

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DE LOS ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO VIRIDANS

Fernando Alcaide Fernández de Vega

Servicio de Microbiología. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge

Los estreptococos del grupo viridans (SGV) son habitantes normales de la mucosa oral, respiratoria y gastrointestinal de los mamíferos y del tracto genital en la mujer, donde juegan un papel importante en la prevención de la colonización de patógenos potenciales. Las infecciones clínicas por SGV ocurren, mayoritariamente, tras una lesión en las zonas de su hábitat normal. Es conocido que diversos microorganismos de este grupo, como *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis* y *Streptococcus mutans*, tienen la capacidad de producir dextranos extracelulares que actúan como mediadores en los mecanismos de fijación, favoreciendo el establecimiento de nichos en diferentes superficies como son, por ejemplo, los dientes y las válvulas cardíacas.

A pesar de considerarse patógenos de poca virulencia, son agentes etiológicos de diversos procesos patológicos de gran repercusión sanitaria. Los SGV, y especialmente *S. mutans*, son los agentes más importantes implicados en la caries dental que, sin ser una entidad que comprometa la vida, constituye una de las patologías actuales más frecuentes y costosas, con una duración de por vida. Por otro lado, el torrente sanguíneo puede ser invadido transitoriamente por los SGV tras un traumatismo u otros procesos, que incluirían las manipulaciones dentales, cirugía del tracto respiratorio superior (v.g., amigdalectomías), o cirugía e instrumentalización del aparato genitourinario o del tracto intestinal. Por esta razón, en ocasiones, puede ser difícil discernir sobre la significación clínica de la bacteriemia, especialmente cuando sólo se obtiene un hemocultivo positivo. En la actualidad los SGV son responsables del 6-8% de los episodios de bacteriemias significativas en nuestro país. Cuando estos microorganismos acceden al torrente sanguíneo, las personas con válvulas cardíacas alteradas o pacientes con cáncer y neutropenia presentan un riesgo elevado de infección grave que puede comprometer la vida. Otro aspecto relevante es la diferente patogenicidad y afinidad orgánica de las especies de SGV. El caso más destacable es el grupo *Streptococcus anginosus/milleri* que tienen una clara tendencia por la producción de infecciones supuradas invasoras. En consecuencia, ante todo hemocultivo positivo para estos microorganismos siempre habrá que descartar un foco piógeno: abdominal, pleuropulmonar, sistema nervioso central, óseo, articular, piel y tejido subcutáneo, etc.

CLASIFICACIÓN E IDENTIFICACIÓN

Los estreptococos de este grupo, también denominados estreptococos orales, poseen las características comunes del género *Streptococcus*. Por lo tanto, se trata de cocos grampositivos, anaerobios facultativos, asociados en parejas o cadenas, que no producen catalasa y fermentan la glucosa con producción de ácido láctico. El término *viridans* deriva del latín *viridis*, que significa verde, ya que producen, en su mayoría, unas colonias pequeñas en agar sangre rodeadas de un halo estrecho de hemólisis verde debido a una destrucción incompleta de los eritrocitos (hemólisis α). En este grupo de microorganismos se incluyen aquellos estreptococos que, sin ser β -hemolíticos (con algunas excepciones en *Streptococcus anginosus*), no poseen antígenos de pared de los grupos B o D, no crecen en caldo con 6,5% de cloruro de sodio y no son solubles en bilis ni inhibidos por la optoquina. Aunque *Streptococcus bovis*, especie no enterocócica del grupo D, ha sido considerado una especie del grupo viridans, no tiene el mismo hábitat ni significación clínica. De la misma manera, los estreptococos deficientes nutricionales, que

requieren cisteína o vitamina B₆ en el medio de cultivo para su crecimiento, no pertenecen al grupo viridans. De hecho, desde 1995 pertenecen a un nuevo género denominado *Abiotrophia*, en el cual se incluyen las especies *Abiotrophia defectiva*, *Abiotrophia adiacens* y, mas recientemente, *Abiotrophia elegans*.

Este grupo heterogéneo de cocos grampositivos presenta, aún en la actualidad, dificultades para lograr una identificación de especie. En el pasado, la mayoría de los laboratorios clínicos ofrecían una denominación genérica a los aislamientos como estreptococos "no hemolíticos" o "α-hemolíticos". Sin embargo, a finales de la década de los 60 comenzaron a desarrollarse diversos esquemas taxonómicos en función de las propiedades bioquímicas y fisiológicas, estudios de transformación y análisis de la pared bacteriana. Colman y Williams, en 1972, propugnaron un grupo compuesto por cinco especies (tabla 1): *S. mutans*, *S. milleri*, *S. sanguis*, *S. salivarius* y *Streptococcus mitior*. Este esquema fue mayoritariamente aceptado por los laboratorios británicos y alguno del continente europeo. Posteriormente Facklam en 1977, reconoció diez especies (tabla 1) que fueron bien acogidas en EE.UU. De esta forma, las cepas de *S. sanguis* y *S. mitior* de Colman y Williams quedaron como *S. sanguis* I y *S. sanguis* II o *S. mitis*. Además, los aislamientos de *S. milleri* se dividieron en *Streptococcus anginosus-constellatus* y *Streptococcus MG-intermedius*. Las diferencias surgidas entre estas dos clasificaciones llevaron a una cierta confusión en las denominaciones e identificaciones.

Con el desarrollo de la tecnología molecular en la última década, han aparecido diversas aproximaciones al problema. De esta forma, se han llevado a cabo estudios de relación mediante hibridación de DNA y análisis de secuencias del rRNA 16S y del gen que codifica la superóxido dismutasa, que han provocado cambios sustanciales en la taxonomía y nomenclatura del género *Streptococcus*. Sin embargo, en los SGV, no se ha logrado un consenso general sobre la denominación de las especies que lo integran, ni las cepas patrón que las representan. Por lo tanto, una de las posturas razonables en el ámbito práctico, es el intento de categorización presuntiva que realizó Coykendall en 1989. Basándose en la definición genética y su correlación con las características fenotípicas útiles en las pruebas del laboratorio, este autor propugnó una clasificación basada en cinco especies/grupos: *S. mutans*, *S. salivarius*, *S. sanguis*, *S. mitis* y *S. anginosus* (tabla 1). Esta clasificación incluye prácticamente todas las especies aisladas en las muestras clínicas y, sin ser la solución final, constituye un esquema de identificación fácil para los microbiólogos (tablas 1 y 2). Además, contiene toda la información clínica útil a efectos de diagnóstico y tratamiento de los diferentes procesos infecciosos producidos por estos microorganismos. De hecho, en una actualización posterior sobre nomenclatura, taxonomía y clasificación de diversos agentes infecciosos, realizada por Bruckner y Colonna en 1997, persiste en el establecimiento de cinco grupos dentro de los SGV, con tan sólo un cambio en la denominación de *S. anginosus* por el de *S. milleri* (tabla 1).

Tabla 1. Clasificaciones de *Streptococcus* del grupo viridans más aceptadas.

Colman y Williams (1972)	Facklam (1977)	Coykendall (1989)	Bruckner y Colonna (1997)
<i>S. salivarius</i>	<i>S. salivarius</i>	<i>S. salivarius</i>	<i>S. salivarius</i>
<i>S. mitior</i>	<i>S. mitis</i>	<i>S. mitis</i>	<i>S. mitis</i>
	<i>S. sanguis</i> II		
<i>S. sanguis</i>	<i>S. sanguis</i> I	<i>S. sanguis</i>	<i>S. sanguis</i>
<i>S. milleri</i>	<i>S. intermedius</i>	<i>S. anginosus</i>	<i>S. milleri</i>
	<i>S. anginosus-constellatus</i>		
<i>S. mutans</i>	<i>S. mutans</i>	<i>S. mutans</i>	<i>S. mutans</i>
	<i>S. morbillorum</i>		
	<i>S. acidominimus</i>		
	<i>S. uberis</i>		

Tabla 2. Identificación bioquímica básica de los SGV.

Especies	Hemólisis	Pruebas bioquímicas ^a				
		VP	ARG	ESC	MAN	SOR
Grupo <i>Streptococcus mutans</i> <i>S. mutans</i> <i>S. rattus</i> <i>S. cricetus</i> <i>S. sobrinus</i> <i>S. ferus</i> <i>S. macacae</i>	α, γ	+	- ^b	+	+	+
Grupo <i>Streptococcus salivarius</i> <i>S. salivarius</i> <i>S. thermophilus</i> <i>S. vestibularis</i>	α	+ ^c	-	+	-	-
Grupo <i>Streptococcus sanguis</i> <i>S. sanguis</i> I <i>S. crista</i> <i>S. gordonii</i> <i>S. parasanguis</i>	α	-	+ ^d	+	-	-
Grupo <i>Streptococcus mitis</i> <i>S. mitis</i> <i>S. oralis</i> <i>S. sanguis</i> II	α	-	-	-	-	-
Grupo <i>Streptococcus anginosus</i> (o <i>Streptococcus milleri</i>) <i>S. anginosus</i> <i>S. constellatus</i> <i>S. intermedius</i>	α, β, γ	+	+	\pm	\pm	-

^aVP: Voges-Proskauer; ARG: hidrólisis de la arginina; ESC: hidrólisis de la esculina; MAN: fermentación del manitol; SOR: fermentación del sorbitol.

^b*S. rattus* es positivo para la arginina.

^c*S. vestibularis* es variable para el VP.

^d*S. crista* puede ser negativo para la arginina.

CUADROS CLÍNICOS

La incidencia de la endocarditis infecciosa en los países desarrollados es de 15-30 casos por millón de habitantes y año. Clásicamente, la endocarditis de etiología estreptocócica suponía entre el 40% y el 60% de todos los casos. En los últimos años la frecuencia de la endocarditis por SGV parece haber disminuido, aunque todavía representa entre el 30% y el 40% del total, siendo *S. mitis*, el agente etiológico más frecuente. Además, este cambio epidemiológico se debe más a un incremento de la endocarditis estafilocócica en los pacientes usuarios de drogas por vía parenteral y portadores de prótesis valvulares, que a un descenso importante en la incidencia de la endocarditis por SGV. De hecho, estos microorganismos continúan siendo los agentes etiológicos más frecuentes de la endocarditis infecciosa sobre válvula natural afectada por fiebre reumática o alteraciones cardíacas congénitas. Actualmente, ante el descenso de la incidencia de la fiebre reumática, las lesiones predisponentes más importantes son el prolapso de la válvula mitral (29%) y las lesiones valvulares degenerativas (21%). Además, los SGV, tras *Staphylococcus epidermidis*, son los agentes causales más frecuentes de la endocarditis infecciosa sobre válvula protésica de comienzo tardío. Aunque estas infecciones graves suelen responder bien a una terapéutica antibiótica adecuada, requieren un tratamiento prolongado y costoso, tienen una mortalidad general cercana al 10% y suelen presentar complicaciones en el

30% de los casos.

En los últimos años se ha asistido a un aumento notable de las bacteriemias por SGV, en pacientes neutropénicos y con cáncer, sobre todo las bacteriemias por *S. mitis* en casos de leucemia aguda y trasplante de médula ósea o tratamiento quimioterápico. Estas infecciones se han relacionado, fundamentalmente, con la presencia de una mucositis oral grave secundaria a los tratamientos antineoplásicos con dosis altas de arabinósido de citosina o a una infección vírica concomitante, así como con la profilaxis antibiótica con fluoroquinolonas o cotrimoxazol. La importancia de este aumento de las infecciones por SGV radica en que, en aproximadamente un 10% de los casos, la bacteriemia se acompaña de complicaciones graves con fracaso cardiocirculatorio y alteraciones pulmonares y neurológicas, con una mortalidad relacionada notable. Esto es particularmente llamativo en el denominado síndrome del *shock* alfa-estreptocócico, descrito, principalmente, en los pacientes con trasplante allogénico de médula ósea, y cuya mortalidad es elevada.

Finalmente, los SGV han sido también implicados, fundamentalmente los *S. anginosus*, en importantes infecciones supuradas: meningitis, abscesos cerebrales, infecciones pulmonares, empiema, pericarditis, mediastinitis, apendicitis, peritonitis, osteomielitis, tromboflebitis séptica, abscesos hepáticos, artritis sépticas, etc.

SENSIBILIDAD Y MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Tradicionalmente, los estreptococos del grupo viridans han sido muy sensibles a la acción de la penicilina y otros antibióticos como las cefalosporinas, los macrólidos, los aminoglucósidos, la vancomicina, la rifampicina, el cotrimoxazol, las lincosamidas y el cloranfenicol. De hecho, la penicilina ha demostrado su eficacia en las infecciones graves causadas por dichos microorganismos, constituyendo el tratamiento de elección, entre otros, de la endocarditis infecciosa de esta etiología.

Aunque, ya en 1949, se notifica la existencia de cepas de SGV resistentes a la penicilina, hasta mediados de los años 80 fue un hallazgo poco frecuente y puntual. A partir de entonces, la frecuencia de aislamientos clínicamente significativos de SGV resistentes a este β -lactámico, ha ido aumentando progresivamente. Esto es destacable en determinados países como Estados Unidos y, muy especialmente, en Sudáfrica y España, lugares en donde es bien conocido que la incidencia de neumococos resistentes a la penicilina es de las más altas. Así, en estos países, entre el 20% y el 50% de los aislamientos de SGV presentan, en la actualidad, algún grado de resistencia a este antibiótico. El *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS) define como sensibles a la penicilina los aislamientos con una concentración inhibitoria mínima (CIM) $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$, con resistencia intermedia con CIM entre 0,25 y 2 $\mu\text{g/ml}$, y con resistencia elevada cuando tienen una CIM ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$.

Todas las cepas de SGV con algún grado de resistencia a la penicilina muestran una sensibilidad disminuida a los antibióticos β -lactámicos, aunque no todos estos compuestos tienen el mismo grado de pérdida de sensibilidad. Así, el imipenem, cefpiroma, FK-037, y cefditoren son más activos que la penicilina frente a las cepas resistentes a este antibiótico. Entre los antibióticos β -lactámicos utilizados normalmente en los pacientes neutropénicos con cáncer y fiebre, el imipenem continúa siendo el más activo *in vitro* frente a las cepas resistentes a la penicilina, mostrando unas CIM de una a cinco veces inferiores a las de la penicilina. No obstante, algo más de la mitad de los *S. mitis* con resistencia elevada a la penicilina tienen unas CIM de imipenem de 1 $\mu\text{g/ml}$, y más de un tercio de 2 $\mu\text{g/ml}$. Otras cefalosporinas, como la cefotaxima, ceftriaxona y cefepima presentan una actividad similar a la penicilina. En

las últimas recomendaciones de la *American Heart Association*, la ceftriaxona sola o con un aminoglucósido se contempla en el tratamiento ambulatorio de la endocarditis por SGV sensibles a la penicilina. Sin embargo, un estudio en España observó que las CIM de cefotaxima y ceftriaxona fueron menores que las de la penicilina en el 43,9% de los *S. mitis* estudiados, iguales en el 31,7% y mayores en el 24,4%. Además, alrededor del 80% de *S. mitis* con resistencia elevada a la penicilina mostraron unas CIM de ceftriaxona y cefotaxima ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$. Otros antibióticos β -lactámicos, como la cefpodoxima, ampicilina, amoxicilina-clavulánico, piperacilina y cefuroxima, tienen una ligera menor actividad que la penicilina contra las cepas resistentes a este antibiótico. Ninguno de estos antibióticos supondría, de acuerdo con su actividad *in vitro*, una alternativa terapéutica ventajosa respecto a la penicilina. Por lo tanto, en las áreas geográficas donde existe una alta prevalencia de aislamientos de SGV resistentes a la penicilina, los estudios de sensibilidad al imipenem, así como cefpiroma, cefditoren y otras cefalosporinas deberían realizarse en todos los aislamientos de SGV con significación clínica.

En los SGV, al igual que en *Streptococcus pneumoniae*, la resistencia a la penicilina se debe, exclusivamente, a alteraciones en una o más proteínas fijadoras de penicilina (PBP) con una afinidad reducida hacia este antibiótico y demás β -lactámicos. Las alteraciones en la PBP 3 y 4 son las que mayormente se observan en los SGV resistentes a la penicilina, mientras que las alteraciones en la PBP 2x son las que suelen asociarse con la sensibilidad disminuida a las cefalosporinas. La aparición de las alteraciones en las PBP puede ser el resultado de un desarrollo intrínseco (mutaciones), o bien de la adquisición de los determinantes genéticos de la resistencia, mediante procesos de recombinación homóloga y transferencia horizontal entre cepas de la misma especie o especies relacionadas. Esta transferencia genética es especialmente notable entre *S. pneumoniae* y SGV, donde se ha observado la transformación de genes cromosómicos entre ambas especies. Con estos antecedentes, se ha sugerido que la elevada exposición de los SGV a la penicilina y otros antibióticos β -lactámicos, ha producido las condiciones ideales para el desarrollo de mutaciones puntuales en los genes de las PBP que las alteran y confieren la resistencia a estos antibióticos. Posteriormente se produciría el intercambio genético mediante la transferencia y transformación en *S. pneumoniae*.

A partir del final de la década de los 80 y comienzo de los 90, al igual que ocurría con la penicilina, se comunica de forma creciente el aislamiento de cepas de SGV con resistencia a múltiples antibióticos, incluidos la eritromicina, clindamicina, tetraciclina y cotrimoxazol. Esta circunstancia es particularmente relevante en el caso de los macrólidos, ya que suponen una posible alternativa a los antibióticos β -lactámicos. De esta forma, en los pacientes neutropénicos con cáncer en instituciones con un elevado porcentaje de resistencia a estos antibióticos, se llegó a plantear la posibilidad de una profilaxis de las bacteriemias por estreptococos, y muy concretamente de los SGV, mediante la inclusión de un antibiótico macrólido sólo o en combinación con otros antimicrobianos. Sin embargo, esta propuesta no se afianzó, ya que se ha observado que alrededor del 40% de los SGV aislados de sangre de pacientes neutropénicos son resistentes a la eritromicina y, además, el porcentaje de dicha resistencia es significativamente mayor entre las cepas resistentes a la penicilina.

El fenotipo de resistencia a la eritromicina más frecuente es el MLS_B, como sucede en *S. pneumoniae*, que le confiere resistencia cruzada a todos los macrólidos con núcleos de 14, 15 y 16 átomos, lincosamidas y estreptograminas B. Este fenotipo se debe a la acción de unas metilasas capaces de actuar sobre un residuo específico de adenina de la fracción 23S del ribosoma, lo que ocasiona un cambio de la conformación que produce una disminución de la afinidad entre el antibiótico y su lugar

de fijación en el ribosoma. También se ha descrito un fenotipo de resistencia M, en el que se afectan los macrólidos de 14 y 15 átomos, pero no los de 16 ni la clindamicina, y que en los SGV es más frecuente (un tercio de las cepas poseen este fenotipo) que en *S. pneumoniae* (menos del 5%). Este fenotipo en los SGV se debe a mecanismos de resistencia mediante bombas de expulsión activa, al igual que en otros estreptococos.

La resistencia al ciprofloxacino es destacable en *S. mitis* donde, cerca de la cuarta parte de las cepas presentan algún grado de resistencia a dicho antibiótico con CIM de 2-4 µg/ml. Esta resistencia es más preocupante en los pacientes neutropénicos que reciben profilaxis con estos antimicrobianos. Las nuevas fluoroquinolonas como el trovafloxacino, grepafloxacino y gatifloxacino muestran una mejor actividad *in vitro* frente a estos microorganismos. Al igual que *S. pneumoniae*, la resistencia moderada al ciprofloxacino se debe a mutaciones en la topoisomerasa IV, mientras que para las resistencias elevadas se deben añadir mutaciones en la girasa A.

Aunque tradicionalmente los SGV son resistentes a los antibióticos aminoglucósidos a las concentraciones habituales, estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado una actividad bactericida sinérgica entre ellos y los antibióticos β-lactámicos, pauta utilizada en determinados casos de endocarditis por SGV. Sin embargo, en los aislamientos con resistencia elevada a los aminoglucósidos no se obtiene un efecto sinérgico con los antibióticos β-lactámicos. En nuestro país, tan sólo un pequeño número de cepas de SGV presenta resistencia elevada a la estreptomina (CIM >2.000 µg/ml), siendo excepcional a la gentamicina (CIM >500 µg/ml). Por esta razón, son adecuadas las asociaciones de un antibiótico β-lactámico y un aminoglucósido, sobre todo la gentamicina, cuando esté indicado en el tratamiento de la endocarditis por SGV. Por otro lado, los porcentajes de resistencia a la rifampicina y el cloranfenicol son muy bajos y, hasta la fecha, no se ha detectado ninguna cepa de SGV resistente a la vancomicina.

Además de las diferencias geográficas, la resistencia antibiótica en los SGV es variable, en virtud de la especie y del origen de su aislamiento. De esta manera, *S. mitis* constituye algo más de la mitad de los aislamientos sanguíneos de SGV y presentan los mayores porcentajes de resistencia antibiótica, seguido de *S. sanguis* y *S. salivarius*. Mientras que el grupo *S. milleri* o *anginosus*, tiene en general los índices de resistencia antibiótica más bajos y es, en cambio, el más frecuentemente aislado de focos supurados o piógenos.

DETECCIÓN DE LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Las recomendaciones actuales (NCCLS) para los estudios de sensibilidad a los antibióticos en SGV, se basan en la utilización de un método de cribado rápido, sencillo y económico, como el de difusión en agar con discos. En concreto, la detección de la resistencia a la penicilina y la cefotaxima puede realizarse correctamente mediante discos de 6 µg de penicilina y 30 µg de ceftizoxima, respectivamente. En aquellos aislamientos con una gran importancia clínica (pacientes neutropénicos, endocarditis, etc.), se deberá llevar a cabo un estudio cuantitativo (CIM) mediante el método de referencia de microdilución en caldo. Recientemente se ha incorporado el método del E-test®, que presenta una buena correlación con el método de microdilución aunque, a veces, las CIM se encuentran una dilución por debajo del citado método de referencia.

BIBLIOGRAFIA

- ALCAIDE F, LIÑARES J, PALLARÉS R, CARRATALÀ J, BENÍTEZ MA, GUDIOL F, MARTÍN R. In vitro activities of twenty-two β -lactam antibiotics against penicillin-resistant and penicillin-susceptible viridans streptococci isolated from blood. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:2243-2247.
- ALCAIDE F, CARRATALÀ J, LIÑARES J, GUDIOL F, MARTÍN R. In vitro activities of eight macrolide antibiotics and RP-59500 (Quinupristin/Dalfopristin) against viridans group streptococci isolated from blood of neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:2117-2120.
- ANÓNIMO. NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. Document M100-S11. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing; Eleventh informational supplement. National Committee for Clinical Laboratory Standard, Wayne, 2001.
- BRUCKNER DA, COLONNA P. Nomenclatura for aerobic and facultative bacteria. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1-10.
- CARRATALÀ J, ALCAIDE F, FERNÁNDEZ-SEVILLA A, CORBELLA X, LIÑARES J, GUDIOL F. Bacteremia due to viridans streptococci that are highly resistant to penicillin: increase among neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1169-1173.
- COYKENDALL AL. Classification and identification of viridans streptococci. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2:315-328.
- DOERN GV, FERRARO MJ, BRUEGGEMANN AB, RUOFF KL. Emergence of high rates of antimicrobial resistance among viridans group streptococci in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:891-894.
- JOHNSON CC, TUNKEL AR. Viridans streptococci and groups C and G streptococci. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5^a ed. New York; Churchill Livingstone, 2000; pp 2167-2183..
- RUOFF KL, WHILEY RA, BEIGHTON D. *Streptococcus*. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, Tenover RH (eds). *Manual of Clinical Microbiology*, 7^a ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 1999; pp 283-296.
- WILSON WR, KARCHMER AW, DAJANI AS, TAUBER KA, BAYER A, KAYE D, BISNO AL, FERRIERI P, SHULMAN ST, DURACK DT. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995; 274:1706-1713.