel de subespecie radica en que la asociación entre bacteriemia y/o endocarditis y cáncer de colon es subespecie-específica^{5,11,15}.

En conclusión, el grupo *S. anginosus* fue el más frecuente seguido por el grupo *S. mitis*. El primero aislado fundamentalmente de abscesos; mientras que el grupo *S. mitis* de sangre, al igual que los grupos *S. sanguinis* y *S. salivarius*. La resistencia (I+R) a PEN fue más frecuente en el grupo *S. mitis* seguida por los grupos *S. sanguinis* y *S. anginosus*. Solo un aislado de *S. mitis* presentó resistencia simultánea a PEN, CRO y FEP. No se observó resistencia a VAN, ETP, MER ni LZD. En los aislados resistentes a macrólidos tanto el fenotipo M como el MLS fueron hallados en porcentajes similares; aunque parecería predominar el MLS en aislados del grupo *S. anginosus*. Teniendo en cuenta las escasas comunicaciones que se encuentran en la literatura que destaquen la asociación entre los distintos grupos de EGV y la resistencia, consideramos que es importante realizar una vigilancia continua de las infecciones producidas por estos microorganismos de manera de generar aportes para la elección de la terapia antibiótica adecuada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este trabajo fue subsidiado mediante el proyecto UBACyT 20020130100167BA de Ángela Famiglietti y UBACyT 20020130100381BA de Marta Mollerach.

Bibliografía

- Almuzara M, de Gregorio S, Flores AE, Bentancourt M, Cohen E, Cittadini R, García S, del Castillo M, Famiglietti A, Foccoli M, Vera Ocampo C, Vay C. *Streptococcus lutetiensis* y *Streptococcus gallolyticus* (grupo *Streptococcus bovis*): Una nueva evaluación de su impacto clínico. Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología, SADI, 2017, resumen 0336, Mar del Plata, Buenos Aires. Argentina.
- Angeletti S, Dicuonzo G, Avola A, Crea F, Dedej E, Vailati F, Farina C, de Florio L. Viridans group streptococci clinical isolates: MALDI-TOF mass spectrometry versus gene sequence-based identification. *PLoS One*. 2015;10, e0120502.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, Barsic B, Lockhart PB, Gewitz MH, Levison ME, Bolger AF, Steckelberg JM, Baltimore RS, Fink AM, O'Gara P, Taubert KA. Infective endocarditis in adults: Diagnosis antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:1435–86.
- Bantar C, Fernandez Canigia L, Relloso S, Lanza A, Bianchini H, Smayevsky J. Species belonging to the *Streptococcus milleri* group: antimicrobial susceptibility and comparative prevalence in significant clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 1996;34:2020–2.
- Bolej A, van Gelder MM, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2011;53:870–8.
- Bryskier A. Viridans group streptococci: a reservoir of resistant bacteria in oral cavities. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8:65–9.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard. 25th informational supplement. 2015. M07. vol 32- Wayne, PA, USA, 2015.
- Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 27th informational supplement, 2017; M100-S27. Wayne, PA, USA.
- Christensen JJ, Ruoff KL. *Aerococcus*, *Abiotrophia* and other aerobic catalase-negative gram positive cocci. En: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Funke G, Landry ML, Richter SS,

- Warnock DW, editores. *Manual of Clinical Microbiology*. 11.th edition Washington DC: ASM Press; 2015. p. 422–36.
10. Chun S, Huh HJ, Lee NY. Species-specific difference in antimicrobial susceptibility among viridans group streptococci. *Ann Lab Med*. 2015;35:205–11.
 11. Del Campo Moreno R. Is it necessary to identify the isolates of the *Streptococcus bovis* group correctly at subspecies level? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:173–4.
 12. Goldsmith CE, Hara Y, Sato T, Nakajima T, Nakanishi S, Mason C, Moore JE, Matsuda M, Coulter WA. Comparison of antibiotic susceptibility in viridans group streptococci in low and high antibiotic-prescribing general practices. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40:204–7.
 13. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31:623–9.
 14. Jones RN, Guzman-Blanco M, Gales AC, Gallegos B, Castro AL, Martino MD, Vega S, Zurita J, Cepparulo M, Castanheira M. Susceptibility rates in Latin American nations: report from a regional resistance surveillance program (2011). *Braz J Infect Dis*. 2013;17:672–81.
 15. Krishnan S, Elick GD. *Streptococcus bovis* infection and colorectal neoplasia: a meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2014;16:672–80.
 16. Lopardo H, Blanco A, Vigliarolo L, Gagetti P, Corso A, WHONET. Estudio multicéntrico nacional de resistencia a los antibióticos en estreptococos del grupo viridans. XIII Jornadas Argentinas de Microbiología, 2008, Rosario, Argentina.
 17. Lopardo HA. Estreptococos del grupo viridans. En: Lopardo H, Predari S, Vay C, editors. *Manual de Microbiología Clínica*, Asociación Argentina de Microbiología, 2015. [on-line] [consultado 20 Dic 2017]. Disponible en: <http://www.aam.org.ar/descarga-archivos/Partell.pdf>.
 18. López R, García E, García P, García JL. The pneumococcal cell wall degrading enzymes: A modular design to create new lysins? En: Tomasz A, editor. *Streptococcus pneumoniae*. Molecular biology and mechanisms of disease. New York: Mary Ann Liebert, INC; 2000. p. 197–210.
 19. Matsui N, Ito M, Kuramae H, Inukai T, Sakai A, Okugawa M. Infective endocarditis caused by multidrug-resistant *Streptococcus mitis* in a combined immunocompromised patient: an autopsy case report. *J Infect Chemother*. 2013;19:321–5.
 20. Nielsen MJ, Claxton S, Pizer B, Lane S, Cooke RP, Paulus S, Carrol ED. Viridans group streptococcal infections in children after chemotherapy or stem cell transplantation: A 10-year review from a tertiary pediatric hospital. *Medicine*. 2016;95:e2952.
 21. Pasquantonio G, Condo S, Cerroni L, Bikiqu L, Nicoletti M, Prenna M, Ripa S. Antibacterial activity of various antibiotics against oral streptococci isolated in the oral cavity. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25:805–9.
 22. Simsek-Yavuz S, Sensoy A, Kasikcioglu H, Ceken S, Deniz D, Yavuz A, Kocak F, Midilli K, Eren M, Yekeler I. Infective endocarditis in Turkey: aetiology, clinical features, and analysis of risk factors for mortality in 325 cases. *Int. J. Infect. Dis*. 2015;30:106–14.
 23. Spellerberg B, Brandt C. *Streptococcus*. En: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Funke G, Landry ML, Richter SS, Warnock DW, editores. *Manual of Clinical Microbiology*. 11.th edition Washington DC: ASM Press; 2015. p. 383–402.
 24. Sunnerhagen T, Nilson B, Rasmussen M. Antibiotic synergy against viridans streptococci isolated in infective endocarditis. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45:550–1.
 25. Sutcliffe J, Tait-Kamradt A, Wondrack L. *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by efflux system. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40:1817–24.
 26. Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. *Manual of Clinical Microbiology*, 10th. 2011, p.
 27. Vigliarolo L, Ramírez MS, Centrón D, Lopardo H. Influencia de la concentración inhibitoria mínima de penicilina en la acción sinérgica de su combinación con gentamicina frente a estreptococos del grupo viridans. *Rev Argent Microbiol*. 2007;39:107–12.
 28. Whiley RA, Beighton D, Winstanley TG, Fraser HY, Hardie JM. *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* (the *Streptococcus milleri* group): association with different body sites and clinical infections. *J Clin Microbiol*. 1992;30:243–4.
 29. Zhou M, Yang Q, Kudinha T, Zhang L, Xiao M, Kong F, Zhao Y, Xu YC. Using Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight (MALDI-TOF) Complemented with Selected 16S rRNA and *gyrB* Genes Sequencing to Practically Identify Clinical Important viridans group streptococci (VGS). *Front Microbiol*. 2016;7:1328.