

 **ONTENIDO**

EDITORIAL	2
GUÍA PARA AUTORES	3
REVISIÓN DE TEMA	
USO DE PROBIÓTICOS EN EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE	5
<i>WILSON DAZA , JUAN PABLO RIVEROS, SILVANA DADÁN .</i>	
Resumen	5
Introducción	5
Definición	6
Fisiopatología	6
Niveles de evidencia actuales	11
Conclusión	13
Bibliografía	14

Nestlé Nutrition Institute a través de la Revista Temas Pediátricos quiere acercar la comunidad médica y científica de Colombia a los recientes conocimientos en el manejo de algunas enfermedades que cada día cobran mayor importancia en la Pediatría, como es el caso del Síndrome de Intestino Irritable.

Si bien, no existe un tratamiento específico para el Síndrome de Intestino Irritable, se ha avanzado al respecto con los diversos estudios clínicos que se han hecho utilizando probióticos, que pudieran ser prometedores, no sólo como terapéuticos sino en la prevención de esta enfermedad en particular. Los probióticos son bacterias no patógenas que benefician al huésped y juegan un rol en la interacción entre microbiota e intestino, de tal manera que sería un tratamiento seguro que ayudaría a modular los estados del SII.

Aún existen dificultades en la evaluación de la eficacia del manejo con los probióticos porque hacen falta más estudios al respecto con mejores diseños, muestras más amplias, aplicados a la población pediátrica y enfocados a los mecanismos de acción de cada uno de los probióticos seleccionados

Wilson Daza C MD, Msc

GUIA PARA LOS AUTORES

1. Temas pediátricos es la revista oficial de Nestlé Nutrition Institute Colombia, y da continuidad a la revista Temas de Pediatría, circulando trimestralmente. Publica artículos relacionados con pediatría y sus especialidades, originales de autores Colombianos previa aprobación del comité científico.
2. Los trabajos deben ser inéditos y entregados en el departamento de Nestlé Nutrition - Nestlé de Colombia S.A. Los manuscritos deben enviarse en un original en papel blanco tamaño carta en tinta negra, a doble espacio, guardando un margen izquierdo de 4 cm y acompañado de un CD en procesador word. No debe exceder las 14 páginas escritas por una sola cara, incluyendo tablas, gráficas y anexos.
3. Si se trata de una revisión de tema debe contener: introducción, resumen, palabras claves, texto, agradecimientos si es el caso, bibliografía, tablas si es el caso, gráficas si es el caso. El comité editorial se reserva el derecho de limitar el número de figuras y tablas.
Si se trata de un trabajo de investigación debe contener introducción, resumen, palabras claves, materiales y métodos, resultados, discusión, agradecimiento si es el caso y bibliografía.
Si se trata de casos clínicos debe constar de un resumen, descripción detallada de los casos y discusión.
4. En la primera página se incluye el título, nombre del autor o autores con los respectivos títulos académicos, el nombre de la institución a la cual pertenece y la dirección geográfica o electrónica para correspondencia.
5. El resumen debe ser corto y no exceder las 150 palabras, debe enunciar el propósito de la revisión o del estudio, descripción de los procedimientos básicos, hallazgos principales y conclusiones.

6. Las ilustraciones, gráficas o dibujos deberán estar en tinta negra o color y las fotografías deben enviarlas en papel o preferiblemente en diapositivas.
7. La bibliografía se enumera de acuerdo al orden de aparición de las citas en el texto y se escriben a doble espacio.
 - a. Revistas: apellidos e iniciales el nombre del autor y sus colaboradores (si son más de cinco puede escribirse, después de los tres primeros, et al o "y col."); título completo del artículo; nombre de la revista abreviado según estilo del index medicus; año de publicación; volumen; páginas inicial y final.
 - b. Libros: apellidos e iniciales de todos los autores; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año, páginas inicial y final.
 - c. Capitulo de libros: apellidos e iniciales de los autores del capitulo; título del capitulo; autores o editores del libro; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.
 - d. Internet: apellidos e iniciales de los autores; título del tema, año y día de búsqueda, página web: <http://www.gastropediatria.edu...etc>.
8. Se recomienda al autor guardar copia de los trabajos enviados, porque la revista ni la compañía Nestlé se hace responsable por pérdida o daño del CD.
9. Las ideas y contenidos son responsabilidad exclusiva de los autores.
10. Para citar la revista se debe hacer con la abreviatura: Temas Pediátr.
11. Correspondencia de la revista: transversal 18 número 96-41, Nestlé Nutrition - Nestlé de Colombia S.A.

Uso de Probióticos en el Síndrome de Intestino Irritable

Wilson Daza¹, Juan Pablo Riveros², Silvana Dadán³.

RESUMEN

El síndrome de intestino irritable (SII) ha ido en franco aumento en la población pediátrica. Los tratamientos implementados no han demostrado gran eficacia; por tanto, existe gran interés en un abordaje "natural" que al tiempo pueda ser seguro y eficaz.

Los probióticos se constituye como una alternativa; sin embargo, la evidencia clínica aún no es contundente respecto a directrices sobre su aplicación. Hacen falta suficientes estudios con un buen diseño metodológico, en población pediátrica y con un interés específico de analizar los beneficios de su uso en el SII. Además, cada probiótico es un ente diferente, con distintos mecanismos de acción e impactos disímiles.

No obstante, es una nueva opción que puede significar un gran avance para el tratamiento y la prevención del SII.

Palabras claves: *síndrome intestino irritable, probióticos*

INTRODUCCIÓN

Actualmente, el uso de probióticos en el tratamiento del

¹Gastroenterólogo y Nutriólogo Pediatra - U.Chile-Birmingham (Inglaterra), Coordinador Unidad de Gastroenterología y Nutrición Clínica pediátrica - Clínica pediátrica PREVIANDES, Director del Postgrado de Gastroenterología Pediátrica U. El Bosque.

²Pediatra Universidad el Bosque, Clinicentro infantil Colsanitas.

³Nutricionista Dietista - U. Buenos Aires, Magister en Nutrición Clínica - INTA, U. Chile, Fellow Nutrición Pediátrica - Birmingham Children's Hospital (Inglaterra), Profesor Asistente Postgrados Pediatría y Gastroenterología pediátrica - U. El Bosque.

Correspondencia: Dr Willson Daza Carreño
dazawilson@unbosque.edu.co

Síndrome de intestino irritable (SII) ha cobrado especial importancia dentro del marco de la medicina convencional, según resultados de estudios experimentales y con algún tipo de evidencia de estudios clínicos (McCarthy 2003;

O Mahony 2005; Whorwell 2006). Los hallazgos in vitro y los estudios en animales han justificado, en gran medida, la implementación de los probióticos en los trastornos funcionales del intestino.

Antes de revisar dichos resultados y las aplicaciones potenciales de los microorganismos, se recordarán de manera sucinta ciertos aspectos de la enfermedad, entre ellos, mecanismos fisiopatológicos y principales características. Lo anterior, para facilitar el entendimiento de cómo y dónde intervendrían los probióticos en el abordaje médico de la misma.

DEFINICIÓN

El síndrome de intestino irritable tiene un curso benigno pero recurrente, se caracteriza por dolor y distensión abdominal asociado a otras manifestaciones como alteraciones en el hábito intestinal, cefalea, fatiga y fibromialgias, con ausencia de alteraciones metabólicas o estructurales que justifiquen dichos síntomas gastrointestinales (Drossman 1999, Thompson 1999). Cada uno de estos síntomas referidos tiene características especiales que se enmarcan en los criterios diagnósticos de la enfermedad "los Roma III", establecidos en el 2006 (Rasquin 2006).

Si bien no significa un problema de salud grave, puede afectar la calidad de vida de los pacientes particularmente, teniendo en cuenta que el problema es episódico y recurrente y además, el paciente cursa con síntomas de intensidad moderada y/o severa.

Los probióticos son bacterias no patógenas que benefician al huésped y juegan un rol en la interacción entre microbiota e intestino, de tal manera que sería un tratamiento seguro que ayudaría a modular los estados del SII (Borowiec 2007).

FISIOPATOLOGÍA

Aunque la base fisiopatológica de esta enfermedad no está plenamente establecida, se han propuesto varios factores implicados tales como

alteraciones en la sensibilidad visceral, trastornos en la motilidad, componentes psicológicos, genéticos e infecciosos, entre otros (Horwitz 2001).

ALTERACIONES EN EL AMBIENTE INTRALUMINAL

El intestino está colonizado desde el mismo momento del nacimiento; inicialmente por microorganismos aerobios y posteriormente por microorganismos anaerobios (especialmente lactobacilos y bifidobacterias). Esta colonización establece la microbiota la cual cumple con diversas funciones dentro del organismo.

Durante muchos años, las investigaciones han informado que la microbiota intestinal está interactuando con el intestino en una relación compleja y dinámica, la cual puede ser responsable para la inducción y progresión de algunos aspectos fisiopatológicos del SII (Borowiec 2007).

Posterior a varias investigaciones, se ha sugerido que el desarrollo de cambios *cualitativos* de la microbiota intestinal podrían hacer parte de la fisiopatología del SSI.

En algunos de esos estudios se ha encontrado una disminución de la población de bifidobacterias; si bien este fenómeno no es constante (Madden 2002, Malinen 2005).

Estos cambios cualitativos de la microbiota pueden ser primarios o secundarios, siendo esta la causa principal y probable de la proliferación de especies productoras de gas y de ácidos grasos de cadena corta, que además, son ávidos para desconjugar ácidos biliares. Lo anterior, se demostró en un estudio donde se compararon pacientes sin restricción dietaria versus aquellos con restricción, los primeros presentaban mayor producción de gas en el colon, principalmente hidrógeno (King 1998).

Recientemente, se ha propuesto que estos pacientes también pueden tener *alteraciones cuantitativas* substanciales en su microbiota, específicamente en el intestino delgado, pudiendo desarrollar cierto sobrecrecimiento bacteriano (Lin 2004).

Además, se ha visto que el sobrecrecimiento bacteriano se vincula con anomalías en la función motora del intestino delgado y su erradicación se traduce en el alivio de los síntomas.

Basados en estos conceptos, a un grupo de pacientes sin sobrecrecimiento bacteriano intestinal de base, se les administró antibióticos no absorbibles tipo rifaximina versus placebo, evaluándose en 3 fases (Sharara 2006). Entre los descubrimientos, se encontró una mejoría de los síntomas generales y de distensión en quienes recibieron rifaximina, junto a una reducción significativa de la excreción de hidrógeno espirado. Se han realizado algunos estudios clínicos para investigar los efectos de la suplementación con probióticos dentro de los cuales el *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Bifidobacterium lactis* están dentro de los mejores caracterizados y estudiados con impacto sobre la salud humana (Salminen 2006). Kajander K y cols (2008) encontraron una disminución del dolor y distensión abdominal, así como también estabilización de la microbiota intestinal al suplementar los pacientes con *Lactobacillus rhamnosus* GG y *Bifidobacterium lactis*.

PROPIEDADES ANTIBACTERIANAS Y ANTIVIRALES

Ciertos probióticos como el *Lactobacillus salivarius* 118 y el *Saccharomyces boulardii* tienen propiedades antibacterianas y antivirales. Las propiedades antibacterianas derivan de la secreción directa de bacteriocinas, de la síntesis de proteasas contra las toxinas bacterianas o bien, de la capacidad de adherirse a las células epiteliales, compitiendo con los patógenos por los mismos sitios de adhesión (excluyéndose así a los patógenos) (Castigliuolo 1999, Cotter 2005). Como corolario de lo anterior, luego de un episodio de gastroenteritis bacteriana confirmada, se ha visto que al implementar probióticos se previene la incidencia de intestino irritable (especialmente en individuos de alto riesgo), en un 5-10% (Spiller 2003).

Además, entre las *cualidades antivirales*, se ha descrito la estimulación de la producción de interferón, observada en ciertos estudios que apoyan la eficacia de los probióticos en la terapia de cuadros de diarrea por rotavirus (Allen 2004).

ACTIVACIÓN INMUNE

El intestino irritable post-infeccioso se correlaciona, aunque sutilmente, con un proceso inflamatorio persistente del epitelio colónico. Asimismo, este proceso se corresponde con un incremento en las células enterocromafines y de los linfocitos intraepiteliales. (Spiller 2000, Dunlop 2003).

En modelos experimentales de animales con cuadros inflamatorios intestinales, varios probióticos como el *Lactobacillus salivarius* 433118, el *Bifidobacterium infantis* 35624 y la mezcla denominada VSL #3, demostraron un potencial antiinflamatorio, suprimiendo la inflamación de la mucosa y restaurando el balance entre las citoquinas proinflamatorias y las antiinflamatorias (Rachmilewitz 2004).

De hecho, en seres humanos al proveer una combinación de probióticos denominado VSL#3 (compuesto por *Streptococcus thermophilus*, especies de Lactobacilos y Bifidobacterias), se activó la secreción de las citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 y se suprimió la secreción de citoquinas proinflamatorias tipo IL-12 en células dendríticas extraídas de sangre periférica (Hart 2004).

En un estudio realizado en mujeres con SII (362 mujeres, 20 a 70 años de edad) a quienes se administró cápsulas con *Bifidobacterium infantis* 35624 en dosis de 1×10^8 , se encontró que la relación IL-10 / IL-12 en células mononucleares de sangre periférica se normalizó, siendo que previamente estaba alterada. Por ende, se concluye que las bifidobacterias podrían actuar como agentes inmunomoduladores (O' Mahony 2005).

DISFUNCIÓN NEUROMUSCULAR ENTÉRICA

En pacientes con intestino irritable se ha detectado un incremento en el número de mastocitos y como consecuencia, la activación probable del sistema inmune a nivel de la mucosa colónica. Más aún, se ha descrito una correlación entre la proximidad de los mastocitos y los elementos neurales con la severidad del dolor (Barbara 2004).

De igual forma, los probióticos parecen influir en la "motilidad". Así es que, en modelos animales con cuadros de intestino irritable postinfeccioso,

Collins y colaboradores han demostrado la capacidad de los probióticos para prevenir y revertir la dismotilidad secundaria a la infección intestinal (Verdu 2004)

Asimismo en teoría, los probióticos podrían inhibir el compromiso de la hipersensibilidad mediada por el sistema inmune, actuando como antipatogénicos, inmunomoduladores y protectores de barrera. De hecho, algunos estudios refieren el efecto de los probióticos a nivel de la hipersensibilidad visceral, con beneficios sobre la respuesta antiinflamatoria y la actividad neuromoduladora (Ait –Belgnaoui 2006).

CARENCIA DE REGULACIÓN EN EL EJE CEREBRO- INTESTINAL

Con el advenimiento de imágenes cerebrales y pruebas para evaluar la función autonómica y la valoración del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, se han explorado varios componentes del eje cerebro – intestinal en los pacientes con intestino irritable.

Varios estudios han revelado una activación cerebral alterada, con respuestas exageradas del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y del sistema nervioso autónomo, en algunos pacientes con intestino irritable. También, se ha observado una “capacidad aparente” de modular el balance de las citoquinas a nivel periférico (Beishuizen 2003).

En modelos experimentales se ha verificado que los probióticos por fuera del sistema gastrointestinal pueden disminuir los procesos inflamatorios a nivel hepático y articular y mitigar las manifestaciones poco comunes del intestino irritable como son las fibromialgias y la fatiga (Li 2003).

Recientemente, Dinan y colaboradores han detectado niveles elevados de IL-6 (pro inflamatoria) a nivel plasmático en 151 pacientes con SII de ambos géneros (edad media de 34.6 +/- 13.1 años), mostrándose una estrecha correlación entre la IL-6, los niveles exagerados adrenocorticotropina (ACTH) y el cortisol, en respuesta al factor liberador de corticotropina (Dinan 2006).

NIVELES DE EVIDENCIA ACTUALES

En el año 2001, Hamilton-Miller revisó la literatura referente a la eficacia de los probióticos en el tratamiento del intestino irritable y concluyó que había escasa evidencia (Hamilton- Millar 2001).

En la actualidad, si bien la evidencia clínica de eficacia está comenzando a emerger, es necesaria una revisión juiciosa haciendo énfasis en la selección adecuada de la cepa, dosis y viabilidad (Quigley 2007). Por lo anterior, el número de estudios relacionados con esta temática sigue siendo insuficiente para evaluar la respuesta clínica del uso de probióticos en el SII. La mayoría de los estudios se han realizado en la población adulta y su ejecución e interpretación ha sido difícil debido al tipo de estudio, la cepa y dosis de los probióticos utilizados. Igualmente, los pacientes incluidos no se han diagnosticado con base en los nuevos criterios de Roma III.

La revisión Cochrane 2008, referida a niños y niñas escolares con intervenciones dietarias para el dolor abdominal recurrente y el SII, concluyó que los dos estudios evaluados con respecto a la suplementación con lactobacilos no tienen suficiente evidencia para el manejo de estos pacientes pediátricos con dolor abdominal recurrente (Huertas-Ceballos 2008).

En el meta-análisis realizado por MCFarland (2008) se concluye que el uso de los probióticos pueden estar asociados con la mejoría de los síntomas del SII, pero se recomiendan más estudios antes de recomendar los probióticos como terapia potencial para el SII.

Niedzielin y colaboradores comentaron la resolución del dolor abdominal en 20 pacientes manejados durante 4 semanas con *Lactobacillus plantarum* 299v en contraste a 11 de 20 pacientes con placebo (Niedzielin 2001). Halpern mostró una significativa reducción de los síntomas al administrar una cápsula con 5×10^9 UFC de *Lactobacillus Acidophilus* (Halpern 1996).

Nobaek y col. usaron *Lactobacillus plantarum* (DSM 9843), describiendo gran mejoría en la distensión abdominal (Nobaek 2000), hallazgos

confirmados por Kim (2003) al utilizar un lote de probióticos denominado VSL#3 y por Kajander K y cols (2008). Además, Wilhem y cols (2008) en la evaluación realizada de 14 estudios publicados, encontró que 4 de ellos demostraron mejoría de la flatulencia en el grupo tratado con probióticos.

Otro estudio liderado por Gawronska y cols., en 112 pacientes pediátricos con dolor abdominal (dispepsia funcional, intestino irritable y dolor abdominal funcional clasificados bajo los criterios de Roma II), evaluó el impacto del *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) administrado durante 4 semanas con una dosis de 3×10^9 UFC, frente a un placebo. Ellos demostraron una disminución en los síntomas y frente al placebo, la diferencia fue significativa (33% vs 5%) (2007).

Guyonnet y col., hicieron un estudio en adultos (18-65 años, clasificados según los criterios de Roma II), donde analizaron la efectividad del *Bifidobacterium animalis* DN-173-010 provisto en una leche fermentada que además tenía *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus*, confrontados con un control. A las 3 semanas luego de la implementación, los pacientes con clínica de intestino irritable y predominio de estreñimiento, lograron disminuir los síntomas de distensión y malestar abdominal.

En otra investigación se ensayó el efecto de dos clases de probióticos sobre la sintomatología del intestino irritable. Se comprobó la superioridad del *Bifidobacterium Infantis* 35624 frente al placebo para cada síntoma cardinal (dolor abdominal, sensación de malestar, distensión abdominal y dificultad para la defecación). El estudio se realizó en 362 mujeres adultas (19 a 69 años de edad), usando cápsulas con dosis de 1×10^8 UFC. Este probiótico tuvo buena tolerancia y no se registraron eventos adversos. Los beneficios se observaron independientemente de algún cambio en la frecuencia o en la forma de las deposiciones (O' Mahony 2005).

Posteriormente, un estudio más extenso (6 semanas), en 360 pacientes con intestino irritable, con el mismo probiótico y dosis similar (1×10^8 UFC), confirmó su gran eficacia comparado con el placebo (mayor al 20%) (Whorwell 2006). Este estudio quizás sea el más importante hasta

la fecha, con clara evidencia del beneficio de los probióticos en el SII; posicionando las bifidobacterias por sobre otros tipos de probióticos (Quigley 2007).

CONCLUSIÓN

Hoy en día falta aún por investigar y esclarecer sobre los probióticos y su aplicación, particularmente en el ámbito pediátrico. A pesar de esto, el futuro parece promisorio.

Si bien la eficacia clínica no es certera y hasta ahora está empezando a surgir, una revisión de los ensayos disponibles hace hincapié en la importancia de la selección de la cepa, la dosis y la viabilidad, tomando como base la fisiopatología de la enfermedad.

Idealmente, estos estudios deberían aplicarse con cepas previamente calificadas en modelos animales y deberían incluir la evaluación de los síntomas y de la calidad de vida, así como la estimación objetiva de los marcadores de activación inmune a nivel intestinal y su función. Igualmente, otro aspecto destacable es que los pacientes que se incluyan en esos estudios deberían clasificarse según los nuevos criterios de Roma III (2006).

Caben destacar, además, los alimentos que contienen probióticos y están disponibles tales como el yogur, las leches fermentadas, las leches adicionadas y las fórmulas infantiles que contienen cepas como el *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* o *acidophilus*, *Bifidobacterias*, *Lactobacillus casei*, *imunitass*, *regeneris*, entre otros; que los hacen más accesibles a la población y que podrían ayudar en la mejoría de la sintomatología y en la evolución de los pacientes con intestino irritable.

BIBLIOGRAFIA

1. Drossman DA. Review article: An integrated approach to the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(suppl 2):3-14.
2. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Mueller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 (suppl 2):II43-II47.
3. Horwitz, B; et al. The irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2001; 344 (24): 1846-50.
4. King T, Elia M, Hunter J. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *The Lancet* 1998 352:1187 – 1189.
5. Rachmilewitz, D; Katakura, K et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology*. 2004; 127(1):365-6.
6. O'Mahony, L; McCarthy, J, et al. Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profile. *Gastroenterology* 2005; 128:541-51.
7. Whorwell, P; Altringer, L, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic Bifidobacterium infantis 35624 in women with IBS. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1581-90.
8. Madden, J; Hunter, J. A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics. *Br J Nutr*. 2002; 88 (Suppl 1):S67-72.
9. Marinen, E; Rinttila, T, et al. Analysis of the fecal microbiota of irritable bowel patients and healthy controls with real- time PCR. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 373-82.
10. Quigley, E; Flourie, B. Probiotics and irritable bowel syndrome: a rationale for their use and an assessment of the evidence to date. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19:166-172.

11. Lin, H. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004; 292 (18):852-8.
12. Spiller, R. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003; 124: 1662-71.
13. Sharara, A; Aoun, E, et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101(2):326-33.
14. Cotter, P; Hill, C et al. Bacteriocins: Developing innate immunity for food. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3:777-88.
15. Castigliuolo, I; et al. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of clostridium difficile toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun* 1999; 67:302-7.
16. Spiller, R. Postinfectious irritable bowel syndrome: *Gastroenterology* 2003;124:1662-71.
17. Allen, S; Okoko, B, et al. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2:CD003048.
18. Spiller, R; Jenkins, D; et al. Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000; 47:804-11.
19. Dunlop, S; Jenkins, D; et al. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 2003; 125:1651-9.
20. Hart, A; Lammers, K; et al. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut* 2004; 53: 1602-9.
21. Barbara, G; Stanghellini, V; et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 693-702.

22. Verdu, E; Bercik, P; et al. Lactobacillus paracasei normalizes muscle hypercontractility in a murine model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology* 2004; 127: 826-37.
23. Ait-Belgnaoui, A; Han, W; et al. Lactobacillus farciminis treatment suppresses stress-induced visceral hypersensitivity: a possible action through interaction with epithelial cells cytoskeleton contraction. *Gut* 2006; 55:1090-4.
24. Beishuizen, A; Thijs, L. Endotoxin and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. *J Endotoxin Res* 2003; 9:3-24.
25. Li, Z; Yang, S; et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003; 37:343-50.
26. Dinan, T; Quigley, E; et al. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker?. *Gastroenterology* 2006; 130:304-11.
27. Hamilton-Miller, J. Probiotics in the management of irritable bowel syndrome: a review of clinical trials. *Microb Ecol Health Dis* 2001; 13:212-6.
28. Niedzielin, K; Kordecki, H; et al. A controlled double-blind, randomized study on the efficacy of Lactobacillus plantarum 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1143-7.
29. Halpern, G; Prindiville, T; et al. Treatment of irritable bowel syndrome with lacteol fort: a randomized, double-blind, cross-over trial. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1579-85.
30. Nobaek S; et al. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1231-8.
31. Kim, H; et al: A randomized controlled trial of a probiotic, VSL3 on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant IBS. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:895-904.

32. Gawronska, A; Dziechciarz, P; et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of Lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25(2):177-84.
33. Rasquin, A; et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/adolescent. *Gastroenterology* 2006; 130 (5):1527-37.
34. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (17): 2650 – 2651.
35. Wilhem SM, Brubaker CM, Varcak EA, Kale-Pradhan PB. Effectiveness of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Pharmacotherapy* 2008; 28 (4): 496-505.
36. Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C, Macarthur C. Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD003019.
37. Quigley EM. Probiotics in irritable bowel syndrome: an immunomodulatory strategy? *J Am Coll Nutr* 2007; 26 (6): 684S-690S.
38. Borowiec AM, Fedorack RN. The role of probiotics in management of irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9 (5): 393-400.
39. Salminen S, Benno Y, de Vos W. Intestinal colonisation, microbiota and future probiotics?. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006; 15(4): 558-562.
40. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilic-Stojanovic M, et al. Multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(8): 48-57.

