

# Probióticos en pediatría

JUAN CARLOS VITORIA

Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco/EHU. Baracaldo. Vizcaya. España.  
jvitoria@hcru.osakidetza.net

## Resumen

En la actualidad hay un considerable interés por el aumento del número y de la actividad de la flora del intestino grueso que promueve la salud, en detrimento de las especies con más potencial para causar daños. Una de las estrategias utilizadas para ello es la administración de cepas bacterianas consideradas probióticas. En la actualidad existen todavía escasos datos sobre los efectos clínicos de la suplementación con probióticos de las fórmulas infantiles y, aunque se han demostrado científicamente algunos beneficios a corto plazo, hasta que dispongamos de más estudios no es posible concluir que los efectos clínicos de la suplementación con probióticos son preventivos o terapéuticos para alguna enfermedad de la infancia.

Se ha demostrado un efecto beneficioso moderado de algunas cepas probióticas, sobre todo *Lactobacillus*, en la prevención y el tratamiento de las gastroenteritis por *rotavirus*, y en la diarrea asociada a antibióticos. La dermatitis atópica también puede verse beneficiada por el uso de algunas cepas probióticas. Este efecto es dependiente de la cepa y de la dosis usada. Los auténticos beneficios de los probióticos en otras enfermedades están todavía por definir. En general podemos decir que los probióticos que se usan en los ensayos clínicos son seguros; no obstante, se deben supervisar los efectos secundarios, sobre todo en los grupos de riesgo alto.

## Introducción

La microflora intestinal vive en simbiosis con el huésped y repercute de diversas formas sobre su salud. Es un ecosistema complejo que se estima alberga cerca de 400 especies bacterianas diferentes, con un predominio amplio de las bacterias anaerobias. Se cree que la cantidad de cada especie está regulada de manera muy estrecha por la competencia por los nutrientes y el espacio. El colon es el órgano metabólicamente más activo del cuerpo humano. Esto se explica por la presencia en su lumen de

$10^{12}$  bacterias por gramo de contenido. En este contexto, cada vez somos más conscientes del importante papel que desempeña en la nutrición y en la salud del huésped, ya que participa en varias enfermedades y es el lugar preferido para la colonización de muchos patógenos. Además, hay otras enfermedades intestinales crónicas, como las enfermedades inflamatorias crónicas del intestino, el cáncer de colon y la colitis seudomembranosa, en cuya etiología se cree que interviene la flora bacteriana, aunque esto no se haya probado definitivamente.

Hoy consideramos que la flora intestinal es un factor clave que influye en la salud y el bienestar de los individuos. La baja incidencia tanto de infecciones gastrointestinales como de otras infecciones en los niños que toman el pecho pecho puede en parte estar relacionada con la flora intestinal. Se cree que en condiciones normales de homeostasis la microflora intestinal ejerce un papel central en una gran variedad de aspectos benéficos, tiene un gran valor biológico y desempeña importantes funciones entre las que destacan: protección frente a la colonización de patógenos, degradación y digestión de hidratos de carbono no digeridos, así como modulación de la fisiología de la mucosa intestinal, de las funciones de barrera y maduración y estimulación del sistema inmunitario intestinal.

Por razones obvias, en la actualidad hay un considerable interés por el aumento del número y de la actividad de la flora del intestino grueso que promueve la salud, en detrimento de las especies con más potencial para causar daños. Para ello se han establecido diferentes estrategias que permitan modificar la flora intestinal humana, entre las que se incluye la utilización de probióticos y prebióticos.

## Definiciones

Los *probióticos* son preparados de células microbianas o componentes de células microbianas con un efecto benéfico en la salud y el bienestar del huésped<sup>1</sup>. Estos preparados se pueden

### Puntos clave

Los escasos ensayos clínicos sobre los efectos e inocuidad de los probióticos añadidos a las fórmulas infantiles, aunque han demostrado algunos beneficios a corto plazo, no muestran ninguno a largo plazo.

Algunas cepas probióticas proporcionan beneficios para la salud a corto plazo, aunque los efectos terapéuticos recogidos en la bibliografía son en general modestos.

No todos los agentes probióticos presentan la misma eficacia.

No hay datos suficientes que garanticen la inocuidad de los probióticos en recién nacidos sanos y lactantes pequeños con sistemas defensivos inmaduros, niños inmunodeprimidos, prematuros y niños con cardiopatías congénitas.

incluir en los alimentos o administrarse independientemente en forma de medicamento.

Los *prebióticos* son hidratos de carbono no digeribles que cuando son ingeridos promueven el crecimiento y establecimiento de los microorganismos beneficiosos<sup>2</sup>.

Los *símbioticos* son la asociación de probióticos y prebióticos<sup>2</sup>. En ocasiones, la supervivencia del probiótico puede ser cuestionable, y en esos casos la administración asociada de prebióticos que refuercen la microflora indígena puede ser beneficiosa.

A la hora de valorar el papel de los probióticos nos deberemos preguntar: ¿qué impacto pueden tener si se añaden a las fórmulas para lactantes?; ¿qué efectos terapéuticos tienen?; ¿son inocuos?

Saavedra J, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *Lancet*. 1994;344:1046-9.

Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:179-85.

Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1604-10.

## Probióticos en las fórmulas alimentarias para lactantes

Existen pocos estudios controlados y aleatorizados acerca de fórmulas de inicio, seguimiento o fórmulas especiales suplementadas con bacterias consideradas probióticas. En un reciente comentario del Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (ESPGHAN)<sup>3</sup> sólo encontraron 4 entre las fórmulas de inicio o continuación, y 2 entre las fórmulas especiales. De todos estos estudios sólo uno reunía unas buenas cualidades metodológicas. Se trata de un estudio<sup>4</sup> doble ciego, aleatorizado y controlado realizado con 55 niños de 5 a 24 meses de edad ingresados en un hospital. Los autores han comprobado que la administración de una fórmula estándar suplementada con *Bifidobacterium bifidum* ( $1,9 \times 10^8$  unidades formadoras de colonias [UFC]/g de polvo de la fórmula) y *Streptococcus thermophilus* ( $0,14 \times 10^8$  UFC/g) reduce la prevalencia de diarrea nosocomial en comparación con el placebo (un 7 frente al 31%; riesgo relativo [RR] = 0,2; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,06-0,8) en los niños hospitalizados. Asimismo comprobaron que el riesgo de gastroenteritis por *rotavirus* era significativamente menor (RR = 0,3; IC del 95%, 0,09-0,8) en los que recibían la fórmula suplementada con probióticos. La alimentación con estas fórmulas suplementadas también condujo a una tasa significativamente menor de diseminación de *rotavirus*. Sin embargo, otro estudio<sup>5</sup> de peor calidad que el anterior, realizado en 175 niños de un orfanato de un país en vías de desarrollo, no encontró efectos protectores con la administración de fórmulas que contenían dichas bacterias probióticas.



El grupo que dirige Isolauri<sup>6,7</sup> también ha demostrado en 2 pequeños estudios aleatorizados y controlados, con algunos defec- tos metodológicos, el efecto de los probióticos sobre la dermatitis atópica. En el primero<sup>6</sup>, se aleatorizó a 27 niños que presentaban dermatitis atópica y alergia a la leche de vaca a recibir una fórmula de suero de leche altamente hidrolizada y suplementada con *Lactobacillus GG* ( $5 \times 10^8$  UFC/g) o placebo durante un mes. Se pudo comprobar durante el primer mes de estudio una reducción estadísticamente significativa del índice de dermatitis atópica (SCORAD, Scoring Index of Atopic Dermatitis) en el grupo suplementado. Sin embargo, a los 2 meses el SCORAD era similar en ambos grupos. En el segundo estudio<sup>7</sup>, se aleatorizó a 27 niños alimentados con lactancia materna exclusiva que presentaban dermatitis atópica a recibir una fórmula de suero de leche altamente hidrolizada y suplementada con *Lactobacillus GG* ( $3 \times 10^8$  UFC/g) o *B. lactis* Bb-12 ( $1 \times 10^9$  UFC/g) o la misma fórmula sin suplementar. Aunque no se especifica el tiempo de intervención, a los 2 meses observaron una reducción estadísticamente significativa del SCORAD en los grupos suplementados con probióticos. Este mismo grupo comprobó posteriormente que este efecto era exclusivo de los probióticos viables y no se daba con los inactivados por el calor<sup>8</sup>. El Comité de Nutrición de la ESPGHAN<sup>3</sup> en sus recientes comentarios acerca de la adición de probióticos a las fórmulas infantiles concluye que existen escasos datos sobre los efectos clínicos de la suplementación con probióticos de las fórmulas tanto de inicio como de continuación o especiales. Aunque se han demostrado científicamente algunos beneficios a corto plazo, hasta que dispongamos de más estudios no es posible concluir que los efectos clínicos de la suplementación con probióticos son preventivos o terapéuticos para alguna enfermedad de la infancia. Este mismo comité advierte que, a la vista de los escasos datos existentes en la bibliografía, no se pueden sacar conclusiones sobre el efecto que ejerce en el crecimiento la adición de probióticos a las fórmulas; no obstante, no existen datos que indiquen que éstos tienen efectos adversos.

Van Niel C, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. *Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis*. *Pediatrics*. 2002;109:678-84.

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:S17-25.

D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. *Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis*. *BMJ*. 2002;324: 1361-4.

Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, Bartolozzi F, Capelli G, Gasbarrini G, et al. *Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1461-7.

Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. *Lactobacillus GG in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children*. *J Pediatr*. 1999;135:564-8.

## Efectos de los probióticos en las diarreas

Existen 2 metaanálisis recientes<sup>9,10</sup> sobre el efecto de algunas cepas probióticas, sobre todo *Lactobacillus*, en la gastroenteritis aguda infecciosa. Se ha demostrado un efecto beneficioso moderado en el tratamiento de la diarrea acuosa causada por rotavirus que fue dependiente de la cepa y dosis usadas (tabla 1)<sup>11</sup>. También parece que existen algunos beneficios en diarreas cau-

**Tabla 1.** Evolución de la intensidad de la diarrea en estudios que comparan *Lactobacillus* frente a un grupo control en el tratamiento de la diarrea infecciosa en niños<sup>11</sup>

Estudio	N.º de pacientes		Duración media de la diarrea, días*		Frecuencia en el día 2, deposiciones/día*	
	<i>Lactobacillus</i>	Control	<i>Lactobacillus</i>	Control	<i>Lactobacillus</i>	Control
Simakachorn et al, 2000	37	36	1,81 (1,08)	2,38 (1,51)	NC	NC
Guandalini et al, 2000	134	126	2,43 (1,15)	3,00 (1,49)	NC	NC
Shornikova et al, 1997	19	21	1,7 (1,6)	2,9 (2,3)	1,0 (2,3)	2,5 (2,3)
Shornikova et al, 1997	21	25	1,5 (1,1)	2,5 (1,5)	1,8 (2,7)	3,8 (2,8)
Shornikova et al, 1997	59	64	2,7 (2,2)	3,8 (2,8)	1,5	3,0
Raza et al, 1995	19	17	NC	NC	5,8 (3,1)	7,0 (3,3)
Kaila et al, 1992	22	17	1,1 (0,6)	2,5 (1,4)	NC	NC
Pearce et al, 1974	53	41	2,7 (2,5)	2,1 (1,6)	NC	NC
Chicoine et al, 1973	27	27	2,5	2,8	3,4	3,3

NC: no comunicado.

\*Se indica la media (desviación estándar).

sadas por otros virus, pero no tienen ninguna eficacia en las diarreas causadas por gérmenes invasivos. Los efectos beneficiosos fueron más notables cuando el tratamiento con probióticos se inició tempranamente en el curso de la enfermedad<sup>12,13</sup>.

La ingestión de probióticos, sobre todo de *Saccharomyces boulardii* y varias cepas de *lactobacillus*, en combinación con antibióticos reduce el riesgo de diarrea asociada a éstos, como se demuestra en 2 recientes metaanálisis<sup>11,14</sup>. Sin embargo, estos estudios se han realizado en su mayoría en adultos, por lo que sus conclusiones pueden no ser aplicables a los niños.

Dos recientes estudios<sup>15,16</sup> realizados en niños han demostrado que mediante la administración de *Lactobacillus GG* se produce un efecto moderado en la prevención de la diarrea asociada al uso de antibióticos. Vanderhoof et al<sup>15</sup> han realizado el ensayo en un grupo de 188 niños (de 6 meses a 10 años de edad) que recibieron tratamiento antibiótico por procesos respiratorios, cutáneos y urinarios. Se aleatorizó a los pacientes a recibir *Lactobacillus GG* (n = 93) o placebo (n = 98); en el duodécimo día de seguimiento pudieron comprobar diferencias estadísticamente significativas respecto al número de deposiciones, consistencia de éstas y dolor abdominal. No obstante, no todos los probióticos son eficaces en el tratamiento de la diarrea asociada a antibióticos. *L. acidophilus* y *L. bulgaricus* tomados en forma de Lactinex® (fármaco) no lograron reducir la incidencia de diarrea asociada a antibióticos en un estudio<sup>17</sup>.

Los resultados de los estudios con probióticos con vistas a prevenir la diarrea nosocomial son controvertidos. El estudio comentado anteriormente<sup>4</sup> indicaba un efecto beneficioso de la asociación de *B. bifidum* y *S. thermophilus* (reducción de la prevalencia de diarrea nosocomial del 7 frente al 31%; RR = 0,2; IC del 95%, 0,06-0,8). Sin embargo, la efectividad de *Lactobacillus GG* es conflictiva. Se han demostrado beneficios sustanciales en un estudio<sup>18</sup>, mientras que en otro<sup>19</sup> que usó una dosis diferente no pudo evidenciarse ninguna efectividad.

Los resultados de los estudios realizados con *Lactobacillus GG* con vistas a proteger contra la diarrea adquirida en la comunidad tampoco son definitivos. En un estudio realizado en Perú<sup>20</sup> se vio una modesta protección. El beneficio fue particularmente evidente en niños de 18 a 29 meses de edad que no tomaban (4,7 frente a 5,9 episodios de diarrea por niño y año; p = 0,005). Sin embargo, este efecto preventivo no se vio en un estudio similar realizado en Finlandia<sup>21</sup>, aunque sí pudo comprobarse que el grupo tratado con *Lactobacillus GG* tenía enfermedades menos graves y un 16% menos de días de ausencia causados por enfermedades gastrointestinales y respiratorias durante el estudio (4,9 frente a 5,8 días; p = 0,03).



*Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebocontrolled trial. Lancet. 2003;361:1869-71.*

*Rosselfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:389-95.*

*Dani C, Biadaoli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. Biol Neonate. 2002;82:103-8.*

*Lin HC, Su BH, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Pediatrics. 2005;115:1-4.*

## Efectos de los probióticos en otras enfermedades

La dermatitis atópica puede beneficiarse del uso de probióticos. En un estudio aleatorizado y controlado realizado en Finlandia<sup>22</sup> se pudo comprobar que *Lactobacillus GG* tomado por la madre durante 2 a 4 semanas antes del parto y posnatalmente durante 6 meses por el niño, reduce de forma sustancial la incidencia de eczema atópico en el niño a los 2 y 4 años de edad. Otro estudio<sup>23</sup> doble ciego y controlado con placebo indica que una combinación de *L. rhamnosus* 19070-2 y *L. reuteri* DSM 122460 ingerida durante 6 semanas por niños de entre 1 y 13 años de edad puede beneficiar el tratamiento de la dermatitis atópica. Asimismo, los estudios del grupo de Isolauri<sup>6,7</sup> comentados antes también ponen de manifiesto los beneficios de los probióticos en el tratamiento de la dermatitis atópica.

Se ha señalado el posible papel de los probióticos en la prevención de la enterocolitis necrosante<sup>24</sup>. Sin embargo, existe un escaso número de ensayos controlados a este respecto. En un estudio multicéntrico aleatorizado y controlado, realizado en 585 recién nacidos pretermino, la administración de *Lactobacillus GG* desde la primera toma de alimento no redujo las infecciones urinarias, los casos de enterocolitis necrosante o de sepsis<sup>25</sup>. Sin embargo, un recientísimo estudio<sup>26</sup> prospectivo, ciego y aleatorizado que incluyó a 367 niños de muy bajo peso al nacimiento (< 1.500 g) con el objetivo de evaluar los efectos de los probióticos (*L. acidophilus* y *B. infantis*) en la reducción de la incidencia y gravedad de la enterocolitis necrosante concluye que, en efecto, su administración enteral juntamente con leche materna las reduce de forma significativa. No obstante, el Comité de Nutrición de la ESPGHAN<sup>3</sup> recomienda que se realicen más ensayos para aclarar esta cuestión. Otro posible campo de acción de los probióticos es la enfermedad de Crohn, dada la importancia de la microflora entérica en su patogenia, aunque hasta ahora los resultados de los estudios realizados no demuestren beneficios a la hora de mantener la remisión de esta enfermedad<sup>3</sup>.

## Seguridad de los probióticos

La seguridad de los probióticos ha sido ampliamente revisada<sup>27</sup> y, aunque los que se usan habitualmente en los ensayos clínicos se han descrito como inocuos y bien tolerados, en los últimos años se han comunicado aislamientos de gérmenes probióticos en pacientes con endocarditis, bacteriemia e infecciones locales. Asimismo se han descrito infecciones por *Lactobacillus* en lactantes y niños. Bien es cierto que todos los pacientes descritos presentaban factores que les predisponían a las infecciones, tales como defectos estructurales cardíacos o presencia de catéteres. Podemos decir que, en general, los probióticos que se usan en los ensayos clínicos son seguros; no obstante, se deben supervisar los efectos secundarios, sobre todo en los grupos de riesgo alto<sup>3</sup>.

## Bibliografía



- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. Salminen S, Ouwehand A, Benno Y, Lee YK. Probiotics: how should they be defined? *Trend Food Sci Technol*. 1999;10:107-10.
2. Diplock AT, Aggett PJ, Ashwell M, Bornet F, Fern EB, Roberfroid MB. Scientific concepts of functional foods in Europe: consensus document. *Br J Nutr*. 1999;81 Suppl 1:1-27.
3. Agostoni C, Axelsson I, Braegger C, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen K F, et al. Probiotic bacteria in dietary products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:365-74.
4. Saavedra J, Bauman NA, Oung I, Pernan JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *Lancet*. 1994;344:1046-9.
5. Phuapradit P, Varavithya W, Vathanophas K, Sangchai R, Podhipak A, Suthutvoravut U, et al. Reduction of rotavirus infection in children receiving *bifidobacteria* supplemented formula. *J Med Assoc Thai*. 1999;82 Suppl 1:43-8.
6. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:179-85.
7. Isolauri E, Arvola T, Suttorp Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1604-10.
8. Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36:223-7.
9. Van Niel C, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2002;109:678-84.
10. 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:S17-S25.
11. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ*. 2002;324:1361-4.
12. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Moller PL, Tvede M. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in young children hospitalized with acute diarrhea. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:411-6.
13. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, Larsen CN, Moller PL, Tvede M. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:417-9.
14. Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, Bartolozzi F, Capelli G, Gasbarrini G, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1461-7.
15. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. *Lactobacillus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children. *J Pediatr*. 1999;135:564-8.
16. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, Mykkonen H, Salminen S, Maunula L, et al. Prophylactic *Lactobacillus GG* reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics*. 1999;104:e64.
17. Tankanow RM, Ross MB, Ertel IJ, Dickinson DG, McCormick LS, Garfinkel JF. Double blind, placebo-controlled study of the efficacy of Lactinex in the prophylaxis of amoxicillin-induced diarrhoea. *DICP*. 1990;24:382-4.
18. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz J, Armanska M, Mikolajczyk W. *Lactobacillus GG* in prevention of diarrhea in hospitalised children. *J Pediatr*. 2001;138: 361-5.
19. Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, Balbo L, Russo R, Mazzaccara A, et al. *Lactobacillus GG* and breast feeding in the prevention of rotavirus nosocomial infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35:527-31.
20. Oberhelman RA, Gilman R, Sheen P, Taylor DN, Black RE, Cabrera L, et al. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr*. 1999;134:15-20.
21. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, Meurman JH, Poussa T, Nase L, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centers: double blind, randomised trial. *BMJ*. 2001;322:1-5.
22. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebocontrolled trial. *Lancet*. 2003;361:1869-71.
23. Roselfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:389-95.
24. Caplan MS, Jilling T. Neonatal necrotizing enterocolitis: possible role of probiotic supplementation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30:S18-S22.
25. Dani C, Biadoli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate*. 2002;82:103-8.
26. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2005;115:1-4.
27. Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W, Marteau P, Schrezenmeir J, Vaara M, et al. Safety of probiotics that contain *lactobacilli* or *bifidobacteria*. *Clin Infect Dis*. 2003;36:775-80.