

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

**Toma de decisiones clínicas basadas en pruebas:
del artículo al paciente**

En niños con cólico del lactante, los probióticos no parecen disminuir la duración del llanto

Buñuel Álvarez JC¹, Guarch Ibáñez B², Llerena Santa Cruz E²

¹Área Básica de Salud Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona (España).

²Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona (España).

Correspondencia: José Cristóbal Buñuel Álvarez, jcbunuel@gmail.com

Palabras clave en inglés: probiotics; *Lactobacillus*; colic.

Palabras clave en español: probióticos; *Lactobacillus*; cólico.

Fecha de recepción: 3 de febrero de 2011 • **Fecha de aceptación:** 17 de febrero de 2011

Fecha de publicación en Internet: 23 de febrero de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:3.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Buñuel Álvarez JC, Guarch Ibáñez B, Llerena Santa Cruz E. En niños con cólico del lactante, los probióticos no parecen disminuir la duración del llanto. Evid Pediatr. 2011;7:3.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en
<http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2011;7:3>

©2005-11 • ISSN: 1885-7388

En niños con cólico del lactante, los probióticos no parecen disminuir la duración del llanto

Buñuel Álvarez JC¹, Guarch Ibáñez B², Llerena Santa Cruz E²

¹Àrea Bàsica de Salut Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona (España).

²Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona (España).

Correspondencia: José Cristóbal Buñuel Álvarez, jcbunuel@gmail.com

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*), comparado con simeticona o placebo, parece eficaz para disminuir las horas de llanto de los niños con cólico del lactante (CL).

Comentario de los revisores: las limitaciones metodológicas de los estudios revisados no permiten establecer actualmente una recomendación firme para administrar preparados de *L. reuteri* como tratamiento del CL. Se recomienda proporcionar información a los padres sobre el CL con el objeto de tranquilizarlos acerca de su evolución. El consejo adecuado proporcionado por un profesional sanitario es eficaz para disminuir la sintomatología clínica del niño.

Palabras clave: probióticos; *Lactobacillus*; cólico.

In children with infantile colic, probiotics do not seem to reduce the duration of crying

Abstract

Authors' conclusions: *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*), compared to simethicone or placebo, seems effective in reducing the hours of crying in children with infantile colic (IC).

Reviewers' commentary: methodological limitations of the reviewed studies do not allow currently a strong recommendation on giving preparations of *L. reuteri* as a treatment for IC. It is recommended to provide information to parents on the IC in order to reassure them about their evolution. Appropriate advice provided by a health professional is effective in reducing infant clinical symptoms.

Keywords: probiotics; *Lactobacillus*; colic.

ESCENARIO CLÍNICO

Acuden a la consulta de un pediatra de Atención Primaria los padres de un lactante de cuatro semanas de edad. Refieren que desde hace unos diez días el niño presenta por las tardes episodios diarios de llanto inconsolable, de unas cuatro horas de duración. Salvo este hecho, no refieren otros síntomas. El niño es alimentado con lactancia materna exclusiva.

El pediatra explora al niño, sin encontrar ningún hallazgo patológico valorable. Tras la exploración, explica a los padres que puede tratarse de episodios de cólico del lactante (CL). Al escucharlo, la madre refiere que una amiga suya tuvo un hijo con el mismo problema y que su pediatra le prescribió un preparado de *Lactobacillus*. Los padres le preguntan a nuestro colega si este preparado podría ayudar a su hijo. El pediatra les responde que lo consultará y que cuando tenga una respuesta se pondrá en contacto con ellos.

PREGUNTA CLÍNICA

Fecha de formulación: 10 de enero de 2011.

En niños con CL, ¿los probióticos son eficaces para disminuir la intensidad y la duración del llanto?

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Fecha de búsqueda: 15 de enero de 2011.

Se efectuó una búsqueda en TRIP Database (términos de búsqueda: "infant colic", "infantiles colic", "probiotics", "lactobacillus" y en PubMed (utilizando los descriptores "probiotics", "lactobacillus" y "colic"), limitando la búsqueda a metaanálisis y ensayos clínicos aleatorios (ECA). Se recuperaron dos estudios:

- Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics*. 2007; 119:e124-301.
- Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010;126:e526-332.

RESUMEN ESTRUCTURADO DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS

Estudio 1: Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics*. 2007;119(1):e124-301.

Objetivo: determinar si *Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) mejora los síntomas del CL.

Diseño: ensayo clínico aleatorio (ECA) sin enmascaramiento.

Emplazamiento: consulta ambulatoria de un hospital de Turín (Italia). Se obtuvo la muestra entre abril de 2004 y mayo de 2005.

Población de estudio: compuesta por 90 lactantes. Criterios de inclusión: niños de 21-90 días de edad, con peso entre 2500 y 4000 g con síntomas de CL (> 3 horas de llanto, > 3 días a la semana), con inicio de la clínica 6 ± 1 día, previos al reclutamiento. Todos los niños recibían lactancia materna exclusiva. Criterios de exclusión: evidencia clínica de enfermedad crónica o desorden gastrointestinal o si habían recibido antibiótico o probióticos la semana precedente al reclutamiento.

Intervención: los lactantes se asignaron a dos grupos de forma aleatoria: *L. reuteri* (n = 45) o simeticona (n = 45). La dosis de *L. reuteri* era de 10^8 unidades formadoras de colonias, administrado en cinco gotas, 30 minutos después de comer, una vez al día. La simeticona se administró en una dosis de 60 mg/día en 15 gotas, dos veces al día, después de comer. Ambos tratamientos se dieron durante 28 días. Se solicitó a las madres que siguieran una dieta exenta en leche de vaca, y que evitaran sus derivados.

Medición del resultado: la variable principal fue la reducción del tiempo promedio diario del llanto a menos de tres horas/día. Las variables secundarias fueron la determinación del número de respondedores versus no respondedores, entendiendo como respondedor aquel en el que disminuyó en un 50% el tiempo promedio diario de llanto. Los padres registraron en un diario el tiempo promedio de llanto y el número de episodios de CL que aparecieron desde el primer día de reclutamiento. Cada paciente fue examinado por el mismo pediatra los días 1, 7, 14, 21 y 28 de seguimiento.

Resultados principales: de 90 lactantes reclutados, siete fueron excluidos. Las causas fueron: por interrumpir la lactancia materna (dos), por presentar síntomas de reflujo gastroesofágico (dos), por no completar el diario de registro (uno) y por pérdida de varios datos (dos). Completaron el estudio 83 niños (41 del grupo *L. reuteri* y 42 del grupo simeticona). Ninguno presentó efectos adversos debidos al tratamiento.

La mediana de tiempo promedio diario de llanto fue similar para ambos grupos al inicio (grupo *L. reuteri*: 197 minutos/día; grupo simeticona: 197 minutos/día). El día 7 del tratamiento se encontró una disminución significativa en el grupo *L. reuteri* (159 minutos/día; rango: 54-211 minutos/día frente a 177 minutos/día del grupo simeticona; rango 38-241 minutos/día; $p = 0,005$). El día 28 de tratamiento el tiempo promedio diario de llanto en el grupo *L. reuteri* fue de 51 minutos/día (rango 26-105 minutos/día), comparado con 145 minutos/día (rango 70-191 minutos/día) del grupo simeticona. Además, ese día, el 95% de los niños del grupo *L. reuteri* fueron respondedores frente al 7% de los del grupo simeticona.

Conclusión de los autores: *L. reuteri* (comparado con simeticona) mejoró los síntomas de CL en pacientes con lactancia materna exclusiva desde el séptimo día de seguimiento, lo que sugiere que los probióticos podrían tener un rol en su tratamiento.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: no descrita. El preparado de *Lactobacillus* fue suministrado por BioGaia AB.

Estudio 2: Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010;126(3):e526-332.

Objetivo: determinar la eficacia de *L. reuteri* en el tratamiento del CL comparado con placebo y evaluar su relación con la flora intestinal.

Diseño: ECA doble ciego controlado con placebo.

Emplazamiento: consulta ambulatoria de un hospital de Turín (Italia) entre marzo de 2008 y agosto de 2009.

Población de estudio: compuesta por 50 lactantes. Criterios de inclusión: lactantes con CL según los criterios de Wessel modificados (episodios de llanto paroxístico, excesivo e irritabilidad ≥ 3 horas al día, ≥ 3 días a la semana) que presentaran sintomatología clínica la semana previa al reclutamiento. Debían ser recién nacidos a término, con peso adecuado para su edad gestacional, de edad comprendida entre dos y 16 semanas al inicio del estudio y alimentados con lactancia materna exclusiva. Criterios de exclusión: presencia de enfermedad crónica o alteraciones gastrointestinales, consumo de probióticos o antibióticos la semana previa al inicio del estudio y alimentación mediante fórmulas artificiales.

Intervención: los participantes se asignaron aleatoriamente a dos grupos (25 a cada grupo), *L. reuteri* y placebo, que se administraron en forma de cinco gotas al día, 30 minutos antes de la lactancia, por la mañana, durante 21 días. El seguimiento fue realizado por el mismo pediatra el día 7 y 21 del estudio. Las muestras de heces se obtuvieron al inicio del estudio (día 0) y al final (día 21). Se determinó la presencia en heces de *L. reuteri*. La presencia de amonio en heces se estudió mediante test enzimático colorimétrico. Se indicó a las madres que evitaran ingerir leche de vaca durante la realización del estudio. Se realizó un análisis mediante intención de tratar.

Medición del resultado: la variable principal fue la reducción del promedio de llanto < 3 horas al día el día 21 de seguimiento. Los padres recogieron en un diario el tiempo de llanto (minutos), las características de las heces y su frecuencia, y los efectos adversos (estreñimiento, vómitos y reacciones cutáneas). Las variables secundarias fueron: número de respondedores los días 7, 14 y 21 de seguimiento, considerándose respondedor aquel niño que presentó un descenso en la media diaria del tiempo de llanto de más del 50%.

Resultados principales: hubo cuatro pérdidas en el grupo placebo por fiebre (uno), fallo en la realización del diario (dos) y reflujo gastroesofágico (uno). Al inicio no había diferencia en la mediana de tiempo medio de llanto: 370 minutos/día (grupo intervención) versus 300 minutos/día (grupo placebo) ($p = 0,127$). El día 21 de seguimiento, el tiempo medio de llanto fue de 35 minutos/día (rango intercuartílico [RIQ]: 85 minutos) en el grupo de intervención frente a 90 minutos/día (RIQ = 148 minutos) en el grupo placebo ($p = 0,022$). El día 21 el número de lactantes que lloraban > 180 minutos al día en el grupo intervención fue de cuatro, respecto a 12 en el grupo placebo ($p = 0,009$). El número de respondedores en el grupo intervención respecto al grupo placebo fue, el día 21 de seguimiento, de 24 versus 15 ($p = 0,036$).

Conclusión de los autores: *L. reuteri* DSM 17 938 en dosis de 108 UFC al día en lactantes que se alimentan con lactancia materna exclusiva mejora los síntomas del CL, siendo bien tolerado y seguro.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: BioGaia AB.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: el CL es una entidad clínica frecuente. Su prevalencia se ha estimado en un 16% de todos los lactantes³. Aunque no reviste gravedad, la intensidad y duración del llanto resulta preocupante y molesta para muchos padres. Es, además, un motivo de consulta frecuente que consume tiempo y recursos sanitarios. Por este motivo, se han realizado estudios sobre la eficacia de algunas intervenciones (hidrolizados de proteínas de leche de vaca, terapias conductua-

les...), con resultados en general poco concluyentes⁴. Por ello es pertinente la realización de estudios que evalúen la posible utilidad de otras intervenciones, como es el caso de los probióticos.

Validez o rigor científico: los dos ECA analizados están realizados por el mismo grupo investigador. El primer estudio no fue enmascarado¹, al poderse diferenciar claramente las dos intervenciones comparadas (*L. reuteri* y simeticona), hecho que pudo ser fuente de sesgo. El segundo ECA fue doble ciego y controlado con placebo. Sin embargo, no parece que existiera ocultamiento de la secuencia de aleatorización, al ser uno de los firmantes del trabajo el encargado de generar la lista de asignación aleatoria. Pese a que ambos estudios tenían la potencia estadística suficiente para detectar diferencias clínicamente importantes en la variable de resultado principal, su pequeño tamaño de muestra produjo desequilibrios en diversas variables, alguna de las cuales (como la historia familiar de atopía) podrían ser potenciales variables de confusión. Los autores, en el momento de realizar el análisis estadístico, no aplicaron técnicas de análisis multivariante, que hubieran permitido tener en cuenta este potencial efecto confusor. La posible influencia sobre los resultados de la recomendación a las madres de excluir la leche de vaca de su dieta tampoco es analizada. El ECA de 2010² estuvo financiado por la empresa productora del preparado de *L. reuteri*, que además fue la encargada de proporcionar el preparado de este probiótico en el primer ECA¹. Todos los lactantes participantes fueron alimentados con lactancia materna exclusiva, lo que impide la generalización de los resultados a otros niños que reciban lactancia mixta o leche de fórmula de forma exclusiva. Por todo ello, los resultados de estos estudios deben interpretarse con cautela.

Importancia clínica: si se asume que los resultados del estudio de Savino *et al.*² son válidos, sería preciso tratar a cuatro niños con CL con *L. reuteri* (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2 a 21) durante 21 días para conseguir que uno respondiera a la intervención. Existen en la literatura médica algunos estudios realizados en lactantes con CL en los que el alivio del mismo fue una de las variables de resultado secundarias evaluadas. Dupont *et al.*⁵ no encontraron diferencias en cuanto a la duración del llanto en niños con CL que recibieron leche de fórmula suplementada con probióticos. Kukkonen *et al.*⁶ y Sazawal *et al.*⁷, que midieron la incidencia de CL en niños que recibieron suplementos de probióticos, no encontraron diferencias significativas ni clínicamente importantes. Hasta la fecha no se ha realizado ningún análisis de evaluación económica sobre el tratamiento del CL con probióticos ni tampoco estudios que determinen si el tratamiento con probióticos disminuye el número de consultas médicas.

Aplicabilidad en la práctica clínica: con los datos actualmente existentes, es prematuro concluir que las cepas de *L. reuteri* estudiadas son realmente eficaces para aliviar los síntomas del CL. Para poder determinar con mayor precisión su efecto serían necesarios ECA independientes de la industria farmacéutica y que evaluaran, además de la duración del llanto, otras variables clínicamente importantes, como la frecuentación de

los servicios sanitarios. Ante un niño con CL, una vez excluidas otras causas de llanto, es recomendable tranquilizar a los padres informándoles de que el niño se encuentra bien de salud y que el CL es un proceso transitorio que desaparece espontáneamente con la edad. Este tipo de consejo, junto con otros como coger al bebé en brazos, acunarlo o repartir el tiempo de cuidado del bebé con otros miembros de la familia, han mostrado alguna eficacia para aliviar los síntomas del CL⁸.

RESOLUCIÓN DE ESCENARIO

Una vez revisados y evaluados los estudios disponibles, el pediatra pide a los padres que concierten una cita con él en el centro de salud para informarles. Les dice que las pruebas sobre la eficacia de los preparados con probióticos actualmente no son concluyentes y que, por lo tanto, no considera necesario prescribirselos a su hijo. Tranquiliza a los padres explicándoles que el CL es un proceso limitado en el tiempo y que se resuelve espontáneamente. Les aconseja, así mismo, que si es posible, cuando el niño padezca un episodio se turnen para estar con él y cogerlo en brazos o acunarlo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics*. 2007; 119:e124-30.
2. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010;126:e526-33.
3. Saavedra MA, da Costa JS, Garcias G, Horta BL, Tomasi E, Mendonça R. Incidência de cólica no lactente e fatores associados: um estudo de coorte. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79: 115-22.
4. Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, van Eijk JT, van Geldrop WJ, Neven AK. Effectiveness of treatments for infantile colic: systematic review. *BMJ*. 1998;316:1563-9.
5. Dupont C, Rivero M, Grillon C, Belaroussi N, Lalindjian A, Marin V. α -lactoalbumin-enriched and probiotic-supplemented infant formula in infants with colic: growth and gastrointestinal tolerance. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64: 765-7.
6. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Pousa T et al. Long-term safety and impact on infection rates of postnatal probiotic and prebiotic (synbiotic) treatment: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2008;122:8-12.
7. Sazawal S, Dhingra U, Hiremath G, Sarkar A, Dhingra P, Dutta A et al. Prebiotic and probiotic fortified milk in prevention of morbidities among children: community-based, randomized, double-blind, controlled trial. *PLoS One*. 2010;5:e12164.
8. Best Practice. Evidence based information sheets for health professionals [en línea][fecha de publicación: 3-VII-2008] [fecha de acceso: 3-II-2011]. Disponible en: http://es.jbiconnect.org/connect/docs/jbi/pdf/BPSEsp_12_6.pdf