

# UTILIDAD DE LOS PROBIÓTICOS EN PEDIATRÍA

RODRIGO VÁZQUEZ FRÍAS, M.D.<sup>1</sup>

## RESUMEN

Se define como probiótico al suplemento oral o a algún producto alimentario que contiene un número suficiente de microorganismos viables capaces de alterar la microbiota intestinal del huésped y tiene el potencial de efectos benéficos a la salud. El sistema de defensa de la mucosa intestinal es una parte integral de una red inmunorreguladora que incluye la microbiota. A continuación revisaremos la evidencia que existe hasta el momento sobre la utilidad de los probióticos en el ámbito de la prevención y tratamiento de enfermedades en pacientes pediátricos. El hecho de que actualmente no se encuentre evidencia sobre la utilidad de un probiótico en determinada condición clínica no significa que futura investigación clínica no pueda establecer beneficios clínicos significativos. Se han estudiado los probióticos en diarrea aguda infecciosa, diarrea asociada a antibióticos, enfermedad atópica, prevención de enterocolitis necrosante en neonatos de bajo peso al nacer, tratamiento de erradicación para *Helicobacter pylori*, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino irritable, dolor abdominal funcional, cólico del lactante, síndrome de intestino corto y enfermedades infecciosas extraintestinales.

**Palabras claves:** Indicaciones, Probióticos, Niños

## INTRODUCCIÓN

Se define como probiótico al suplemento oral o a algún producto alimentario que contiene un número suficiente de microorganismos viables capaces de alterar la microbiota (antes llamada microflora) intestinal del huésped y tiene el potencial de efectos benéficos a la salud. Los probióticos habitualmente son bacterias del género *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Streptococcus*.

---

<sup>1</sup>Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) / Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Maestría en Ciencias Médicas, HIMFG/UNAM. Profesor de Diplomado de Investigación HIMFG/UNAM. Profesor asociado de Pregrado en Pediatría, UNAM. Profesor asociado de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, UNAM. Pro-Tesorero del Consejo Mexicano de Gastroenterología A.C. Ciudad de México, México

Recibido para publicación: marzo 1, 2013  
Aceptado para publicación: abril 1, 2013

## SUMMARY

Probiotic is defined as the oral supplement or any food product that contains a sufficient number of viable microorganisms capable of altering the microbiota host intestinal and has the potential beneficial effects to health. The defense system of the intestinal mucosa is an integral part of an immunoregulatory network includes microbiota. We review the evidence so far on the utility of probiotics in the field of prevention and treatment of diseases in pediatric patients. The fact that evidence is not currently on the usefulness of a particular probiotic clinical condition does not mean that future clinical research can not establish significant clinical benefits. We studied probiotics in acute infectious diarrhea, antibiotic-associated diarrhea, atopic disease, prevention of necrotizing enterocolitis in preterm low birth weight, eradication therapy for *Helicobacter pylori*, inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, functional abdominal pain, colic, short bowel syndrome and intestinal infectious diseases.

**Key words:** Indications, Probiotics, Children

También hay levaduras, como *Sacharomyces boulardii*. El prebiótico es un ingrediente no digerible de los alimentos que beneficia al hospedero al estimular selectivamente el crecimiento y actividad de una o más bacterias de la microbiota, ejemplos de este tenemos a los oligosacáridos (fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, inulina, etc.) así como los polisacáridos complejos que constituyen la fibra dietética. Cuando un alimento o suplemento contiene ambos, tanto el probiótico como el prebiótico, se denomina simbiótico. Los productos del metabolismo de los probióticos, tales como el ácido láctico y el butirato, que influyen en las funciones del hospedero se les denominan postbióticos<sup>1,2</sup>.

Al momento del nacimiento el intestino del neonato se encuentra estéril y empieza la colonización de forma rápida, la cual se ve influenciada por la edad

gestacional, vía de nacimiento (parto normal o vía abdominal), y alimentación<sup>3</sup>.

El sistema de defensa de la mucosa intestinal es una parte integral de una red inmunorreguladora que incluye la microbiota. Permite el reconocimiento de lo propio y lo No propio. La respuesta inmunológica se ve modificada por el tipo de microbiota, de tal forma que algunas enfermedades gastrointestinales e incluso extraintestinales, pueden estar relacionadas con una desregulación o interferencia del desarrollo temprano del sistema de defensa de la mucosa intestinal. Como ejemplo de lo anterior tenemos a la dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma, enfermedad autoinmunes como la diabetes mellitus tipo 1, y procesos inflamatorios gastrointestinales como la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>4</sup>.

A continuación revisaremos la evidencia que existe hasta el momento sobre la utilidad de los probióticos en el ámbito de la prevención y tratamiento de enfermedades en pacientes pediátricos. El hecho de que actualmente no se encuentre evidencia sobre la utilidad de un probiótico en determinada condición clínica no significa que futura investigación clínica no pueda establecer beneficios clínicos significativos<sup>2</sup>.

### DIARREA AGUDA INFECCIOSA

**Prevención.** Los resultados de ensayos clínicos controlados han indicado que existe beneficio, aunque modesto, de dar probióticos para prevenir la diarrea aguda en lactantes y preescolares sanos, principalmente aquella producida por rotavirus. Las cepas de probióticos utilizadas han sido *Lactobacillus* GG (LGG), *S thermophilus*, *Lactobacillus casei*, *B lactis*, o *Lactobacillus reuteri* mezclados en la fórmula infantil o administrados como suplemento oral y la gran mayoría de estos estudios fueron realizados en centros de cuidado infantil<sup>5-10</sup>. Un nuevo meta-análisis que incluyó tres ensayos clínicos en el que se enrolaron 1092 niños hospitalizados, demostró que la administración de LGG durante la estancia hospitalaria se asoció a un menor riesgo de diarrea RR 0.37, (IC95% 0.23-0.59, tomando en cuenta dos ensayos clínicos N=823) y reducción de diarrea causada por rotavirus RR 0.49, (IC95% 0.28-0.86, tomando en cuenta dos ensayos clínicos N=1043). (11) Con la evidencia que existe al momento actual, no hay una clara indicación para recomendar el uso rutinario de probióticos para la prevención de diarrea

aguda de origen nosocomial, salvo el caso de LGG<sup>2</sup>.

**Tratamiento.** Existe evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados aleatorizados de buena calidad metodológica, analizados en meta análisis y revisiones sistemáticas, que permiten establecer que el uso de probióticos en el tratamiento de la diarrea aguda infecciosa es benéfico<sup>12-16</sup>. Estos reportes muestran que se puede disminuir la duración de la diarrea aguda en promedio un día. El beneficio es dependiente de la cepa, siendo el LGG y *Sacharomyces boulardii* los más efectivos publicado y dependiente de la dosis, siendo en cantidades mayores a 10<sup>10</sup> unidades formadoras de colonias (UFC) en el caso de LGG. En general, es mayor la eficacia cuando se administra de forma temprana en el curso de la diarrea acuosa de lactantes y niños sanos y cuando ésta es de origen viral, no así en la de origen bacteriana<sup>2</sup>.

### DIARREA ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS (DAA)

**Prevención.** Existe evidencia publicada en meta análisis de la utilidad de los probióticos para la prevención de DAA en población general y adulta<sup>17</sup>. Los resultados de meta análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados publicados muestran un efecto benéfico en la prevención de DAA, indicado en infecciones de vía aéreas superiores principalmente<sup>18-22</sup>. El riesgo relativo es de 0.44 (IC95% CI: 0.25-77; P=0.006). Los principales probióticos que mostraron eficacia son: LGG, *B lactis*, *S thermophilus*, y *S boulardii*. Los probióticos pueden ser utilizados para disminuir el riesgo de DAA<sup>2</sup>.

**Tratamiento.** No hay evidencia publicada sobre la utilidad de los probióticos en el manejo de la DAA, por lo que hasta el momento actual no se puede recomendar su uso.

### ENFERMEDAD ATÓPICA

**Prevención.** La microbiota de los pacientes con alguna enfermedad atópica difiere con los que no la tienen, específicamente los pacientes con atopía tienen un mayor número de *Clostridium* y menor número de *bifidobacterium*. En un metaanálisis de 6 estudios de prevención para dermatitis atópica (DA) (n=1581) y 4 de tratamiento de DA (n=299), se mostró que la suplementación con probiótico previene el desarrollo de DA con un RR de 0.69 (IC95%: 0.57, 0.83, P<0.05)<sup>23</sup>. Un meta análisis reciente muestra que la suplementación materna con lactobacilos durante el

embarazo previene la DA en niños de 2 a 7 años, reducción de 10.6 % (P=0.045), pero no así con otras mezclas de cepas<sup>24</sup>. En cuanto al resto de enfermedad atópica existe aún insuficiente evidencia para recomendar o no su uso preventivo<sup>25</sup>.

**Tratamiento.** Existen algunos estudios alentadores sobre el uso de probióticos en el tratamiento de dermatitis atópica, sin embargo la evidencia actual no es suficiente para recomendar su uso rutinario<sup>23,25-27</sup>.

## PREVENCIÓN DE ENTEROCOLITIS NECROSANTE (ECN) EN NEONATOS DE BAJO PESO AL NACIMIENTO

De acuerdo a la revisión sistemática publicada en 2010 en la cual se incluyeron 16 ensayos clínicos con un total de 1371 neonatos pretérminos suplementados con probióticos y 1376 neonatos pretérmino sin probióticos, que nacieron antes de las 37 semanas de gestación y eran menores de 2500 g al nacimiento, se mostró que la suplementación con probióticos reduce significativamente la incidencia de ECN (estadio 2 o más) con un RR: 0.35 (IC95%: 0.24– 0.52), así como la mortalidad RR: 0.40 (95% CI: 0.27– 0.60). No se reportó ningún evento adverso ni infección sistémica atribuible al probiótico<sup>28</sup>.

La conclusión de los autores es que la evidencia que existe actualmente permite hacer un cambio en la práctica y recomendar la suplementación oral de probióticos para prevenir ECN en neonatos de bajo peso al nacimiento. No se pudo realizar un sub análisis del grupo de muy bajo peso (menores de 1500g) ya que no se pudo extraer la información de las publicaciones por lo que en este grupo aún no se puede recomendar su uso y se requieren otros estudios.

Se han utilizado diversos probióticos tales como LGG, *Bifidobacterium breve*, especies de *Sacharomyces*, así como mezclas de *Bacteroides bifidus*, *S thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, y *Bifidobacterium infantis*.

## TRATAMIENTO DE ERRADICACIÓN PARA HELICOBACTER PYLORI

Hay un estudio publicado en población pediátrica en el que se muestra que el grupo con tratamiento suplementado con probiótico *Lactobacillus casei* DN-114 001 mostró mayor erradicación que el que recibió

tratamiento sin probiótico asociado con RR: 1.47 (95% CI: 1.1–2.0)<sup>29</sup>.

En un ensayo clínico abierto se concluyó que la suplementación con *Sacharomyces boulardii* incremento un 12% la tasa de erradicación de *H. pylori* en pacientes pediátricos (P=NS), y redujo de forma significativa las reacciones adversas<sup>30</sup>. Otro estudio también mostró que la suplementación con probióticos, específicamente *L. reuteri*, disminuyó la frecuencia de efectos adversos en el tratamiento de pacientes pediátricos con infección por *H. pylori*<sup>31</sup>.

Un estudio reciente en pacientes pediátricos con infección por *H. pylori* demostró que la suplementación de una mezcla de cepas de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium infantis* y *Bifidobacterium breve* en una concentración de 10<sup>9</sup> UFC/día al tratamiento antibiótico, presentó mayor porcentaje de erradicación OR 4.37 (IC95%: 1.07–17.62, P=0.04), además de que hubo menor frecuencia de diarrea y náusea/vómito asociada en el grupo suplementado con probiótico<sup>32</sup>. Se requieren otros estudios antes de recomendar su uso rutinario.

## ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Existe evidencia de la utilidad de VSL#3, que consiste en la concentración de 450,000 millones de bacterias ácidas lácticas que comprenden 8 cepas distintas (*Bifidobacterium breve*, *B longoum*, *B infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *L plantarum*, *L casei*, *L bulgaris* y *Streptococcus thermophilus*) en la inducción a la remisión y mantenimiento de la remisión de la colitis Ulcerativa (CU) en pacientes pediátricos<sup>33</sup>. La cepa de *E. coli* Nissle 1917 (EcN) también ha mostrado utilidad en el mantenimiento de la remisión de pacientes pediátricos con CU<sup>34</sup>. En el caso de la pouchitis, hay evidencia de que EcN y *Lactobacillus GG* pueden ser útiles en el mantenimiento de la remisión<sup>35</sup>.

Hay un solo estudio sobre el uso de LGG en pacientes pediátricos con EC que no mostro ningún beneficio<sup>36</sup>. Hasta el momento no hay suficiente evidencia para recomendar el uso de probióticos en la enfermedad de Crohn (EC) tanto para la inducción a la remisión como

en el mantenimiento de la remisión de pacientes adultos o pediátricos<sup>35</sup>.

## SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE (SII)

Existen 4 estudios que evalúan la eficacia de los probióticos en pacientes pediátricos con SII. Tres de ellos se resumen en un meta análisis reciente, que agrupa a los tres ensayos clínicos que evalúan al *Lactobacillus* GG para el manejo del SII en pacientes pediátricos (n: 167) y establecen que el uso del probiótico está asociado con un mayor índice de respondedores (definidos como no dolor o decremento de la intensidad de dolor), con un RR 1.70 (IC95%: 1.27-2.27) y NNT 4 (IC95%: 3-8)<sup>37-40</sup>.

En otro estudio, se evaluó la utilidad de VSL#3. Fue un ensayo clínico controlado, doble ciego, cruzado, en el cual participaron 59 pacientes quienes fueron aleatorizados a recibir el probiótico o el placebo por un periodo de 6 semanas, se dieron dos semanas de "lavado" y posteriormente recibieron el tratamiento complementario por otras seis semanas. El objetivo primario fue el alivio global subjetivo de los síntomas; se encontró que VSL#3 es superior que el placebo en cuanto al alivio global subjetivo de los síntomas (P<0.05), así como también fue superior en cuanto al dolor/malestar abdominal (P<0.05), distensión abdominal (P<0.05), sin encontrar diferencia en la apariencia de las evacuaciones (P=0.06)<sup>41</sup>.

## DOLOR ABDOMINAL FUNCIONAL

*Lactobacillus reuteri* ha demostrado utilidad en el manejo del dolor abdominal funcional en pacientes pediátricos, demostrado en un ensayo clínico controlado, doble ciego en el cual se aleatorizaron a 56 pacientes a recibir placebo o *L. reuteri* a una dosis de 2 x 10<sup>8</sup> UFC/día por 4 semanas, que los pacientes que recibieron *L. reuteri* presentaron mejoría en la frecuencia e intensidad del dolor, de acuerdo a la escala visual de dolor de Wong-Baker, con respecto al grupo placebo a las 8 semanas de manejo<sup>42</sup>.

## CÓLICO DEL LACTANTE

**Prevención.** No hay ningún estudio que evalúe el uso de probióticos para la prevención del cólico del lactante.

**Tratamiento.** En el caso del cólico del lactante *L. reuteri* ha demostrado que disminuye los periodos de llanto (dolor) en los lactantes con cólico funcional. En uno de

los estudios donde se comparó *L. reuteri* a una dosis de 10<sup>8</sup> UFC/d (N= 41) con simeticona (N=42) demostró que se disminuye el tiempo de llanto al día (51 vs 145 minutos por día, respectivamente) y el porcentaje de respondedores (95% vs 7%). No se reportaron efectos adversos<sup>43</sup>. En el segundo estudio se aleatorizaron 46 lactantes con cólico del lactante a recibir *L. reuteri* o placebo y se mostró una disminución del tiempo de llanto al día 21 y el porcentaje de respondedores desde el día 7 de tratamiento<sup>44</sup>.

## SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

La evidencia sobre el uso de probióticos en síndrome de intestino corto (SIC) es escasa y se limita a un ensayo clínico cruzado pequeño (9 pacientes) y reportes de casos, sin poder establecerse resultados contundentes<sup>45</sup>. Debido a que hay insuficiente evidencia no se recomienda el uso rutinario de probióticos para el manejo de pacientes pediátricos con SIC.

## ENFERMEDADES INFECCIOSAS EXTRAINTESTINALES

No existe actualmente evidencia acerca de que la suplementación con probióticos prevenga enfermedades infecciosas extra intestinales..

## CONCLUSIÓN

De acuerdo a lo revisado se muestra que existe evidencia para el uso de probióticos en diversos padecimientos gastrointestinales tales como tratamiento de diarrea aguda infecciosa, prevención de DAA, manejo de colitis ulcerativa, tratamiento SII y cólico del lactante, prevención de ECN en prematuros de <2500g y >1500g, prevención de DA y extraintestinales. Sin embargo, es importante resaltar que no todos los probióticos son iguales y que los resultados de uno no pueden equivalerse a otro, es decir, son cepa dependiente así como en la mayoría de la evidencia, dosis dependiente.

## REFERENCIAS

1. Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Health Organization. Guidelines for the evaluation of probiotics in food: joint FAO/WHO Working Group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. Available at: .
2. Thomas DW, Greer FR. Probiotics and Prebiotics in Pediatrics. Pediatrics 2010; 126: 1217-1231

3. Yoshioka H, Iseki K, Fujita K. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottlefed infants. *Pediatrics* 1983; 72: 317–321
4. Weng M, Walker W. Bacterial colonization, probiotics, and clinical disease. *J Pediatr* 2006; 149: S107–S114
5. Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* 1999; 134: 15–20
6. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ* 2001; 322: 1327
7. Thibault H, Aubert-Jacquín C, Goulet O. Effects of long-term consumption of a fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* c50 and *Streptococcus thermophilus* 065) on acute diarrhea in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 147–152
8. Saavedra JM, Abi-Hanna A, Moore N. Long-term consumption of infant formulas containing live probiotic bacteria: tolerance and safety. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 261–267
9. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005; 115: 5–9
10. Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, et al. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 568–571
11. Szajewska H, Wanke M, Patro B. Meta-analysis: the effects of *Lactobacillus rhamnosus GG* supplementation for the prevention of healthcare-associated diarrhoea in infants. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1079–1087
12. Szajewska H, Mrukowicz JZ. 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; (Suppl 2): S17–S25
13. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678–684
14. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2625–2634
15. Allen SJ, Martínez EG, Gregorio GV. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 11. Art. No.: CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3
16. Szajewska H, Skorka A, Ruszczynski M. Meta-analysis: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 871–881
17. Hempel S, Newberry S, Maher AR, et al. Probiotics for the Prevention and Treatment of Antibiotic-Associated Diarrhea A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2012; 307: 1959–1969
18. Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2006; 149: 367–372
19. Corrêa NB, Péret Filho LA, Penna FJ. A randomized formula controlled trial of *Bifidobacterium lactis* and *Streptococcus thermophilus* for prevention of antibiotic-associated diarrhea in infants. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 385–389
20. Hawrelak JA, Whitten DL, Myers SP. Is *Lactobacillus rhamnosus GG* effective in preventing the onset of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review. *Digestion* 2005; 72: 51–56
21. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ* 2002; 324: 1361
22. Johnston BC, Goldenberg JZ, Vandvik PO. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD004827
23. Lee J, Seto D, Bieloroj L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 116–121
24. Doege K, Grajecki D, Zyriax BCh. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood – a meta-analysis. *Brit J Nutr* 2012; 107: 1–6
25. Pan SJ, Kuo CH, Lam KP. Probiotics and allergy in children – An update review. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: e659–e666
26. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005; 60: 494–500
27. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD006135
28. Alfaleh K, Anabrees J, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 3. Art. No.: CD005496. DOI: 10.1002/14651858.CD005496.pub3
29. Sýkora J, Valeckova K, Amlerova J. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 692–698
30. Hurduc V, Plesca D, Dragomir. A randomized, open trial evaluating the effect of *Saccharomyces boulardii* on the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Paediatr* 2009; 98: 127–131
31. Lionetti E, Miniello VL, Castellana SP. *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1461–1468
32. Khodadad A, Farahmand F, Najafi M. Probiotics for the Treatment of Pediatric *Helicobacter Pylori* Infection: A Randomized Double Blind Clinical Trial. *Iranian J Pediatr* 2013; 23: 79–84
33. Miele E, Pascarella F, Giannetti E. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 437–443
34. Henker J, Müller S, Laass MW. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 874–875
35. Fedorak R, Demeria D. Probiotic bacteria in the prevention and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2012; 41: 821–842
36. Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 833–839
37. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. Meta-analysis: *Lactobacillus rhamnosus GG* for abdominal pain-related functional gastrointestinal disorders in childhood. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1302–1310
38. Bausserman M, Michail S. The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr* 2005; 147: 197–201
39. Gawronska A, Dziechciarz P, Horvath A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 177–184

40. Francavilla R, Miniello V, Magistà AM. A randomized controlled trial of Lactobacillus GG in children with functional abdominal pain. *Pediatrics* 2010; 126: 1445-1452
41. Guandalini S, Magazzu G, Chiaro A. VSL#3 improves symptoms in children with irritable bowel syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *JPGN* 2010; 51: 24-30
42. Romano C, Ferrau V, Cavataio F. Lactobacillus reuteri in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health* 2010 Jul 8, Epub ahead of print. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2010.01797.x
43. Savino F, Pelle E, Palumeri E. Lactobacillus reuteri ATCC 55730 versus Simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics* 2007; 119: 124-130
44. Savino F, Cordisco L, Tarasco V. Lactobacillus reuteri DSM 17 938 in infantile colic: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2010; 126: e526-e533
45. Reddy VS, Patole SK, Rao Sh. Role of Probiotics in Short Bowel Syndrome in Infants and Children—A Systematic Review. *Nutrients* 2013; 5: 679-699; doi:10.3390/nu5030679