

Inocuidad, prevención y riesgos de los probióticos

Probiotics: innocuousness, prevention and risks

Oscar Brunser^a

^aProfesor Titular de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Pediatra, Gastroenterólogo, Nestlé de Chile

Recibido el 24 de enero de 2017; aceptado el 23 de marzo de 2017

Resumen

Los probióticos son microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidades adecuadas confieren beneficios a la salud del huésped. Su empleo es muy amplio en todas las edades, y los episodios adversos asociados con ellos, incluyendo casos de sepsis, que hagan suponer un riesgo real y manifiesto de invasión del torrente sanguíneo o algún tipo de contagio son muy infrecuentes. Sin embargo, algunos profesionales de la salud manifiestan dudas respecto de su inocuidad. Esta revisión revela que la incidencia de sepsis por probióticos, principalmente lactobacilos y bifidobacterias, evaluada en casuísticas numerosas a lo largo de decenios usando métodos de biología molecular o cultivos, es muy baja: del orden de 0,021% en algunas estadísticas y podría llegar hasta 1 caso/1.000.000 de habitantes. Estos datos son importantes teniendo en cuenta el empleo masivo de diversas especies y cepas, sin restricciones de ninguna especie y en todas las edades. Algunos estudios que comunican otros efectos adversos tienen problemas de diseño que ponen en duda su validez. Por el contrario, se ha demostrado que los probióticos ejercen efectos positivos estimulando la inmunidad innata y adquirida, en el tratamiento de la atopia y eczema y en la prevención de la enterocolitis necrosante en sujetos tan vulnerables como los prematuros.

Abstract

Probiotics have been defined as live microorganisms which, when ingested in adequate numbers, confer health benefits to the host. They are currently consumed without any age restrictions and adverse effects such as sepsis, a marker of the risk of invasion of the bloodstream, are extremely infrequent. However, some health professionals express doubts about probiotics being truly innocuous. This review discusses the incidence of sepsis secondary to probiotics use, mainly lactobacilli and bifidobacteria, evaluated through molecular biology or classic culture techniques, showing that sepsis in large numbers of individuals along decennia is extremely low, of the order of 0,02% in some centers or as low as 1 case/million population in France. These data are important considering the use of different species and strains of these microorganisms. Few studies which have reported other adverse

Palabras clave:

Probióticos,
hemocultivos,
sepsis,
Lactobacillus,
Bifidobacterium

Keywords:

Probiotics,
blood cultures,
sepsis,
lactobacilli,
Bifidobacteria

effects but many of these have problems with their design that cast doubt about the validity of their results. On the contrary, it has been shown that probiotic microorganisms exert positive stimulatory effects on innate and acquired immunity, with decrease of the manifestations of atopy and eczema. These positive effects are further evidenced by the beneficial effects of many species of probiotics in preventing necrotizing enterocolitis in patients as functionally labile as premature-born babies.

Los probióticos han sido definidos por OMS/FAO/UNU como microorganismos vivos que, cuando son administrados en cantidades adecuadas, confieren beneficios para la salud del huésped¹.

En medios de comunicación, e incluso en grupos de profesionales de la salud, se ha especulado acerca del riesgo potencial de que algún probiótico pudiera invadir la circulación sanguínea y causar episodios de sepsis. Esta suposición está basada principalmente en el número de especies y cepas existentes en el mercado, en el alto número de bacterias ingeridas y en su consumo masivo y sin restricciones por individuos sanos y asintomáticos, muchas veces sin conocimientos precisos acerca de su estado de salud, e incluso por enfermos de todas las edades. Según algunas fuentes, y sin especificar el origen de su información, cabría esperar que proporciones indeterminadas de consumidores resultaran afectados por episodios graves de tipo séptico causados por estos microorganismos. Sin embargo la revisión de la literatura revela que los casos publicados en la literatura médica son escasos, no se presentan en brotes en población sana y están muy separados entre sí en el tiempo y geográficamente. Los casos publicados que demostrarían algún potencial patogénico afectan principalmente a ancianos, a sujetos afectados por patologías congénitas de su sistema inmune o que han sido sometidos recientemente a quimioterapias anti-tumorales o a la acción de radiaciones ionizantes. A esto se suman pacientes diabéticos o con ulceraciones extensas de la mucosa del tubo digestivo, en especial si han sido tratados previamente con antibióticos de amplio espectro². Cannon y cols., realizaron una búsqueda a través de Medline de casos de invasión de la corriente sanguínea por lactobacilos publicados en la literatura médica en inglés entre 1950 y julio de 2003³. Según estos autores fue posible identificar 243 casos (en promedio 4,6 por año), principalmente episodios de bacteremia o endocarditis. Las especies detectadas con mayor frecuencia fueron *L. casei*, en 35,7% de los casos y *L. rhamnosus* en 22,9% de los afectados. Hubo casos asociados con otras especies de *Lactobacillus* pero en números muy menores asociados mayormente con meningitis, peritonitis o abscesos en diversos órganos. La mortalidad llegó a casi 30%, en especial en los episodios de bacteremia polibacteriana. En vista de estos antecedentes es posible considerar a la bacteremia por

Lactobacillus como un índice de defectos graves de la inmunidad de los afectados³. En los episodios de endocarditis bacteriana en adultos, *Lactobacillus* aparece como agente etiológico en 0,05 a 0,4% de los episodios, lo que refleja su escasa capacidad para adherirse al endotelio de válvulas cardíacas indemnes, lo que fue confirmado incluso en modelos experimentales⁴.

En un estudio en 280 lactantes, quienes recibieron una de tres fórmulas infantiles que contenían diferentes probióticos y prebióticos entre el nacimiento y los 4 meses de edad, no se observaron efectos negativos sobre su crecimiento y desarrollo. De los 28 eventos adversos detectados en estos casos ninguno fue causado por la invasión de la circulación por los probióticos ensayados⁵.

Otro estudio publicado en 2002 evaluó en Finlandia la incidencia de bacteremia por *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) durante 12 años a partir de 1990⁶. En 1999 el consumo anual de productos que contenían este lactobacilo llegó a 6 litros por persona, con un contenido aproximado de 3×10^{11} UFC/persona/año. A partir de ese año el laboratorio del Hospital Central de la Universidad de Helsinki comenzó a guardar los lactobacilos aislados de hemocultivos para aplicar métodos moleculares para su identificación. Entre 1990 y 2000, en dicho laboratorio se efectuaron 209.497 hemocultivos de los cuales 43 fueron positivos para *Lactobacillus*; esta cifra representa el 0,021% de todos los hemocultivos y 0,19% de los 23.070 hemocultivos positivos. El número de cultivos confirmados para *Lactobacillus* por el método API (un método preciso de identificación por cultivo), y la reacción de la polimerasa en cadena (Polymerase Chain Reaction, PCR por sus iniciales en inglés) fue 22 (51,2% de los positivos). De los 46 aislamientos positivos para *Lactobacillus* efectuados en el Hospital Central, un total de 11 (22,9% del total) resultaron positivos para *Lactobacillus rhamnosus* GG. A nivel nacional, el Registro Nacional de Enfermedades Infecciosas de Finlandia acumuló 48 casos positivos para todo el país entre 1995 y 2000; estas diferencias se deben seguramente a diferencias en el área de captación de casos⁶.

En 1994 el Instituto Nacional de Salud Pública de Finlandia inició un registro semejante a nivel de todo el país. En ese país existe obligatoriedad de que todos los laboratorios notifiquen los resultados de los hemocul-

tivos y los cultivos de líquido céfalorraquídeo. Durante 1995 – 2000 el Instituto Nacional de Salud Pública detectó 36.920 hemocultivos positivos (en una población de aproximadamente 5,3 millones de habitantes, 2010) de los cuales 90 resultaron positivos para *Lactobacillus*, una tasa de 0,24% y una incidencia de infección para el período de 2,9 por millón de habitantes. De los hemocultivos positivos, 39 aislamientos fueron confirmados como *Lactobacillus* probióticos (43,3% del total). Durante los años de seguimiento por el Instituto Nacional de Salud Pública se ha observado una tendencia al aumento del número total de hemocultivos positivos pero la proporción debida a *Lactobacillus* se ha mantenido sin cambios (0,2%; $p = 0,7100$). Hubo aislamientos de otras especies de lactobacilos sin que se detectara un patrón que se pudiera llegar a considerar característico⁶.

Este mismo grupo de investigadores efectuó un estudio retrospectivo de los hemocultivos efectuados entre Octubre de 1994 y fines de 2000⁷. Después de descartar aquellas muestras que no correspondían a lactobacilos o correspondían a otras etiologías, quedaron incluidos 89 casos; 25 de ellos correspondieron a *L. rhamnosus*, 9 a *L. fermentum*, 7 a *L. casei*, 2 a *L. gasseri* y 4 a otras especies. Al compararlos con la cepa patrón, 11 de los 25 aislamientos de *L. rhamnosus* fueron clasificados como *L. rhamnosus* GG. Además de determinar la composición genética de las bacterias aisladas se revisó la información clínica de cada paciente. Los pacientes fueron clasificados como previamente sanos (clase 1); pacientes con patologías de base leves (clase 2 de McCabe y Jackson), pacientes con patologías fatales en último término (clase 3 de McCabe y Jackson), y pacientes con patologías rápidamente fatales (en seis meses, clase 4 de McCabe y Jackson)⁸. Además se efectuó un registro cuidadoso de sus etiologías y tratamientos, con especial atención a la presencia de endocarditis bacteriana. En 38% de los casos no hubo acuerdo entre los autores en cuanto a la clasificación de las patologías. Todos los pacientes tuvieron uno o más hemocultivos positivos para *Lactobacillus*; un paciente tuvo 2 episodios de bacteremia por *Lactobacillus* pero debidos a cepas diferentes. Los pacientes con bacteremia por *Lactobacillus* fueron divididos en 4 grupos: 11 pacientes con bacteremia por *Lactobacillus casei rhamnosus* GG; 14 con *L. rhamnosus* no GG y 22 afectados por otras especies de *Lactobacillus*; en 42 pacientes adicionales el patógeno no era un lactobacilo. El 91% de los pacientes del grupo LGG fueron clasificados en los grupos 3 y 4 de McCabe y Jackson y estaban afectados mayoritariamente por tumores malignos; la mayoría de ellos habían sido intervenidos quirúrgicamente. La proteína C-reactiva estaba más alta en los grupos en quienes se aisló LGG o *L. rhamnosus*. En 39% de los casos la bacteremia fue polimicrobiana y en 12%

de los pacientes fueron aislados 2 o más lactobacilos adicionales. Al inicio de la bacteremia la mitad de los pacientes estaba recibiendo tratamientos con antibióticos y no se diagnosticaron casos de endocarditis por estos microorganismos. En la mayoría de los afectados había signos clínicos de infección: fiebre, leucocitosis, proteína C-reactiva elevada. *L. rhamnosus* causaba las infecciones con respuesta inflamatoria más intensa. Hubo complicaciones septicémicas intensas en unos pocos casos. Los autores postularon que la detección de lactobacilos en la sangre tiene un importante significado clínico y pronóstico y que su tratamiento debe ser guiado por pruebas de sensibilidad a los antibióticos. Esta publicación vuelve a subrayar que las asociaciones entre el consumo de probióticos y los efectos adversos son escasas, teniendo en cuenta la frecuencia y magnitud del consumo de estos microorganismos y la ausencia de controles sistemáticos de salud a nivel de la población general. La patogenia de las infecciones oportunistas por microorganismos del género *Lactobacillus* no se conoce pero éstos tienden a afectar en general a individuos con patologías subyacentes graves. Esta característica de escasa patogenicidad tiene una explicación lógica si se tiene en cuenta que las cepas probióticas han sido seleccionadas precisamente por carecer de propiedades de este tipo⁹. El análisis del genoma de *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 demostró que era portador en su cromosoma de un gen que codificaba una lactamasa, pero además albergaba en su citoplasma dos plasmidios que codificaban resistencia a lincomicina y tetraciclina; por este motivo se procedió a someter a *L. reuteri* ATCC 55730 a un proceso de “curación” en que ambos plasmidios fueron eliminados. Esto dio origen a una nueva cepa de *L. reuteri* que recibió la denominación de *L. reuteri* DSM 17938, que estaba despojada de dichos plasmidios y de la posibilidad de transmitirlos a otros microorganismos¹⁰. Pruebas *in vitro* confirmaron que además mantenía las capacidades de la cepa original y ha sido utilizada ampliamente a nivel mundial.

Bernardeau y cols., calculan que durante el último siglo el riesgo de infecciones por lactobacilos en Francia ha sido de un caso por cada 10 millones de habitantes¹¹. En otra publicación se han discutido las dificultades que se enfrentan al analizar los factores involucrados en la inocuidad de los probióticos. Es sabido que la estimulación del sistema inmune que efectúan estas bacterias podría ser beneficiosa para aquellos sujetos considerados sanos aunque presenten algún grado de compromiso de sus funciones inmunes: individuos en situaciones de estrés, ancianos, recién nacidos y mujeres embarazadas, que están sometidos a aumentos del riesgo de infecciones¹². La administración de probióticos a sujetos de más de 69 años no sólo aumentó los recuentos de microorganismos considerados benéficos

en su microbiota fecal, como por ejemplo las bifidobacterias, sino que indujo además evidencias de activación de su inmunidad natural¹³; no se sabe por cuánto tiempo estos índices persisten. *Lactobacillus reuteri* induce la estimulación de funciones defensivas de los enterocitos y colonocitos en ratones, incluso en presencia de una microbiota residente normal¹⁴. Los sujetos inmunodeprimidos experimentan generalmente efectos beneficiosos al recibir probióticos, incluyendo la estimulación de su sistema inmune, pero también pueden experimentar reacciones que se podrían considerar como negativas; esto se explicaría por su menor capacidad de eliminar bacterias exógenas. Esto subraya la importancia de evaluar con cuidado el estado de salud de los enfermos así como las capacidades funcionales de los probióticos que se desea utilizar. Hay que tener presente que las cepas de probióticos más utilizadas han sido comercializadas por muchos años y han estado bajo controles de calidad muy estrictos sin que se haya detectado en ellas la adquisición de factores genéticos asociados con posibles efectos adversos¹⁵. Incluso no se han observado efectos adversos al usar combinaciones de especies de probióticos, como es el caso de VSL#3¹⁶. Esta es una mezcla de 4 especies de lactobacilos (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbruecki* subsp. *bulgaricus*), 3 especies de bifidobacterias (*B. longum*, *B. breve* y *B. infantis*) y *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* con recuentos totales de 5×10^{11} UFC/g de preparado¹⁷. Existe en general consenso respecto de los mecanismos a través de los cuales actúan los probióticos y se acepta que mientras algunos lo hacen estimulando la inmunidad local y la efectividad de las respuestas inmunes otros ejercen actividades antiinflamatorias o antialérgicas, o inducen y estimulan procesos de tolerancia^{18,19}. En modelos experimentales de colitis, VSL#3 indujo proliferación de linfocitos T reguladores que sintetizan factor de transcripción- β (TGF, por su denominación en inglés Transforming Growth Factor-beta) que actúa como factor de proliferación y reparación tisular. Algunas cepas de probióticos tienen además la capacidad de generar en el sistema inmune del tubo digestivo la proliferación de linfocitos de memoria para las respuestas inmunes inducidas. Esto significa que de alguna manera el estímulo que los probióticos o algunos factores cuya síntesis generan en el lumen intestinal son capaces de traspasar la barrera intestinal, para interactuar en la *lamina propria* con linfocitos, incluyendo los linfocitos T de memoria, sin invadir el torrente sanguíneo. Con todo, es importante que se llegue a establecer cuales son los mecanismos defensivos del organismo cuya falla puede permitir episodios de sepsis asociados con estos agentes.

Como los probióticos son capaces de mejorar las defensas del tubo digestivo, incluyendo su función de barrera y las respuestas inmunes, resulta lógico plan-

tear que su administración debería ser beneficiosa para los pacientes críticamente enfermos o en riesgo de llegar a estarlo. En estos casos su microbiota intestinal residente está afectada por el uso de antibióticos de amplio espectro, las modificaciones de su alimentación, la colocación de sondas en el tubo digestivo, cambios del pH sanguíneo, de la irrigación arterial y la presencia de anoxia junto con alteraciones de la motilidad y el desarrollo de un estado de estrés con aumento de los péptidos proinflamatorios y de catecolaminas¹⁹⁻²². Los efectos sinérgicos de estas alteraciones pueden generar condiciones que favorecen la translocación de bacterias desde el lumen intestinal, la mucosa oral o el canal vaginal hacia el torrente sanguíneo y aumentan el riesgo de que se genere el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica^{25,26}. La administración preoperatoria de probióticos es capaz de aminorar el riesgo de complicaciones infecciosas y lo mismo se ha observado con su administración postoperatoria¹⁵. Con todo, en los enfermos críticamente graves hay que mantener un nivel importante de cautela y vigilancia²⁷. En un estudio en 298 individuos afectados por episodios graves de pancreatitis se trató de investigar el efecto de una mezcla de cuatro especies de *Lactobacillus* y dos de *Bifidobacterium* administrada a razón de 10^{10} UFC/día repartidos en dos dosis. El tratamiento fue iniciado dentro de las 72 horas del comienzo de los síntomas y se intentó mantenerlo por 28 días, con un seguimiento total de 90 días. Como criterio de inclusión se estableció que la concentración de proteína C-reactiva debía ser mayor de 150 mg/L. Del total de enfermos, 153 fueron randomizados para recibir los probióticos y 145 recibieron un placebo²⁸. El resultado primario fue la suma de complicaciones infecciosas que incluían necrosis pancreática o ascitis infectada, neumonía, bacteremia o infección urinaria. Ambos grupos fueron comparables inicialmente en sus características clínicas, la intensidad de sus síntomas y los parámetros basales de laboratorio. La incidencia de complicaciones infecciosas fue semejante en ambos grupos: probióticos $n = 46$ (30%) versus controles $n = 41$ (28%; RR 1,06; IC 95% 0,75-1,51). La mortalidad fue 24 pacientes (16%) en el grupo que recibió los probióticos y 9 pacientes (6%) en el grupo control (RR 2,53; IC 95% 1,22-5,25). Adicionalmente hubo 9 casos isquemia intestinal en el grupo que recibió los probióticos (8 fallecieron) mientras que ninguno falleció por esta causa en el grupo placebo ($p < 0,004$). En los sujetos más graves, sus evoluciones fueron complicadas por la aparición de falla multiorgánica asociada con el tratamiento con probióticos, evidenciada por aumentos urinarios de la proteína que liga ácidos grasos (IFABP, por su denominación en inglés: *intestinal fatty acid binding protein*), un indicador de daño por isquemia de la mucosa intestinal. En contraste con este hallazgo, en

los casos menos graves el tratamiento con probióticos estuvo asociado con disminuciones de la translocación bacteriana evaluada a través de la excreción urinaria de óxido nítrico; en los pacientes más graves, afectados por falla multiorgánica, la translocación bacteriana aumentó al administrar los probióticos. Este estudio ha sido muy criticado en la literatura por sus defectos de diseño: en primer lugar, los enfermos más graves fueron incorporados directamente al grupo que recibió los probióticos prejuzgando un posible efecto positivo; esto acumuló en el grupo que recibió los probióticos a los enfermos más graves e introdujo tendenciosidad en la distribución de los casos fatales respecto del grupo control. En segundo lugar, la evolución de la pancreatitis aguda es impredecible y resulta difícil juzgar quien seguirá una evolución muy grave y/o un curso más benigno; adicionalmente, la evolución hacia cualquiera de estos sentidos ocurre en pocas horas. Por otra parte, muchos de quienes fallecieron ya evidenciaban falla multisistémica cuando fueron incorporados al diseño y probablemente habrían fallecido de todas maneras, independientemente de la administración de probióticos. Pese a estos aspectos negativos del diseño se observó que la administración de probióticos disminuyó la translocación bacteriana al torrente sanguíneo. Este estudio, probablemente el más conocido de aquellos que muestran efectos negativos de algún probiótico, ha sido citado repetidamente en la literatura pese las dudas en la validez de sus conclusiones.

La revisión de la literatura revela también que hay episodios aún más escasos de sepsis con invasión del torrente sanguíneo por bifidobacterias. Uno de los primeros estudios en este sentido fue publicado en 1978 en Estados Unidos en pacientes adultos y cubrió un período de 7 años durante el cual se efectuaron 91.493 hemocultivos de los que unos 9.000 aislamientos correspondieron a bacterias anaerobias²⁹. De este total, 10 cultivos fueron positivos para bifidobacterias provenientes de 9 pacientes embarazadas, afectadas por patologías ginecológicas, o pacientes adultos con alteraciones de su tracto gastrointestinal o patologías autoinmunes. En otros 4 pacientes, 7 hemocultivos fueron positivos para lactobacilos y *Eubacterium* fue detectado en 8 oportunidades en otros tantos pacientes. En todos los casos existían compromisos importantes de sus mecanismos defensivos, a los que se sumaban afecciones quirúrgicas con grave deterioro de su estado nutricional. La tasa de recuperación para el conjunto de los tres microorganismos fue 1:3.500 hemocultivos y para el caso de las bifidobacterias esta cifra fue aproximadamente 1 en 8.000 cultivos. Los casos de sepsis por *Bifidobacterium* descritos en la literatura médica son pocos, se presentan en forma aislada y en el caso de los pacientes pediátricos afectan preferentemente a prematuros con muy bajo peso de nacimiento (ge-

neralmente inferior a 1.500 g), con infecciones de la piel periumbilical, enterocolitis necrosante (ECN) con grados avanzados de evolución (clasificación de Bell etapa > 2), malformaciones congénitas diversas e instalación de vías endovenosas para alimentación parenteral. Algunos casos recibían probióticos como medida preventiva frente a la posibilidad de ECN o sepsis³⁰⁻³⁵. En los casos de niños en edad preescolar o escolar y en los adultos en quienes se detectó la invasión al torrente sanguíneo de *Bifidobacterium*, algunos estaban afectados por tumores de distinto tipo y eran sometidos a terapias antitumorales.

Es evidente que el factor que permitiría el ingreso de bacterias probióticas a la circulación sanguínea es principalmente la falla de la función de barrera de la mucosa del tubo digestivo; el sustrato anatómico de esta barrera es la unión impermeable (tight junction) en el polo luminal del epitelio intestinal, una estructura funcionalmente muy compleja formada por moléculas y que regula el tránsito de moléculas desde el lumen del intestino hacia la *lamina propria* de la mucosa o desde esta, a través de la capa de enterocitos, hacia el lumen. A esto se debe sumar la inmadurez de las capas de mucina, de la producción de moléculas con capacidades antibacterianas, de fallas de la motilidad intestinal, insuficiencia de la secreción de los enzimas digestivos y de otros factores protectores^{36,37}. Ante este cuadro de defensas de menor calidad, ante el uso prácticamente irrestricto de probióticos tanto en la población general como en los prematuros para prevenir la ECN, llama la atención que la frecuencia de sepsis sigue siendo tan baja que los episodios de sepsis por estos agentes llegan a ser casi fenómenos anecdóticos. En este punto es importante hacer notar que los probióticos han sido seleccionados por carecer de factores que les permitirían desarrollar capacidades patógenas, incluso la invasión de la circulación, y su origen humano en la mayoría de ellos.

Con todo, como en toda actividad en medicina, es necesario un nivel adecuado de vigilancia y precaución en la administración de probióticos a individuos lábiles en razón de su condición al nacer, su edad, y los posibles efectos de tratamientos médicos o quirúrgicos. Es importante mencionar que en los prematuros, pese a la realidad de un cierto nivel de riesgo, la administración de probióticos disminuye el riesgo de desarrollar ECN y disminuye su mortalidad^{38,39}.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el

artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

El autor es Representante en Chile de Nestlé Nutrition Institute y Medical Director de Nestlé de Chile.

Referencias

- Sanders ME. Probiotics: definition, sources, selection, and uses. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 2:S58-61.
- Harty DW, Oakey HJ, Patrikakis M, Hume EB, Knox KW. Pathogenic potential of lactobacilli. *Int J Food Microbiol* 1994; 24:179-89.
- Cannon JP, Lee TA, Bolanos JT, Danziger LH. Pathogenic relevance of *Lactobacillus*: a retrospective review of over 200 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:31-40.
- Asahara T, Takahashi M, Nomoto K, et al. Assessment of safety of *Lactobacillus* strains based on resistance to host innate defense mechanisms. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10:169-73.
- Chouraqui JP, Grathwohl D, Labaune JM, et al. Assessment of the safety, tolerance, and protective effect against diarrhea of infant formulas containing mixtures of probiotics or prebiotics and prebiotics in a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1365-73.
- Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, et al. *Lactobacillus* bacteremia during a rapid increase in probiotic use of *Lactobacillus rhamnosus* GG in Finland. *Clin Infect Dis* 2002;35:1155-60.
- Salminen MK, Rautelin H, Tynkkynen S, et al. *Lactobacillus* bacteremia, clinical significance, and patient outcome, with special focus on probiotic *L. rhamnosus* GG. *Clin Infect Dis* 2004;38:62-9.
- McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962;110:847-64.
- Vesterlund S, Vankerckhoven V, Saxelin M, Goossens H, Salminen S, Ouwehand AC. Safety assessment of *Lactobacillus* strains: presence of putative risk factors in faecal, blood and probiotic isolates. *Int J Food Microbiol* 2007;116:325-31.
- Rosander A, Connolly E, Roos S. Removal of antibiotic resistance gene-carrying plasmids from *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and characterization of the resulting daughter strain, *L. reuteri* DSM 17938. *Appl Environ Microbiol* 2008;74:6032-40.
- Bernardeau M, Guguen M, Vernoux JP. Beneficial lactobacilli in food and feed: long-term use, biodiversity and proposals for specific and realistic safety assessments. *FEMS Microbiol Rev* 2006;30:487-513.
- Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W, Marteau P, Schrezenmeir J, Vaara M, Valtonen V. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. *Clin Infect Dis* 2003;36:775-80.
- Gill HS, Rutherford KJ, Cross ML. Dietary probiotic supplementation enhances natural killer cell activity in the elderly: an investigation of age-related immunological changes. *J Clin Immunol* 2001;21:264-71.
- Hoffmann M, Rath E, Hölzlwimmer G, Quintanilla-Martínez L, Loach D, Tannock G, Haller D. *Lactobacillus reuteri* 100-23 transiently activates intestinal epithelial cells of mice that have a complex microbiota during early stages of colonization. *J Nutr* 2008;138:1684-91.
- Sanders ME, Akkermans LM, Haller D, et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes* 2010;1:164-85.
- Rohatgi S, Ahuja V, Makharia GK, et al. VSL#3 induces and maintains short-term clinical response in patients with active microscopic colitis: a two-phase randomised clinical trial. *BMJ Open Gastroenterol.* 2015;2(1):e000018.
- Chapman TM, Plosker GL, Figgitt DP. Spotlight on VSL#3 probiotic mixture in chronic inflammatory bowel diseases. *BioDrugs* 2007;21:61-3.
- Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut.* 2004;53:1617-23.
- Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, et al. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:2075-82.
- Alverdy JC, Laughlin RS, Wu L. Influence of the critically ill state on host-pathogen interactions within the intestine: gut-derived sepsis redefined. *Crit Care Med* 2003;31:598-607.
- Lee JG, Kim YS, Lee YJ, et al. Effect of immune-enhancing enteral nutrition enriched with or without beta-glucan on immunomodulation in critically ill patients. *Nutrients* 2016; 8(6).pii: E336.
- Stanojic M, Finnerty CC, Jeschke MG. Anabolic and anticatabolic agents in critical care. *Curr Opin Crit Care* 2016 Jun 6.
- Lankelma JM, Cranendonk DR, Belzer C, et al. Antibiotic-induced gut microbiota disruption during human endotoxemia: a randomised controlled study. *Gut* 2016 Jun 15. pii: gutjnl-2016-312132.
- Siegler BH, Brenner T, Uhle F, Weiterer S, Weigand MA, Hofer S. Why a second look might be worth it: immuno-modulatory therapies in the critically ill patient. *J Thorac Dis* 2016;8:E424-30.
- Wilson M. The oral cavity and its endogenous microbiota. En: Wilson M. *Microbial inhabitants of humans. Their ecology and role in health and disease*, Cambridge: Cambridge University Press. 2004;318-74.
- Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015;372:1629-38.
- Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al; Dutch Acute Pancreatitis Study Group. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:651-9.
- Bourne KA, Beebe JL, Lue YA, Ellner PD. Bacteremia due to *Bifidobacterium*, *Eubacterium* or *Lactobacillus*; twenty-one cases and review of the literature. *Yale J Biol Med* 1978;51: 505-12.
- Zbinden A, Zbinden R, Berger C, Arlettaz R. Case series of *Bifidobacterium longum* bacteremia in three preterm infants on probiotic therapy. *Neonatology* 2015;107:56-9.
- Bertelli C, Pilonel T, Torregrossa A, Prod'hom G, Fischer CJ, Greub G, Giannoni E. *Bifidobacterium longum* bacteremia in preterm infants receiving probiotics. *Clin Infect Dis.* 2015;60: 924-27.
- Oishi A, Takahashi S, Ito Y, et al. *Bifidobacterium* septicemia associated with

- postoperative therapy in a neonate with omphalocele. *J Pediatr* 2010;156:679-81.
32. Ha GY, Yang CH, Kim H, Chong Y. Case of sepsis caused by *Bifidobacterium longum*. *J Clin Microbiol* 1999;37:1227-8.
33. Avcin SL, Pokorn M, Kitanovski L, Premru MM, Jazbec J. *Bifidobacterium breve* sepsis in child with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1674-75.
34. Jacobs SE, Tobin JM, Opie GF, et al; ProPrens Study Group. Probiotic effects on late-onset sepsis in very preterm infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2013;132:1055-62.
35. Halpern MD, Denning PW. The role of intestinal epithelial barrier function in the development of NEC. *Tissue Barriers* 2015;3(1-2):e1000707.
36. Mai V, Torrazza RM, Ukhanova M, et al. Distortions in development of intestinal microbiota associated with late onset sepsis in preterm infants. *PLoS One* 2013;8(1):e52876.
37. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Evid Based Child Health* 2014;9:584-671.
38. Samuels N, van de Graaf R, Been JV, et al. Necrotising enterocolitis and mortality in preterm infants after introduction of probiotics: a quasi-experimental study. *Sci Rep* 2016;6:31643.