

REVISIÓN

Nuevos tiempos clínicos para *Streptococcus vestibularis*



Carlos Jiménez-Masculán y José Gutiérrez-Fernández*

Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada-Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada, España

Recibido el 12 de enero de 2018; aceptado el 5 de marzo de 2018

PALABRAS CLAVE

Streptococcus vestibularis;
Estreptococos del grupo *viridans*

Resumen *Streptococcus vestibularis*, cuya descripción se remonta a comienzos del siglo pasado, ha sido aislada en diferentes puntos del cuerpo (cavidad bucal, estómago y yeyuno). Su denominación se refiere a su primer aislamiento a partir de la mucosa del vestíbulo bucal. A pesar de la difícil taxonomía de este grupo de estreptococos, *S. vestibularis* ha sido claramente diferenciada de otras especies mediante estudios genéticos, incluso de aquellas especies filogenéticamente más próximas (*Streptococcus salivarius* y *Streptococcus thermophilus*). El estudio de los factores de virulencia de cepas de este microorganismo ha revelado la presencia de un nutrido grupo de estos, lo que otorgaría a este microorganismo una virulencia notable con independencia de su acción patógena oportunista. Al igual que la distinción inequívoca de las especies del grupo *viridans* ha resultado compleja desde un punto de vista taxonómico, no han sido menores las dificultades en la identificación de estas. Si bien la identificación fenotípica presenta una escasa utilidad para una discriminación precisa entre los miembros del grupo *viridans*, son los sistemas de identificación basados en secuencias (ARNr16S) o el MALDI-TOF los que están contribuyendo a la clarificación de este ámbito. No obstante, para que dichas identificaciones sean precisas es necesario completar previamente la carencia de información relativa a esta especie, al igual que ocurre con los datos acerca de su sensibilidad a los antibióticos.

© 2018 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Streptococcus vestibularis;
Viridans group streptococci;
Streptococcal

New clinical times for *Streptococcus vestibularis*

Abstract *Streptococcus vestibularis*, which has been described at the beginning of last century, has been isolated from different sources (oral cavity, stomach or jejunum, for instance). Regarding its denomination, this microorganism was named after its first isolation source (mucosa from *oris vestibulum*). In spite of great difficulties in the taxonomy of *viridans* group streptococci, genetic tests have recently made it possible to distinguish *S. vestibularis* from

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josegf@go.ugr.es (J. Gutiérrez-Fernández).

infections;
Bacteremia;
Bacterial endocarditis

other species of the same group, even from those phylogenetically close to it (*Streptococcus salivarius* and *Streptococcus thermophilus*). Studies on this bacteria have revealed it possess a considerable number of virulence factors, which may provide it with notable virulence regardless of its opportunistic pathogen behaviour. Identification of *viridans* group streptococci is also difficult, as phenotypic methods have shown to be troublesome. Nevertheless, sequence-based methods (rRNA 16S) or MALDI-TOF offer relatively reliable identifications, despite the lack of information about these species. Antibiotic susceptibility of *S. vestibularis* has been poorly studied, as this species is rarely isolated in day-to-day clinical practice in relation to infections. As a result of this, the antibiotic susceptibility profile of this bacteria is based on general information about antibiotic susceptibility of *viridans* group streptococci.

© 2018 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Streptococcus vestibularis es un microorganismo del que existe escasa información en la literatura médica a día de hoy, mínima en comparación con otros microorganismos como las enterobacterias, aunque su descripción creciente como microorganismo patógeno oportunista contribuirá decididamente a aumentar ese conocimiento. Los campos de estudio relativos a *S. vestibularis* se revelan enormemente amplios y diversos. Una mayor comprensión de su papel como especie comensal del ser humano, así como de las funciones que desempeña como microbiota y de qué manera lo hace en cada una de ellas, qué relaciones establece con el resto de los componentes de la microbiota humana, cómo desempeña su papel de especie patógena oportunista, qué factores predisponen a la infección por *S. vestibularis*, qué infecciones son capaces de causar y qué patrones de sensibilidad antibiótica presentan son ejemplos de campos de estudio relacionados con el microorganismo objeto de este artículo de revisión que todavía adolecen de falta de información suficiente. En este trabajo se revisa la participación de *S. vestibularis* en patología humana.

Síntesis de la revisión

Taxonomía

Streptococcus vestibularis es un estreptococo del grupo *viridans*. Al hablar de estreptococos del grupo *viridans* se hace referencia a un conjunto microbiano que engloba especies comensales y, por ende, patógenas oportunistas, cuyo hábitat comprende mucosa oral, tracto gastrointestinal y tracto genitourinario. De acuerdo con Doern y Burnham¹, esta denominación microbiana refleja un «cajón de sastre» que resulta una vez excluidos los estreptococos β -hemolíticos, enterococos y neumococos. La taxonomía de este grupo microbiano, como se puede presuponer a partir de la heterogeneidad de sus componentes, ha sido un aspecto ampliamente discutido. La primera referencia a los estreptococos del grupo *viridans* en la literatura médica mundial es atribuida, hasta el día de hoy, al artículo de Andrewes y Horder², autores que identificaron a comienzos del siglo xx 3 especies diferentes de

este grupo (*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus mitis* y *Streptococcus salivarius*). Más adelante fueron descritas las especies de *Streptococcus bovis* y *Streptococcus mutans*³. Estos primeros apuntes taxonómicos de los estreptococos del grupo *viridans* fueron experimentando gran número de modificaciones hasta que en 2002 Facklam⁴ organizó 5 grupos diferentes (*S. anginosus*, *S. mitis*, *S. mutans*, *S. salivarius* y *Streptococcus sanguinis*) que agrupaban en total 26 especies diferentes, tomando como base la clasificación propuesta previamente por Bruckner y Colonna⁵. Por último, se incluyen también en el grupo de *S. bovis* a estreptococos no enterococos agrupables en el serogrupo D de Lancefield.

El nombre de *S. vestibularis* se debe a que fue primariamente aislado a partir de la mucosa del vestíbulo bucal⁶, estructura anatómica limitada externamente por labios-mejillas e internamente por apófisis alveolares-dientes. Según Liébana et al.⁷, *S. vestibularis*, junto con otros estreptococos del grupo *viridans*, se distribuiría sobre todo en la placa supragingival madura, en las superficies lisas, saliva y mucosa bucal.

S. vestibularis es un microorganismo perteneciente al grupo de los *S. salivarius*, junto a *S. salivarius* y *Streptococcus thermophilus*. Junto a *S. salivarius* son bacterias comensales del ser humano, mientras que, por otra parte, *S. thermophilus* es una bacteria empleada en la industria láctea. Estas 3 especies presentan una semejanza destacable desde un punto de vista genético, aunque su separación biológica como especies diferentes ha sido claramente establecida. Delorme et al.⁸, empleando la secuenciación MLST de los genes conservados *ddlA* (de la ligasa de la D-alanina-D-alanina), *dnaE* (de la ADN polimerasa III), *glcK* (de la glucosa cinasa), *ilvC* (de la reductoisomerasa de cetoácidos), *pepO* (de la endopeptidasa), *pyrE* (de la orotato-fosforribosiltransferasa), *sodA* (de la superóxido-dismutasa), *thrS* (de la treonil-ARNt-sintetasa), *tkk* (de la transcetolasa), demostraron que *S. salivarius* y *S. vestibularis*, las 2 especies orales del grupo de *S. salivarius*, son especies diferentes a pesar de compartir material genético; el estudio de estos autores indica, incluso, que *S. vestibularis* es una especie filogenéticamente más reciente que *S. salivarius*, ya que este microorganismo presenta una menor diversidad alélica respecto del *S. vestibularis*. Estos resultados obtenidos por Delorme et al. son confirmados en estudios posteriores⁹.

Factores de virulencia

El análisis mediante BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*)¹⁰⁻¹², herramienta del National Center for Biotechnology Information (NCBI) que posibilita comparar secuencias biológicas (de aminoácidos o nucleótidos) con una base de datos para encontrar semejanzas con una secuencia previamente registrada de los genomas de 2 cepas de *S. vestibularis* (ATCC 49124 y F0396) disponibles en la Base de Datos del Microbioma Oral Humano (HOMD), posibilita establecer posibles factores de virulencia de la cepa F0396 tales como ureasa, fosfolipasa, proteína de sistema de secreción de los tipos II/IV, sistema Sec, β -lactamasa, proteína de unión con fibronectina, toxina zeta, transportadores de bacitracina y macrólidos, proteínas de síntesis de polisacáridos capsulares o hemolisina.

Por otra parte, el mismo análisis referido a la cepa ATCC 49124 evidencia posibles factores de virulencia tales como β -lactamasa, toxina exfoliativa, hemolisina, toxina zeta, proteína asociada a virulencia, sistema Sec, sistemas de transporte independientes del sistema Sec, transportadores de macrólidos, proteínas de resistencia a bacitracina o transportadores de bacitracina, transportadores de antibióticos, proteínas de resistencia a múltiples fármacos o transportadores de múltiples fármacos, proteína MATE, ureasa, fosfodiesterasa, fosfoesterasa, proteína de unión a fibronectina/fibrinógeno o proteínas de síntesis de polisacárido capsular.

Aislamiento e identificación en el laboratorio

S. vestibularis es un comensal del ser humano que se aísla principalmente a partir de muestras de la cavidad bucal.

No obstante, otros autores han publicado su aislamiento, en ausencia de infección asociada, en emplazamientos tales como estómago¹³, yeyuno¹⁴, leche¹⁵ u orina¹⁶.

Para su identificación¹⁷⁻¹⁹, esta especie crece en aerobiosis (fig. 1), en medios selectivos, como el agar mitis-salivarius rico en sacarosa, produce colonias, a las 48 h, entre 1 y 2 mm de color azul oscuro-mate, umbilicadas y de bordes ondulados, mientras que, por el contrario, el cultivo de este microorganismo en atmósfera anaerobia en el mismo medio da lugar a colonias convexas, brillantes y de bordes definidos. Por otra parte, el cultivo de *S. vestibularis* en agar TYC, también con alto contenido en sacarosa, da lugar a colonias de diámetro de tamaño similar, de color blanco, convexo, brillante y de bordes definidos, en aerobiosis y anaerobiosis (tabla 1).

La mayoría de las cepas de *S. vestibularis* producen ácido a partir de celobiosa y amigdalina, mientras que, por otra parte, pocas cepas producen ácido a partir de trehalosa. La fermentación de arbutina es variable entre cepas. Aquellas cepas de *S. vestibularis* que fermentan trehalosa pero no celobiosa y amigdalina componen un serotipo que difiere de la mayoría de las cepas (tablas 2 y 3).

El avance de las ciencias biológicas ha dado pie a la aparición de nuevas formas de identificación microbiana diferentes de las identificaciones fenotípicas que incluyen las pruebas bioquímicas clásicas, métodos de identificación aplicables, asimismo, al resto de los estreptococos del grupo *viridans*, tales como sistemas de identificación basados en secuencias (genes del ARNr 16S u otros conservados, por ejemplo) y MALDI-TOF. A pesar de las dificultades iniciales para el empleo de las técnicas ya referidas, principalmente debidas a la ausencia de información suficiente y específica, la identificación de estos microorganismos por sistemas automatizados de identificación por pruebas bioquímicas,

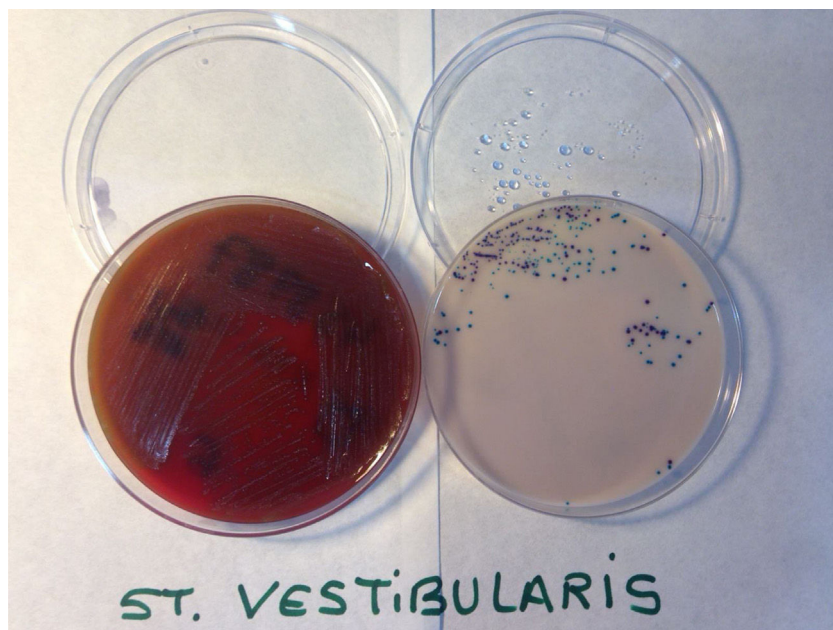


Figura 1 Crecimiento de *Streptococcus salivarius*, aislado desde la orina de una paciente con nefropatía, en medio de agar sangre (izquierda) y agar cromogénico para orina (derecha), que produce en este colonias de color verde, entre las azules de *Lactobacillus* spp.

Tabla 1 Características microbiológicas de *Streptococcus vestibularis*

Características	Resultado
Morfología	Cocoide
Diámetro (μm)	x ≈ 1
Agrupación	Cadenas
Motilidad	—
Tinción de Gram	+
Formación de esporas	—
Contenido del ADN de G+C (mol%)	38-40 (T _m)
T. ^a óptima de crecimiento (°C)	x ≈ 37
Relación con O ₂	aerobio/anaerobio facultativo
Catalasa	—
Oxidasa	—
Oxidación-fermentación de glucosa	Oxidación y fermentación
Reducción de nitratos	—
Ureasa	+
Hemólisis	A
Serogrupo de Lancefield	—
Hospedador	Ser humano
Crecimiento en CO ₂ al 5%	+
Crecimiento a 10 °C	—
Crecimiento a 45 °C	—
Crecimiento con NaCl 6,5%	—
Crecimiento con bilis 10%	+
Crecimiento con bilis 40%	+
Crecimiento con cristal violeta 0,0004%	—
Producción de polisacárido extracelular en agar sacarosa	—
Solubilidad en bilis	—
Prueba de la optoquina	Resisten
Unión con amilasa	—

Fuente: Tomada, con modificaciones, de Whiley et al.¹⁷ y MacFaddin¹⁸.

^a La cepa tipo no crece en presencia de bilis al 10%.

Tabla 2 Hidrólisis de compuestos por *Streptococcus vestibularis*

Compuestos	Resultados
Almidón	+
Arginina	—
Esculina	Variable [i]
Hipurato	—

+: > 85% de resultados positivos;

—: < 15% de resultados positivos.

i: positividad entre el 16 y el 84%.

Fuente: Tomada, con modificaciones, de Whiley et al.¹⁷ y MacFaddin¹⁸.

Tabla 3 Producción de ácidos a partir de compuestos por *Streptococcus vestibularis*

Compuestos	Metabolización
N-acetil-glucosamina	I
Adonitol	—
Almidón	—
Amigdalina	I
Arabinosa	—
Arbutina	I
Arabitol	—
Celobiosa	I
Ciclodextrina	—
Dulcitol	—
Fructosa	+
Fucosa	—
Galactosa	+
Glicerol	—
Glucógeno	—
Glucosa	+
Inositol	—
Inulina	—
Lactosa	I
Maltosa	+
Manosa	+
Manitol	—
Melibiosia	—
Melecitosa	—
Metil-D-glucósido	I
Pululano	—
Rafinosa	—
Ribosa	—
Salicina	+
Sorbitol	—
Sacarosa	+
Tagatosa	—
Trehalosa	I
Xilosa	—

+: > 85% de resultados positivos;

—: < 15% de resultados positivos.

i: positividad entre el 16 y el 84%.

Fuente: Tomada, con modificaciones, de Whiley et al.¹⁷ y MacFaddin¹⁸.

A pesar de lo anterior, es indudable la necesidad de un mayor desarrollo de las técnicas referidas a la identificación de estos microorganismos, haciendo especial hincapié en grupos microbianos poco estudiados o especialmente problemáticos, como es el caso de los estreptococos del grupo *viridans*, para así aumentar su frecuencia de aislamientos en la clínica. Años atrás, la relativamente escasa fiabilidad de las técnicas con fundamentos bioquímicos, al considerar los estreptococos del grupo *viridans*, ha contribuido a numerosos errores en su identificación rutinaria.

Enfermedades relacionadas

Al igual que otros estreptococos del grupo *viridans*, *S. vestibularis* se ha relacionado con las caries. Sin embargo, el potencial cariogénico de los integrantes de este grupo varía entre especies, siendo *S. mutans* y *S. sobrinus* las más

identificación basada en secuencias y MALDI-TOF está aumentando su fiabilidad^{20,21} para su empleo en la clínica (tabla 4).

Tabla 4 Hidrólisis de compuestos por *Streptococcus vestibularis*

Compuestos	Resultados
α -D-galactosidasa	—
β -D-galactosidasa	+
α -D-glucosidasa	+
β -D-glucosidasa	—
α -L-fucosidasa	—
β -D-fucosidasa	—
β -D-glucuronidasa	—
β -manosidasa	—
N-acetil- β -D-galactosaminidasa	—
N-acetil- β -D-glucosaminidasa	—
Acetoína (Voges-Proskauer)	Variable [+, i]
Ácido glutámico arilamidasa	—
Ala-fe-pro-arilamidasa	+
Fosfatasa alcalina	—
Glicil-triptófano arilamidasa	—
Hialuronidasa	—
H ₂ O ₂	+
Pirrolidonil arilamidasa	—
Sialidasa (neuraminidasa)	—

+: > 85% de resultados positivos;

—: < 15% de resultados positivos.

i: positividad entre el 16 y el 84%.

Fuente: Tomada, con modificaciones, de Whiley et al.¹⁷ y MacFaddin¹⁸.

sobresalientes a este respecto. Castillo et al. propusieron el efecto post-PH como un «determinante ecológico *in vitro* para ayudar a cuantificar el potencial cariogénico de la microflora»²². Aunque *S. vestibularis* no fue incluido en las especies y cepas analizadas en dicho estudio, cabría esperar un resultado consistente con su potencial cariogénico

reflejado en la literatura médica. Por ello, es importante resaltar, como afirman Concha et al.²³, la necesidad de estudios más extensos acerca del potencial cariogénico de especies orales de estreptococos a las que, como a *S. vestibularis*, clásicamente se ha relegado a un segundo plano. La cuantificación del efecto post-PH, como asimismo la cuantificación del efecto post-antibiótico o el efecto post-H₂O₂²⁴, no deja de ser una herramienta para aproximarse hacia un conocimiento más exacto acerca del papel de *S. vestibularis* tanto en condiciones de salud como de enfermedad.

En lo que respecta a la clínica, *S. vestibularis* ha sido identificado como causa de absceso odontogénico²⁵, bacteriemia (en pacientes con cáncer, hematológicos, neutropénicos o no y en hemodiálisis crónica)²⁶⁻²⁹, caries³⁰⁻³², endocarditis infecciosa de válvula nativa o protésica (complicada con embolia pulmonar, espondilodiscitis)³³⁻³⁸, infección de herida quirúrgica³⁹, mastitis infecciosa⁴⁰, meningitis⁴¹, peritonitis (espontánea, tras diálisis peritoneal o secundaria)⁴²⁻⁴⁵, queratitis infecciosa⁴⁶ y sepsis⁴⁷. De igual modo, recientemente ha sido descrito el aislamiento de *S. vestibularis* a partir de abscesos hepáticos piógenos asintomáticos en un paciente inmunocompetente, atribuyéndose dichos abscesos a una perforación diverticular asintomática⁴⁸.

Sensibilidad a los antibióticos

En la literatura médica se encuentran referidos escasos aislamientos de *S. vestibularis* en los cuales se haya estudiado la sensibilidad antibiótica de manera específica. Por consiguiente, resulta difícil establecer con exactitud perfiles de sensibilidad-resistencia antibiótica (fig. 2) de *S. vestibularis* que puedan ser extrapolados a nivel general. No obstante, en la literatura médica es posible encontrar gran



Figura 2 Ensayo de sensibilidad a los antibióticos de un aislado urinario de *Streptococcus vestibularis* mediante E-test en medio de cultivo de agar sangre de cordero.

número de aislamientos de estreptococos del grupo *viridans* acompañados de estudios de sensibilidad antibiótica. En lo que respecta a estos, en los últimos años, se ha observado un aumento progresivo de la resistencia a penicilina, macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B, mientras que, por el contrario, son raras las resistencias documentadas frente a daptomicina, linezolid y vancomicina^{1,49,50}. De igual modo, al no producir glicocálix, la antibioticoterapia de infecciones por *S. vestibularis* ofrece un resultado más favorable que otros estreptococos del grupo *viridans*, como *S. mutans*, productores de glicocálix; esto se desprende del estudio de De la Higuera et al., en el que tomaron como referencia la endocarditis infecciosa⁵¹.

Aunque las resistencias que están desarrollando estos microorganismos no son desdeñables, sino que constituyen un problema que habrá de abordarse en el futuro, todavía existen numerosos fármacos activos frente a ellos.

Por otra parte, debido a la falta de estudios de sensibilidad antibiótica referidos exclusivamente a *S. vestibularis*, es necesaria la realización de dichas pruebas, considerando un número de aislados suficientes como para que los resultados obtenidos sean representativos de la población de *S. vestibularis*; a ello ayudará el aumento de la frecuencia de aislamientos de este microorganismo derivados de la mejora de las técnicas de identificación microbiana.

Conclusión

Los estreptococos del grupo *salivarius* son de reciente interés en patología humana. Incluye 3 especies genéticamente relacionadas: *S. salivarius*, *S. thermophilus* y *S. vestibularis*. Esta es una bacteria comensal que puede causar infecciones oportunistas. Su genoma es especialmente rico en genes que codifican, potencialmente, factores de virulencia. Las cepas estudiadas hasta la fecha se aislaron de diferentes muestras clínicas relacionadas con el cuerpo humano e incluyeron cepas clínicas. La resistencia a macrólidos de los aislados es importante, aunque son muy sensibles a cefalosporinas y linezolid.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al profesor Liébana por sus comentarios en la revisión previa de este trabajo.

Bibliografía

- Doern CD, Burnham CA. It's not easy being green: The *viridans* group streptococci, with a focus on pediatric clinical manifestations. *J Clin Microbiol*. 2010;48:3829–35.
- Andrewes FW, Horder TJ. A study of the streptococci pathogenic for man. *Lancet*. 1906;168:775–82.
- Coykendall AL. Classification and identification of the *viridans* streptococci. *Clin Microbiol Rev*. 1989;2:315–28.
- Facklam R. What happened to the streptococci: Overview of taxonomic and nomenclature changes. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:613–30.
- Bruckner DA, Colonna P, Bearson BL. Nomenclature for aerobic and facultative bacteria. *Clin Infect Dis*. 1999;29:713–23.
- Whiley RA, Hardie JM. *Streptococcus vestibularis* sp. nov. from the human oral cavity. *Intern J Systematic Bacteriol*. 1988;38:335–9.
- Liébana Ureña J. Microbiología oral. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 2002.
- Delorme C, Poyart C, Ehrlich SD, Renault P. Extent of horizontal gene transfer in evolution of streptococci of the *salivarius* group. *J Bacteriol*. 2007;189:1330–41.
- Delorme C, Abraham AL, Renault P, Guédon E. Genomics of *Streptococcus salivarius*, a major human commensal. *Infect Genet Evol*. 2015;33:381–92.
- Chen T, Yu WH, Izard I, Baranova OV, Lakshmanan A, Dewhirst FE. The human oral microbiome database: A web accessible resource for investigating oral microbe taxonomic and genomic information. 2010. Database. doi:10.1093/database/baq013.
- Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, et al. The human oral microbiome. *J Bacteriol*. 2010;192:5002–17.
- Altschul SF, Gish W, Miller W, Myers EW, Lipman DJ. Basic local alignment search tool. *J Mol Biol*. 1990;215:403–10.
- Hu Y, He LH, Xiao D, Liu GD, Gu YX, Tao XX, et al. Bacterial flora concurrent with *Helicobacter pylori* in the stomach of patients with upper gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2012;18:1257–61.
- Sundin OH, Mendoza-Ladd A, Zeng M, Diaz-Arévalo D, Morales E, Fagan BM, et al. The human jejunum has an endogenous microbiota that differs from those in the oral cavity and colon. *BMC Microbiol*. 2017;17:160.
- Kozak K, Charbonneau D, Sanozky-Dawes R, Klaenhammer T. Characterization of bacterial isolates from the microbiota of mothers' breast milk and their infants. *Gut Microbes*. 2015;6:341–51.
- Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, et al. Urine is not sterile: Use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol*. 2014;52:871–6.
- Whiley RA, Hardie JM, Genus I. *Streptococcus*, *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Volume three. En: Deibel, Seeley, Family VI, Streptococcaceae, Vos P, Garrity G, Jones D, Krieg NR, Ludwig W, Rainey FA, et al., editores. The Firmicutes. Nueva York: Springer; 2009.
- MacFaddin JF. Pruebas bioquímicas para la identificación de bacterias de importancia clínica. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2003.
- Liébana J, Parejo E, Castillo A, Gutiérrez J. Phenotypic characterization of oral streptococci with classical methods. *Microbios*. 1993;76:7–18.
- Menon T. Understanding the *viridans* group streptococci: Are we there yet? *Indian J Microbiol*. 2016;34:421–6.
- Angeletti S, Dicuonzo G, Avola A, Crea F, Dedej E, Vailati F, et al. *Viridans* group streptococci clinical isolates: MALDI-TOF mass spectrometry versus gene sequence-based identification. *PLoS ONE*. 2015;10:e0120502.
- Castillo A, Rubiano S, Gutiérrez J, Hermoso A, Liébana J. Post-pH effect in oral streptococci. *Clin Microbiol Infect*. 2000;6:142–6.
- Concha ML, Castillo A, Liébana J, Gutiérrez J, García-Mendoza A. Initial pH as a determining factor of glucose consumption and lactic and acetic production in oral streptococci. *Microbios*. 1996;87:207–16.
- García A, Liébana J, Castillo A, de la Higuera A, Gutiérrez J. Post-hydrogen peroxide effect in peroxidogenic oral streptococci. *Microbial Ecol Health Dis*. 1993;6:17–22.
- Sobottka I, Cachovan G, Stürenburg E, Ahlers MO, Laufs R, Platzer U, et al. In vitro activity of moxifloxacin against

- bacteria isolated from odontogenic abscesses. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:4019–21.
26. Cunliffe NA, Jacob AJ. *Streptococcus vestibularis* bacteraemia. J Infect. 1997;34:85–91.
 27. Shelburne SA, Sahasrabhojane P, Saldana M, Yao H, Su X, Horstmann N, et al. *Streptococcus mitis* strains causing severe clinical disease in cancer patients. Emerg Infect Dis. 2014;20:762–71.
 28. Han XY, Kamana M, Rolston KVI. *Viridans* streptococci isolated by culture from blood of cancer patients: Clinical and microbiologic analysis of 50 cases. J Clin Microbiol. 2006;44:160–5.
 29. Simsek AD, Sezer S, Ozdemir NF, Mehmet H. *Streptococcus vestibularis* bacteraemia following dental extraction in a patient on long-term hemodialysis: A case report. NDT Plus. 2008;1:276–7.
 30. Hoare A, Marsh PD, Diaz PI. Ecological therapeutic opportunities for oral diseases. Microbiol Spectr. 2017;5, <http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.BAD-0006-2016>.
 31. Chestnutt IG, MacFarlane TW, Stephen KW. An investigation of the cariogenic potential of oral streptococci. Arch Oral Biol. 1994;39:589–93.
 32. Ruszkiewicz D, Daniluk T, Sciepek M, Zaremba ML, Cylwik-Rokicka D, Łuczaj-Cepowicz E, et al. Prevalence rate and antibiotic susceptibility of oral *viridans* group streptococci (VGS) in healthy children population. Adv Med Sci. 2006;51:191–5.
 33. Johnson AP, Warner M, Broughton K, James D, Efstratiou A, George RC, et al. Antibiotic susceptibility of streptococci and related genera causing endocarditis: Analysis of UK reference laboratory referrals. January 1996 to March 2000. BMJ. 2001;322:395–6.
 34. Harris KA, Yam T, Jalili S, Williams OM, Alshafi K, Gouliouris T, et al. Service evaluation to establish the sensitivity, specificity and additional value of broad-range 16S rDNA PCR for the diagnosis of infective endocarditis from resected endocardial material in patients from eight UK and Ireland hospitals. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33:2061–6.
 35. Song XY, Li S, Cao J, Xu K, Huang H, Xu ZJ. Cardiac septic pulmonary embolism: A retrospective analysis of 20 cases in a Chinese population. Medicine. 2016;95:e3846.
 36. Tufan MA, Hamide KK, Duygu EB, Ozlem A, Kadir T, Eftal YA. Spondylodiscitis and endocarditis caused by *S. vestibularis*. Braz J Infect Dis. 2010;14:377–9.
 37. Doyuk E, Ormerod OJ, Bowler IC. Native valve endocarditis due to *Streptococcus vestibularis* and *Streptococcus oralis*. J Infect. 2002;45:39–41.
 38. Partridge SM. Prosthetic valve endocarditis due to *Streptococcus vestibularis*. J Infect. 2000;41:284–5.
 39. Yamamoto M, Takakura S, Iinuma Y, Hotta G, Matsumura Y, Matsushima A, et al. Changes in surgical site infections after living donor liver transplantation. PLoS ONE. 2015;10:e0136559.
 40. Marín M, Arroyo R, Espinosa-Martos I, Fernández L, Rodríguez JM. Identification of emerging human mastitis pathogens by MALDI-TOF and assessment of their antibiotic resistance patterns. Front Microbiol. 2017;8:1258.
 41. Barnwell R, Ball V. Iatrogenic bacterial meningitis: An unmasked threat. CJEM. 2012;14:259–62.
 42. Bert F, Valla D, Moreau R, Nicolas-Chanoine MH. *Viridans* group streptococci causing spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in patients with end-stage liver disease. Liver Transpl. 2008;14:710–1.
 43. Yilmaz F, Bora F, Ersoy F. *Streptococcus vestibularis*: A rare cause of peritoneal dialysis-related peritonitis. Ther Apher Dial. 2017;21:418–9.
 44. Ozisik L, Ozdemir FN, Tanriover MD. The changing trends of peritoneal dialysis related peritonitis and novel risk factors. Renal Fail. 2015;37:1027–32.
 45. Steinbach CL, Töpper C, Adam T, Kees MG. Spectrum adequacy of antibiotic regimens for secondary peritonitis: A retrospective analysis in intermediate and intensive care unit patients. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2015;14:48.
 46. Bourcier T, Thomas F, Chaumeil C, Laroche L. Bacterial keratitis: Predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. British J Ophthalmol. 2003;87:834–8.
 47. West PW, Al-Sawan R, Foster HA, Electricwala Q, Alex A, Panigrahi D. Speciation of presumptive *viridans* streptococci from early onset neonatal sepsis. J Med Microbiol. 1998;47:923–8.
 48. Hamish H, Kartik K, Salman S. Asymptomatic pyogenic liver abscesses secondary to *Fusobacterium nucleatum* and *Streptococcus vestibularis* in an immunocompetent patient. BMJ Case Reports. 2017, pii: bcr-2017-221476. doi: 10.1136/bcr-2017-221476.
 49. Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Update of the in vitro activity of daptomycin tested against 6710 Gram-positive cocci isolated in North America. Diag Microbiol Infect Dis. 2006;61:235–9.
 50. Chun S, Huh HJ, Lee NY. Species-specific difference in antimicrobial susceptibility among *viridans* group streptococci. Ann Lab Med. 2015;35:205–11.
 51. Liébana J, Parejo E, Castillo A, Gutiérrez J, García A, Piédrola G. In-vitro activity of macrolides and lincosamides against oral streptococci. A therapeutic alternative in prophylaxis for infective endocarditis. Intern J Antimicrob Agents. 1993;2:225–61.