

COMUNICACIÓN BREVE

Sepsis por *Lactobacillus* asociada al tratamiento probiótico

Michael H. Land, MD^a, Kelly Rouster-Stevens, MD^a, Charles R. Woods, MD^a, Michael L. Cannon, MD^b, James Cnota, MD^a, y Avinash K. Shetty, MD^a

En la práctica clínica, debido a sus numerosos beneficios para la salud, se utilizan cada vez más las cepas probióticas de lactobacilos. La infección asociada con dichas cepas es excepcional. Describimos a 2 pacientes que recibieron lactobacilos probióticos y, más tarde, desarrollaron bacteriemia y sepsis atribuibles a especies de *Lactobacillus*. El análisis de las huellas digitales de ADN molecular reveló que la cepa de *Lactobacillus* aislada de la sangre era indistinguible de la cepa probiótica ingerida por los pacientes. El presente informe describe por primera vez que la administración de lactobacilos probióticos puede dar lugar a una enfermedad invasiva. El presente informe no pretende disuadir del uso apropiado de *Lactobacillus* u otros agentes probióticos, sino servir para recordar que, en raros casos, estos agentes pueden dar lugar a una enfermedad invasiva en ciertas poblaciones.

En los últimos años, en diversos estudios publicados se han revisado la eficacia, mecanismo de acción y seguridad de los probióticos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas¹⁻⁵. El término probiótico hace referencia a "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades suficientes, confieren un beneficio para la salud en el huésped"⁶. Los microorganismos utilizados más habitualmente como agentes probióticos son las bacterias acídolácticas (especies de *Lactobacillus*, *Enterococcus* y *Bifidobacterium*), y levaduras ascosporas, resistentes a antibióticos, no patógenas, en especial *Saccharomyces boulardii*⁷. Aislada originalmente de la flora intestinal humana, la cepa GG (ATCC53103) de *Lactobacillus rhamnosus* es el agente probiótico estudiado más ampliamente en adultos y niños⁷. En niños, *Lactobacillus* GG puede prevenir la diarrea y la atopia^{8,9}. Un metaanálisis reciente sugiere que *Lactobacillus* es un tratamiento seguro y eficaz para niños con diarrea infecciosa aguda¹⁰.

La infección grave debida a lactobacilos probióticos es excepcional. Sólo se han documentado 2 casos en

adultos en los que *Lactobacillus rhamnosus* se aisló de una muestra clínica, indistinguible de la cepa probiótica consumida por el paciente^{11,12}. Describimos el primer caso de enfermedad invasiva en un lactante debida a una cepa de *Lactobacillus* indistinguible de la cepa GG de *L. rhamnosus* administrada al paciente.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Un varón blanco de 6 semanas de edad fue ingresado para la reparación programada de un ventrículo derecho con doble flujo de salida y estenosis pulmonar. Su peso al nacer fue de 3,2 kg y el embarazo había sido a término. El curso postoperatorio se complicó por la implantación de un marcapasos, ligadura de la arteria pulmonar, convulsiones, insuficiencia renal aguda y medidas de soporte respiratorio prolongadas. Además, el lactante había recibido diversas tandas de 7-10 días de duración de antibióticos de amplio espectro, incluidas vancomicina y ceftriaxona, para una sospecha de sepsis; no obstante, los hemocultivos y los cultivos de orina seguían siendo negativos. En el día 57 de la hospitalización, desarrolló una diarrea no sanguinolenta, copiosa. Había completado la última tanda de antibióticos 3 días antes del inicio de dicha diarrea. El paciente se encontraba afebril y, a pesar de los cambios de la leche artificial, la diarrea persistía. Se partió del supuesto de que la diarrea era consecuencia de las tandas de antibióticos de amplio espectro. Un cultivo sistemático de heces, un enzimoinmunoanálisis para rotavirus y un análisis para la toxina de *Clostridium difficile* fueron negativos. En el día 79 de la hospitalización, se administró *Lactobacillus* GG (CULTURELLE, 10.000 millones de células/cápsula; ConAgra Foods) a través del tubo gástrico (una cápsula mezclada en la leche artificial una vez al día) por su efecto probiótico. La diarrea del paciente había mejorado con el tratamiento probiótico pero, en el día 99 de la hospitalización, mientras seguía recibiendo tratamiento probiótico, desarrolló fiebre de nuevo inicio y una importante leucocitosis, asociadas a un mal estado clínico.

El examen físico reveló a un lactante pálido, con aspecto tóxico, con una temperatura corporal de 39,7 °C, un pulso de 171 lat/min, una frecuencia respiratoria de 80 respiraciones/min y una presión arterial de 60/30 mmHg. Se mantuvieron las medidas de soporte ventilatorio con una presión binivel de las vías respiratorias de 18 cmH₂O y una presión positiva continua de las vías respiratorias de 8 cmH₂O. Tenía dificultad respiratoria con retracciones esternales e intercostales. Se auscultaban ruidos respiratorios rudos bilaterales. Sobre el área precordial se auscultó un soplo pansistólico de grado 3/6. Sus extremidades estaban frías y tenían un aspecto moteado con una hipoperfusión periférica. El lugar de salida del catéter venoso central (CVC) de Broviac y el tracto subcutáneo no presentaban eritema y no estaban calientes; no se observó supuración, dolorimiento o induración. El paciente no mostraba signos periféricos de endocarditis. El resto de la exploración física fue normal.

^aDepartments of Pediatrics. Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem.

^bAnesthesiology. Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem.

Los resultados de las pruebas de laboratorio fueron los siguientes: recuento de leucocitos de $38.900/\mu\text{l}$ con un 87% de neutrófilos segmentados y un 10% de bandas. El análisis de orina era normal y los valores de los electrolitos indicaban una acidosis metabólica. El hemocultivo obtenido del CVC resultó positivo a bacilos grampositivos. La radiografía de tórax era normal. La ecocardiografía transesofágica reveló una masa ecogénica de $10 \times 12 \text{ mm}$ en la punta del CVC (unión de la vena cava superior [VCS]-aurícula derecha [AD]), y adhería firmemente a la pared posterior de la AD. No se observó la presencia de vegetaciones en las válvulas cardíacas. Se inició tratamiento intravenoso con vancomicina (40 mg/kg/día cada 6 h) y gentamicina (5 mg/kg/día cada 12 h).

Durante las 72 h siguientes, 3 hemocultivos adicionales (2 centrales y 1 periférico) obtenidos en diferentes momentos depararon > 100 unidades formadoras de colonias (ufc) por mililitro de bacilos grampositivos. Los 4 aislados se identificaron como especies de *Lactobacillus*. El aislado era sensible a penicilina G, eritromicina, clindamicina, gatifloxacino, tetraciclina y trimetoprim-sulfametoazol con concentraciones inhibidoras mínimas (CIM) de 1, < 0,25, < 0,25, < 0,25, < 1 y < 10 mg/l, respectivamente, y era resistente a vancomicina, meropenem, ceftriaxona, y cefuroxima con CIM de > 4, > 0,5, > 2 y > 2 mg/l, respectivamente. Una vez se dispuso de las sensibilidades antimicrobianas, se cambió el tratamiento antibiótico por penicilina G en dosis altas (400.000 unidades/kg/día cada 4 h) y se continuó con la gentamicina por su efecto sinérgico. Cuando los hemocultivos se hicieron positivos para las especies de *Lactobacillus* en 3 días sucesivos, se retiró de inmediato el CVC y se interrumpió el tratamiento oral con *Lactobacillus* GG.

Durante las 48-72 h siguientes, el paciente mejoró clínicamente con una resolución de la dificultad respiratoria y una mejora de la perfusión. Persistía una fiebre de bajo grado, pero inferior a 38°C . El recuento de leucocitos se había normalizado con valores de 7.700 (un 56% de neutrófilos segmentados y un 0% de bandas). Los hemocultivos repetidos obtenidos 48 h después de iniciar el tratamiento con penicilina G en dosis altas fueron negativos. Durante las 5 semanas siguientes las ecocardiografías seriadas revelaron la resolución del trombo en la unión CVS-AD. El paciente completó una tanda de 6 semanas de penicilina G y gentamicina para su supuesta infección equivalente a una endocarditis.

Caso 2

Una niña blanca de 6 años de edad con parálisis cerebral, microcefalia, retraso mental y convulsiones que requería alimentación a través de un tubo de gastroeyunostomía fue ingresada para el tratamiento de una infección urinaria. Una semana antes de la hospitalización, la paciente se había sometido a la revisión de una barra de fusión espinal implantada para mejorar la escoliosis. Durante la semana previa al ingreso también había desarrollado regurgitación de las tomas de alimentación y dolor abdominal asociado con las alimentaciones.

En el cultivo de orina creció *Escherichia coli*, para lo que recibió una tanda de 10 días de ceftriaxona. La fiebre se resolvió pero persistía el dolor abdominal con la alimentación, junto con diarrea, por lo que se interrumpieron las alimentaciones enterales y se inició nutrición parenteral a través del catéter venoso central implantado previamente. En el día 5 de la hospitalización inició tratamiento con vancomicina después de que apareciera una colección de líquido sobre la parte posterior de la fusión espinal izquierda. Cuando el cultivo del líquido fue positivo a *S. aureus* sensible a oxacilina, se interrumpió la vancomicina y la paciente fue tratada con oxacilina intravenosa durante 2 semanas.

En el día hospitalario 18 la paciente desarrolló una sepsis por enterococo relacionada con el catéter, que inicialmente se trató con vancomicina durante 2 días, seguido de ampicilina más gentamicina durante 14 días. Los hemocultivos de seguimiento llevados a cabo en el día 4 y 6 de la tanda de tratamiento fueron negativos.

Durante estos primeros 2 meses, la paciente continuó teniendo diarrea intermitente, en ocasiones de carácter explosivo y no siempre contenida en los pañales. Los análisis de múltiples muestras de las heces para la toxina de *C. difficile* y análisis

para rotavirus fueron negativos. Puesto que era una consideración la diarrea asociada a antibióticos, en el día 25 de la hospitalización se inició tratamiento con *Lactobacillus* GG (CULTURELLE, 10.000 millones de células/cápsula; ConAgra Foods) por su efecto probiótico. Se administró a diario mezclando el contenido de una cápsula en agua e inyectándolo a través de una jeringa en el tubo de gastroeyunostomía. La jeringa se preparó en la sala de enfermería alejada de donde estaba ingresada la paciente. La niña permaneció hospitalizada para una evaluación continuada y el tratamiento de la intolerancia a la alimentación gastrointestinal.

En el día 69 de la hospitalización presentó fiebre de $40,3^\circ\text{C}$. La frecuencia del pulso, la presión respiratoria y la frecuencia respiratoria permanecieron estables en los límites de las semanas previas. Parecía más irritable y menos activa de lo habitual, pero, por lo demás, no se observaron hallazgos nuevos en la exploración física. Los resultados de las pruebas de laboratorio fueron los siguientes: recuento de leucocitos de $9.800/\mu\text{l}$, con un 87% de neutrófilos segmentados, un 7% de bandas y un 1% de metameiócitos. La radiografía de tórax, el análisis de orina y los electrolitos séricos fueron normales. Se inició tratamiento intravenoso con vancomicina (40 mg/kg/día cada 8 h) y ceftacídima (150 mg/kg/día cada 8 h).

El hemocultivo de sangre periférica obtenido dicho día mostró > 100 ufc/ml de especies de *Lactobacillus* con CIM idénticas a las mencionadas para el caso 1, excepto que la CIM de penicilina era de $0,5 \text{ mg/l}$ (no se examinó la vancomicina). Se interrumpió el tratamiento con *Lactobacillus* GG y, después de conocer los resultados de este cultivo el día 3 de la enfermedad (día 71 de hospitalización), el tratamiento antibiótico intravenoso se cambió por ampicilina (100 mg/kg/día cada 6 h). Un hemocultivo del dispositivo de acceso venoso central implantado obtenido dicho día fue positivo a 1 ufc/ml de especies de *Lactobacillus*. La fiebre se resolvió el día 4 de tratamiento. Los 4 hemocultivos adicionales obtenidos del dispositivo implantado durante la semana siguiente fueron negativos. Recibió un total de 10 días de tratamiento con ampicilina.

La paciente fue dada de alta a su domicilio después de 86 días de hospitalización, momento en el que toleraba alimentaciones enterales parciales, el seroma se había resuelto y, por lo demás, había recuperado su estado previo al ingreso. La paciente no presentaba signos de enfermedad un mes después del alta.

Análisis de las "huellas dactilares" de ADN

Para determinar la participación de las cepas probióticas de *Lactobacillus* GG como posible fuente de la bacteriemia, se efectuó un cultivo de muestras de las cápsulas del probiótico administrado a los 2 pacientes. Los aislamientos de *Lactobacillus* de los hemocultivos disponibles y la cápsula del probiótico se analizaron mediante las huellas digitales del ADN con reacción en cadena de la polimerasa (RCP) repetida. El ADN extraído se amplificó utilizando el equipo *Lactobacillus* DiversiLab (Bacterial Barcodes, Inc, Houston, TX), de acuerdo con los métodos descritos previamente¹³. Los patrones resultantes de huellas dactilares del ADN se visualizaron como electroferogramas y el análisis se llevó a cabo con el programa DiversiLab, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson para determinar la similitud y el método del grupo par no ponderado con la media aritmética (UPGMA) para crear dendrogramas. Los 4 aislamientos parecieron indistinguibles entre sí con coeficientes de similitud mayores que el 99% para cada uno de los 2 pares de pacientes (fig. 1).

DISCUSIÓN

Las especies de *Lactobacillus* son bacilos grampositivos anaeróbicos o anaeróbicos facultativos ubicuos que colonizan las superficies mucosas de la boca, tracto gastrointestinal y genitourinario¹⁴. Su presencia en muestras clínicas suele considerarse como comensal o contaminante. A pesar de que las especies de *Lactobacillus* se identifican cada vez más como patógenos oportunistas

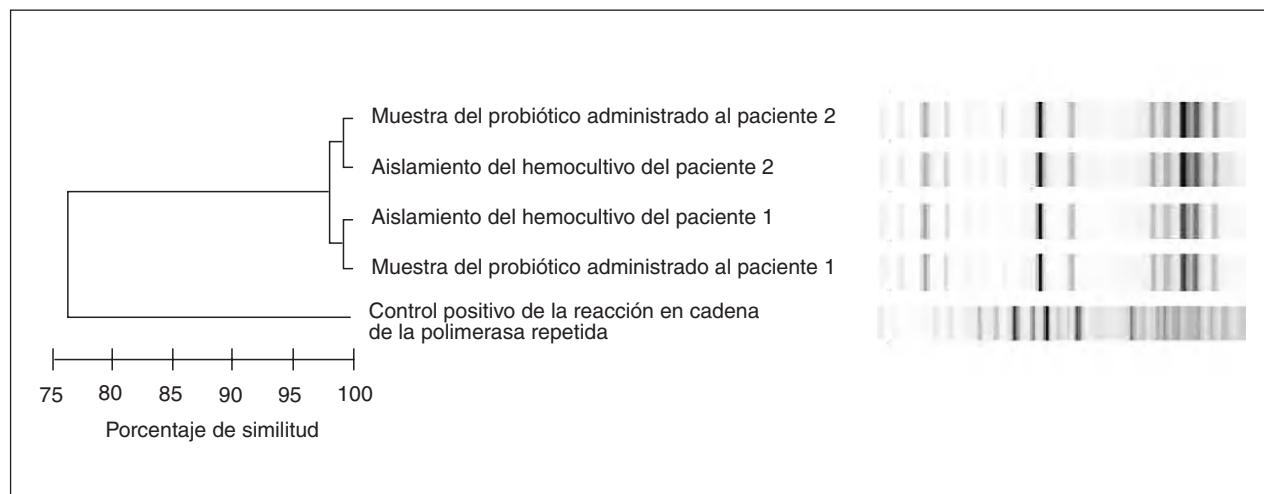


Fig. 1. “Huella dactilar” del ADN mediante reacción en cadena de la polimerasa repetida de las cepas de *Lactobacillus* aisladas en los hemocultivos de ambos pacientes y las muestras de las cápsulas de la cepa probiótica GG de *Lactobacillus* administradas. Las huellas dactilares del ADN de los 4 aislamientos son indistinguibles entre sí y tienen una similitud.

en pacientes adultos tanto inmunocompetentes como inmunocomprometidos¹⁵⁻¹⁷, en niños la enfermedad invasiva debida a especies de estos bacilos es excepcional y se ha descrito principalmente en huéspedes inmunocomprometidos¹⁷⁻²³. En adultos, la endocarditis es la presentación clínica descrita más habitualmente y se asocia de forma característica con una cardiopatía estructural¹⁵. En niños los síndromes clínicos descritos rara vez causados por especies de *Lactobacillus* incluyen bacteriemia¹⁷⁻¹⁹, sepsis neonatal y meningitis^{20,21}, neumonía²² e infecciones supurativas locales²³. En niños, la bacteriemia por este microorganismo es excepcional y se han descrito unos pocos casos principalmente en huéspedes inmunocomprometidos; las enfermedades subyacentes incluyen el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida¹⁸, la inmunosupresión después de un trasplante de médula ósea para una anemia aplásica¹⁹ y los abscesos dentales¹⁷. Las infecciones por *Lactobacillus* se han descrito en pacientes adultos con enfermedades subyacentes graves incluidos cáncer, trasplante de órganos, diabetes mellitus y cirugía reciente¹⁵. Hasta lo que conocen los autores del presente informe, los 2 pacientes representan la primera descripción pediátrica de enfermedad invasiva relacionada con cepas probióticas de *L. rhamnosus* GG.

Desde el principio de la era de los probióticos en los primeros años del siglo XX²⁴, se han llevado a cabo muchos estudios para dilucidar la eficacia y la seguridad de los probióticos, en especial las especies de *Lactobacillus*¹⁻⁵. En Finlandia, un programa de vigilancia nacional no reveló ningún aumento del número de caso de bacteriemia por *Lactobacillus* entre 1990 y 2000, a pesar de un aumento sustancial en el uso de probióticos de *L. rhamnosus* durante este período²⁵. Una revisión reciente llegó a la conclusión de que el riesgo de infección por lactobacilos probióticos es similar al de las infecciones por cepas comensales, y que el consumo de probióticos entraña un “riesgo insignificante para los usuarios, incluidos los individuos inmunocomprometidos”^{4,26}. Los casos de bacteriemia por *Lactobacillus* han afectado principalmente a pacientes con una enfermedad subya-

cente grave, lo que sugiere un potencial de virulencia reducida de las especies de *Lactobacillus*²⁷.

Debido a los informes ocasionales de infecciones asociadas a *Lactobacillus*, incluidos los 2 casos bien documentados en adultos que sugirieron una asociación con las cepas probióticas^{11,12}, la seguridad de las cepas de *Lactobacillus* usadas como agentes probióticos ha sido motivo de debate^{4,28-30}. La primera enfermedad invasiva asociada a un probiótico se describió en una mujer de 74 años de edad con diabetes tipo 2 que desarrolló un absceso hepático asociado a un empiema pleural derecho¹¹. Había consumido ~ 1,5 l de bebidas lácteas que contenían una cepa de *L. rhamnosus* indistinguible de la cepa probiótica GG de *L. rhamnosus* partiendo de un análisis mediante electroforesis en gel de campo pulsante¹¹. El segundo caso de infección relacionada con *Lactobacillus* probiótico se describió en un varón de 67 años de edad con insuficiencia leve de la válvula mitral que desarrolló una endocarditis pocos días después de una extracción dental a pesar de la profilaxis antimicrobiana. El paciente presentó hemocultivos positivos persistentes para *L. rhamnosus*. El lactobacilo que se aisló era indistinguible de las cepas probióticas consumidas por el paciente partiendo del aspecto idéntico en el cultivo, las reacciones a la prueba API 50CHL, patrones de sensibilidad antimicrobiana y hallazgos en la espectrometría de masas por pirólisis¹².

En los artículos publicados sobre pacientes adultos se han descrito casos esporádicos de enfermedad invasiva asociada a otros probióticos. Un probiótico para el tratamiento de la diarrea recurrente asociada a *C. difficile*, *Saccharomyces boulardii* se ha asociado con fungemia en pacientes inmunocomprometidos; la tipificación molecular confirmó la clonalidad de las cepas aisladas de los pacientes y las cápsulas del probiótico *S. boulardii*^{31,32}. Otros informes de casos han sugerido el papel de los lactobacilos probióticos en la patogenia de la bacteriemia y la endocarditis³³⁻³⁵, pero estos informes no proporcionan detalles suficientes para extraer conclusiones definitivas.

Apenas se conoce la patogenia de la infección debida a especies de *Lactobacillus*. Se considera que la adherencia de las cepas probióticas a la mucosa intestinal y la colonización ulterior es un importante requisito de la acción prebiótica, ya que prolonga la persistencia en el intestino³⁶. En un estudio se describió que los aislamientos de *Lactobacillus* del hemocultivo se adherían mejor a la mucosa intestinal que las cepas de los productos lácteos, lo que sugiere que el elevado grado de adherencia manifestada por algunas cepas podría desempeñar algún papel en la translocación de *Lactobacillus* a la circulación³⁷. El deterioro de la integridad del intestino, como el provocado por ulceraciones mucosas o mucositis (p. ej., en pacientes con procesos malignos hematopoyéticos que pueden estar recibiendo quimioterapia citotóxica o someterse a procedimientos invasivos que afectan al tracto gastrointestinal) permitiría la translocación de las bacterias a través de las barreras mucosas orales o intestinales y daría lugar a bacteriemia y enfermedad invasiva⁵.

En el paciente del presente informe, la administración enteral reciente de *Lactobacillus GG* pareció ser la única vía de entrada verosímil. En los pacientes del presente informe el origen más probable de la bacteriemia es la cepa probiótica, a través de una translocación bacteriana. La isquemia intestinal debida a la disfunción cardíaca habría comprometido la mucosa gastrointestinal y facilitado el paso de la cepa probiótica al torrente circulatorio. De otro modo, es posible una contaminación del catéter venoso central durante la abertura de la cápsula del probiótico o la transmisión a través de las manos.

A pesar de que están bien documentados los efectos beneficiosos de los probióticos en huéspedes sanos, incluidos niños con enfermedades diarreicas, en un subgrupo seleccionado de pacientes, como huéspedes inmunocomprometidos o muy debilitados, el tratamiento con estos agentes rara vez puede asociarse con efectos adversos como bacteriemia, sepsis o endocarditis. El presente informe no disuade de la utilización apropiada de *Lactobacillus* u otros agentes probióticos pero sirve para recordar que estos agentes rara vez pueden dar lugar a una enfermedad invasiva en ciertas poblaciones. Cuando se aíslan especies de *Lactobacillus* de pacientes con enfermedad invasiva que están recibiendo probióticos, la caracterización molecular de los aislamientos del paciente y del probiótico puede contribuir a dilucidar el origen de la cepa del paciente.

AGRADECIMIENTO

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Julie Bassett y James R. Lupski, MD, PhD, de Bacterial BarCodes, Inc., por su ayuda con la tipificación molecular de los aislamientos de *Lactobacillus*.

BIBLIOGRAFÍA

- Vanderhoff JA, Young RJ. Probiotics in pediatrics. Pediatrics. 2002;109:956-8.
- Álvarez-Olmos MI, Oberhelman RA. Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspectives on a traditional therapy. Clin Infect Dis. 2001;32:1567-76.
- Salmogen S, Arvilommi H. Probiotics demonstrated efficacy in clinical settings. Clin Infect Dis. 2001;32:1577-8.
- Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W, et al. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. Clin Infect Dis. 2003;36:775-80.
- Ishibashi N, Shoji Y. Probiotics and safety. Am J Clin Nutr. 2001;73 Suppl:45-70S.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Health Organization (WHO). Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria: FAO and WHO Joint and Expert Committee Report 2001. Disponible en: www.fao.org/es/ESN/Probio/probio.htm. Accessed December 1, 2001.
- Gorbach SL. Probiotics and gastrointestinal health. Am J Gastroenterol. 2000;9 Suppl:S2-S4.
- Szajewska H, Mrukowicz J. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001;33 Suppl:S17-S25.
- Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2001;357:1076-9.
- Van Neil CW, Feudtner C, Garrison MM. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. Pediatrics. 2002;09:678-84.
- Rautio M, Jousimies-Somer H, Kauma H, et al. Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. Clin Infect Dis. 1999;28:1159-60.
- Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, Hamilton-Mille rJM. *Lactobacillus* endocarditis caused by a probiotic organism. Clin Microbiol Infect. 1999;5:290-2.
- Antonia MA, Hillier SL. DNA fingerprinting of *Lactobacillus crispatus* strain CTV-05 repetitive element sequence-based PCR analysis in a pilot study of vaginal colonization. J Clin Microbiol. 2003;41:1881-7.
- Isenberg HD, D'Amato RF. Indigenous and pathogenic microorganisms of humans. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yoken RH, eds. Manual of Clinical Microbiology, 6th ed. Washington, DC: ASM Press; 1995. p. 5-18.
- Hush RN, Gordon SM, Washington JA, Longworth DL. Lactobacillus bacteremia and endocarditis: review of 45 cases. Clin Infect Dis. 1997;25:1048-55.
- Horwitz CA, Furseth HA, Larson AM, Jones TL, Ollife JF, Spach DH. Lactobacillemia in three patients with AIDS. Clin Infect Dis. 1995;21:1460-2.
- Bayer AS, Chow AW, Betts D, Guze LB. Lactobacillemia: report of 9 cases: important clinical and therapeutic considerations. Am J Med. 1978;64:808-13.
- Schlegel L, Lernerle S, Geslin P. *Lactobacillus* species as opportunistic pathogens in immunocompromised patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998;17:887-8.
- Kalima P, Masterton RG, Roddie PH, Thomas AE. *Lactobacillus rhamnosus* infection in a child following bone marrow transplant. J Infect. 1996;32:165-7.
- Thompson C, McCarter YS, Krause PJ, Herson BC. *Lactobacillus acidophilus* sepsis in a neonate. J Perinatol. 2001;21:258-60.
- Broughton RA, Gruber WC, Haffar AA, Baker CJ. Neonatal meningitis due to *Lactobacillus*. Pediatr Infect Dis J. 1983;2:382-4.
- Sriskandan S, Lacey S, Fischer L. Isolation of vancomycin-resistant lactobacilli form three neutropenic patients with pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1993;12:649-50.
- Brook I. Isolation of non-sporing anaerobic rods form infections in children. J Med Microbiol. 1996;45:21-6.
- Fuller R. Probiotics in man and animals. J Appl Bacteriol. 1989;66:365-78.
- 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.
- Naidu AS, Biblack WR, Clemens RA. Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). Crit Rev Food Sci Nutr. 1999;39:13-26.

27. Saxelin M,L Chuand NH, Chassy N, et al. Lactobacilli and bacteremia in southern Finland, 1989-1992. *Clin Infect Dis.* 1996;22:564-6.
28. Sipsas NV, Zonious DI, Kordossis T. Safety of *Lactobacillus* strains used as probiotic agents. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1283-4.
29. Salminen S, Arvilommi H. Safety of *Lactobacillus* strains used as probiotic agents [reply]. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1284-5.
30. Reid G. Safety of *Lactobacillus* strains used as probiotic agents. *Clin Infect Dis.* 2002;35:349-50.
31. Riquelme AJ, Calvo MA, Guzman AM, et al. *Saccharomyces cervisiae* after treatment in immunocompromised patients. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36:41-3.
32. Bassetti S, Frei R, Zimmerli W. Fungemia with *Saccharomyces cervisiae* after treatment with *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients. *J Clin Gastroenterol.* 2003;105:71-2.
33. Barton LL, Rider ED, Coen RW. Bacteremic infection with *Pediococcus*: vancomycin-resistant opportunist. *Pediatrics.* 2001;107:775-6.
34. Avlami A, Kordossis T, Vrizidis N, Sipsas NV. *Lactobacillus rhamnosus* endocarditis complicating colonoscopy. *J Infect.* 2001;42:283-5.
35. Presterl E, Kneifel W, Mayer HK, Zehetgruber M, Makristathis A, Graninger W. Endocarditis by *Lactobacillus rhamnosus* due to yogurt ingestion? *Scand J Infect Dis.* 2001;33:710-4.
36. Saarela M, Mogensen G, Fonden R, Matto J, Matilla-Sandholm T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *J Biotechnol.* 2000;84:197-215.
37. Apostoloy E, Kirjavainen PV, Saxelin M, et al. Good adhesion properties of probiotics: a potential risk for bacteremia? *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2001;31:35-9.