

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Evidentia Praxis

¿Son eficaces los probióticos para tratar el cólico del lactante?

Aparicio Rodrigo M

Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. CS Entrevías. Madrid. España.

Correspondencia: María Aparicio Rodrigo, m.a.rodrigo@telefonica.net

Palabras clave en inglés: probióticos; lactancia, cólico infantil.

Palabras clave en español: probiotic; lactation; infant colic.

Fecha de recepción: 9 de julio de 2018 • **Fecha de aceptación:** 11 de julio de 2018

Fecha de publicación del artículo: 18 de julio de 2018

Evid Pediatr. 2018;14:13.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Aparicio Rodrigo M. ¿Son eficaces los probióticos para tratar el cólico del lactante? Evid Pediatr. 2018;14:13.

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: [artículo está disponible en: http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2018;14:13](http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2018;14:13).

©2005-18 • ISSN: 1885-7388

¿Son eficaces los probióticos para tratar el cólico del lactante?

Aparicio Rodrigo M

Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. CS Entrevías. Madrid. España.

Correspondencia: María Aparicio Rodrigo, m.a.rodrigo@telefonica.net

ESCENARIO CLÍNICO

Acuden a tu consulta unos padres con un lactante de 6 semanas. Están desesperados porque el lactante no para de llorar desde hace 2 semanas. Lloro durante 4 horas al día y al menos 5 días a la semana. Recibe lactancia materna exclusiva. Han probado distintas medidas, incluso eliminar lácteos y frutos secos de la dieta de la madre, pero no han dado resultado. Se trata de un niño a término sano y con un desarrollo ponderoestatural y neurológico normal. No existen antecedentes de alergia ni asma en los padres. No tiene otro síntoma salvo el llanto. Los padres te consultan si hay algún tratamiento eficaz. Te suena haber oído algo sobre los probióticos, pero no tienes seguridad sobre su eficacia en este paciente. Tranquilizas a los padres y les citas en 48 horas tras haber explicado alguna medida más para relajar al bebé.

PREGUNTAS CLÍNICAS (PICO)

¿En lactantes sanos con lactancia materna exclusiva y cólico del lactante el tratamiento con probióticos disminuye el llanto?

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se hizo una búsqueda bibliográfica en PubMed y Embase hasta diciembre de 2017. Se emplearon los términos MeSH: "colic infantil" y "probiotics". Se encontraron 59 referencias de las que se seleccionaron 16 tras la lectura del resumen, descartando los estudios sobre administración profiláctica y las revisiones de autor. De ellas se eligieron, por su calidad metodológica, tres revisiones sistemáticas (RS)¹⁻³ y seis ensayos controlados aleatorizados (ECA)⁴⁻⁹, incluidos en las RS (figura 1 y tablas 1 y 2).

COMENTARIO

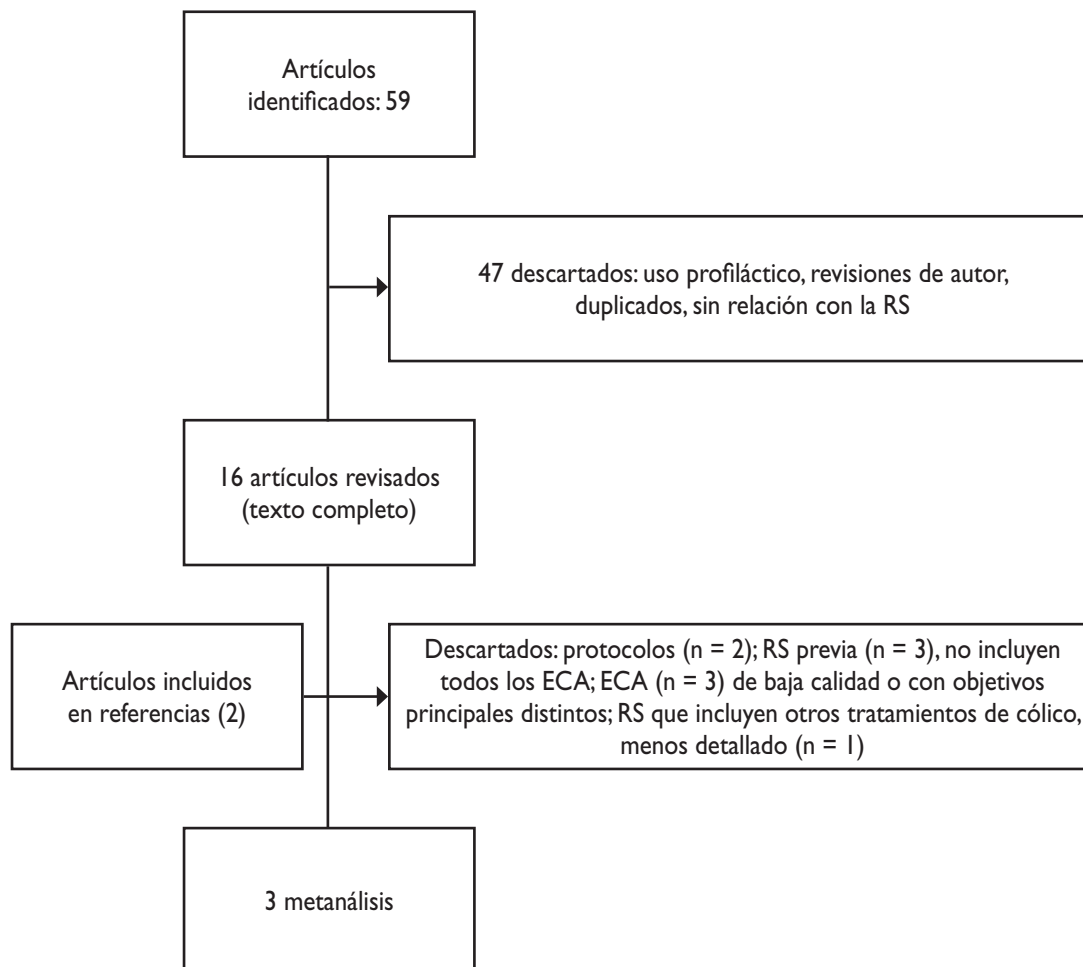
Se seleccionaron tres RS para responder a nuestra pregunta clínica, dos de ellas con metanálisis (MA). Las tres incluyen casi los mismos ECA, descartando alguno individualmente por insuficiente calidad metodológica. En todos se utilizó el *Lactobacillus reuteri* (LR) a dosis de 10⁸ UFC (cinco gotas al

día) durante 21 o 28 días. Los pacientes incluidos fueron niños a término con peso superior a 2500 gramos sin enfermedades crónicas y con el diagnóstico de cólico del lactante según criterios de Wessel modificados o Roma III. Los pacientes recibían lactancia materna exclusiva o predominante salvo en un ECA⁷, que incluye también lactantes con lactancia artificial.

El trabajo de Xu¹ incluye 6 ECA aunque menciona las deficiencias metodológicas de tres de ellos^{5,7,9}. De hecho, dos no están incluidos en las otras dos RS. Realiza un metanálisis de la eficacia del tratamiento, que todos los estudios definen como disminución del llanto más del 50%, los días 7, 14, 21 y 28. En el metanálisis utilizan el modelo de efectos aleatorios debido a la alta heterogeneidad (80-90%) y hacen análisis por intención de tratar. Encuentran una mayor eficacia del tratamiento en el grupo tratado con LR a los 7, 14 y 21 días, pero no a los 28 días (ver tabla 1). Dada la heterogeneidad de los estudios, realizan un análisis de sensibilidad y las diferencias solo se mantienen a los 14 y 21 días. También realizaron un metanálisis del tiempo de llanto diario, convirtiendo los datos a medias. En el metanálisis encontraron diferencias de llanto entre el grupo con LR y control a los 7, 14, 21 y 28 días. Al realizar el análisis de sensibilidad la diferencia solo se mantuvo a los 14 y 21 días. En estos periodos la disminución del llanto mayor del 50% fue el doble en los que tomaron LR. Según los cálculos habría que tratar a dos niños con LR para que uno se beneficiara del tratamiento.

La RS de Bird² incluye 4 ECA de los anteriores más el primero de Savino⁴ y descarta los estudios de Mi⁹ y Roos por baja calidad metodológica. Realizan un metanálisis con los resultados de eficacia del tratamiento al final del estudio (21 días^{5,6,8} y 28 días^{4,7}) con un modelo de efectos aleatorios. Encuentran que es 2,3 veces mayor en el grupo tratado con LR, calculando que habría que tratar a dos niños con LR para que uno se beneficiara. También compararon el tiempo de llanto diario al final del tratamiento (21 o 28 días) en los distintos estudios, sin hacer metanálisis. Transcriben la mediana de llanto en tres estudios^{4,6}, con menor llanto en el grupo LR (ver tabla 1); la mediana de llanto o irritabilidad para el estudio de Chau⁸, que es menor en el grupo LR, y la media de llanto o irritabilidad en el estudio de Sung⁷, en el que los niños del grupo control lloraron una media de 49 minutos menos. El estudio de Xu¹ analizó los resultados en distintos puntos de corte, no solo al

FIGURA 1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA



final del tratamiento, y los desglosa a los 21 y 28 días. Encuentra diferencias en la eficacia del tratamiento entre el grupo intervención (GI) y grupo control (GC) a los 21 días, pero no a los 28 días (incluyendo en este punto solo dos estudios: Szajewska⁶ y Sung⁷).

La última RS es la publicada por Sung en 2018, la novedad es que se trata de un metanálisis con resultados individuales que incluye cuatro ECA, ya analizados en las RS previas (RS de Bird incluye uno más, y la RS de Xu dos más). Para ello reúne a los autores de los estudios previos (Savino, Szajewska, Chau) que son coautores de la publicación. Encuentran un menor tiempo de llanto medio diario a los 7 y 21 días. Si solo se incluía el subgrupo de niños con lactancia materna exclusiva o predominante, la diferencia también fue significativa a los 14 días. El tratamiento con LR se demostró eficaz a los 7, 14 y 21 días, con menor efecto a los 7 días (número necesario a tratar 7,9) y mayor a los 14 y 21 días, en los que se precisaría tratar a cuatro niños para que uno se beneficiara.

Ninguno de los estudios refiere efectos secundarios, salvo uno⁴ que notifica rinitis en el grupo con LR y eccema, fiebre, otalgia y reflujo gastroesofágico en el grupo control.

Merece la pena destacar algunas limitaciones de los estudios. No todos miden el cólico de la misma forma: Sabino^{4,5} y Szajewska⁶ solo incluyen llanto, mientras que Sung⁷ y Chau⁸ incluyen llanto o irritabilidad, aunque se miden las mismas cosas en el GI y GC. Los datos del llanto se recogen en diarios no normalizados en tres estudios^{4,6}, con el consiguiente riesgo de error/subjetividad en el registro, y con un diario normalizado en los otros dos^{7,8}. No se tienen en cuenta otros factores que podrían haber afectado al llanto durante el estudio, como cambio en el comportamiento de los padres, el uso de otras medicaciones⁷ (como medicación antirreflujo⁷, fórmulas con contenido en pre- y probióticos o hipoalérgicas) y el uso por parte de algunas madres de una dieta de exclusión de proteínas lácteas (aunque estos factores de riesgo estaban distribuidos por igual en el GI y GC). La mayoría de los estudios se realizaron en consultas o servicios de urgencia del hospital, y por tanto los resultados serían aplicables a niños con cólico del lactante moderado-grave. La eficacia de los probióticos parece tener relación con la flora intestinal infantil, que es diferente entre los países. Este hecho se considera, en parte, la causa de la falta de respuesta en el estudio de Sung⁷ (Australia), y es un motivo para no poder asegurar la eficacia de los probióticos en otros países diferentes a los de los ECA (Australia, Italia, Polonia y EE. UU.).

Tabla 1. Resumen de las revisiones sistemáticas

Cita Emplazamiento Tipo de estudio	Población de estudio intervención o prueba	Variable principal
Xu 2015 ¹ Emplazamiento: hospitalario principalmente RS con metanálisis Estudios incluidos: Savino 2010 ⁴ , Szajewska 2013 ⁶ , Roos 2013, Sung 2014 ⁷ , Mi 2015 ⁹ , Chau 2015 ⁸	Lactantes a término >2500 g con cólico del lactante (Wessel md, Roma III), no enfermedad crónica ni digestiva, no toma de antibióticos previo ni probióticos 7 días antes Tratamiento con <i>Lactobacillus</i> <i>reuteri</i> (10 ⁸ UFC/5 gotas al día 21-28 d) o placebo	Efectividad del tratamiento* (intención de tratar) (metanálisis; efectos aleatorios): • 1s: RR 2,03 (1,20 a 3,43) ⁺ NNT#:8 (I ² = 4%) • 2s: RR 3,43 ((1,24 a 6,5) ⁺ NNT#:2,1 (I ² = 80,1%) • 3s: RR 2,33 (1,38 a 3,93) ⁺ NNT#:1,9 (I ² = 81,2%) • 4s: RR 1,41 (0,52 a 3,82) (I ² = 94,8%) Tras estudio de sensibilidad: efectividad solo a las 2-3 semanas del tratamiento. Tiempo de llanto: (diferencias de medias ponderadas, en minutos): • 1s: -28,37 (-49,25 a -7,49) ⁺ • 2s: -42,89 (-60,5 a -25,29) ⁺ • 3s: -45,83 (-59,45 a -32,21) ⁺ • 4s: -56,32 (-89,49 a -23,16) ⁺ Tras estudio de sensibilidad: solo diferencias a las dos o tres semanas
Bird 2017 ² Emplazamiento: hospitalario principalmente RS con metanálisis Estudios incluidos: Savino 2007 ⁴ , Savino 2010 ⁵ , Szajewska 2013 ⁶ , Sung 2014 ⁷ , Chau 2015 ⁸	Lactantes a término >2500 g con cólico del lactante (Wessel md, Romall), no enfermedad crónica ni digestiva, no toma de antibióticos previo ni probióticos <7 d antes Tratamiento con <i>Lactobacillus</i> <i>reuteri</i> (10 ⁸ UFC/5 gotas al día 21-28 d) o placebo	Eficacia del tratamiento (>50% reducción llanto) (metanálisis) Modelo efectos aleatorios (I ² 86,1%) RR total: 2,34 (p = 0,0089) NNT#: 2,3 • Savino 2007: 1,3,57 (IC 95: 8 a 53,2) (p <0,001) • Savino 2010 1,35 (IC 95: 1,01 a 1,78) (p = 0,037) • Szajewska 2013 RR 2,6 (IC 95: 1,74 a 3,89) (p = 0,54) • Sung 2014 RR 0,83 (IC 95: 0,55 a 1,22) (p = 0,54) • Chau 2014 RR 3,38 (IC 95: 1,55 a 7,03) (p = 0,0089) Tiempo de llanto al final del estudio (21 o 28 d) (datos individuales de cada estudio): • Mediana de llanto: -99 min ⁴ (p <0,001), -55 min/d ⁵ (p = 0,022), -53 min/d ⁶ (p <0,001) • Mediana llanto o irritabilidad: -42 min/d ⁸ (p <0,045), • Media de llanto o irritabilidad: +49 min/d ⁹ (p = 0,02) EA: ninguno
Sung 2018 ³ Emplazamiento: hospitalario principalmente Australia, EE. UU., Italia, Polonia Metanálisis con datos individuales Estudios incluidos: Savino 2010 ⁵ , Szajewska 2013 ⁶ , Sung ⁷ , Chau ⁸	Lactantes a término >2500 g con cólico del lactante (Wessel md, Romall), no enfermedad crónica ni digestiva, no toma de antibióticos previo ni probióticos <7 d antes Tratamiento con <i>Lactobacillus</i> <i>reuteri</i> (10 ⁸ UFC/5 gotas al día 21-28 d) o placebo	Variable principal (al final del tratamiento) • Eficacia del tratamiento a día 21: RR ^α 1,71 (1,35 a 2,15) NNT: 3,7 • Diferencia de medias de llanto diario respecto a basal entre grupo I/C a los 21 d: -25,4 (IC 95 -47,3 a -3,5) ⁺ Variable secundaria: (a 7 y 14 d) Eficacia del tratamiento: • A los 7 d: RR 2,08 (1,26 a 3,42) NNT: 7,9 • A los 14 d: RR 1,71 (1,35 a 2,15) NNT: 4 Diferencia de medias de llanto diario respecto a basal entre grupo I/C: • A los 7 d: -21,0 (IC 95 -42,0 a -0,05) • A los 14 d: -19,4 (-41,1 a 2,3) Subgrupos: lactancia materna predominante (n = 131) Eficacia del tratamiento: • A los 7 d: RR 3,03 (1,68 a 5,48) NNT 5,4 • A los 14 d: RR 2,27 (1,63 a 3,15) ⁺ NNT 3,1 • A día 21: RR 2,07 (1,60 a 2,68) NNT 2,6 Diferencia de medias de llanto respecto a basal entre grupo I/C: • A los 7 d: -33,7 (IC 95 -53,9 a -13,6) ⁺ • A los 14 d: -28,6 (-50,1 a -7,2) ⁺ • A los 21 d: -46,4 (IC 95 -67,2 a -25,5) ⁺ Subgrupo: lactancia artificial (n = 78): no diferencias

Tratamiento efectivo: se define como la disminución $\geq 50\%$ del tiempo de llanto (minutos).

A: efectos adversos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; GC: grupo control; GI: grupo intervención; I²: índice de heterogeneidad (%); IC 95: intervalo de confianza del 95%; md: modificada, min: minutos; n: tamaño muestral; NNT: número necesario a tratar; RR: riesgo relativo; #: calculado por el autor; s: semanas; α : en el artículo original figura como IR, que son incidencias acumuladas y se corresponde con el RR.

Como conclusión, parece que el LR podría ser beneficioso en el tratamiento del cólico del lactante moderado-grave en niños a término, mayores de 2500 gramos, sin otras enfermedades y alimentados exclusiva o predominantemente con lactancia materna. Dado que el cólico del lactante es un proceso leve y con tendencia a la resolución espontánea, en un primer momento y en los casos con poca sintomatología se debería comenzar con las recomendaciones habituales. Si a pesar de ello persiste, en los casos con sintomatología moderada-grave, estaría indicado probar el tratamiento con LR (10⁸ UFC) una vez al día durante 21 días. Los estudios sugieren que de cada 3-4 niños tratados uno podría beneficiarse, y

dado que se trata de un fármaco de bajo coste y carece de efectos secundarios a corto plazo se trataría de un tratamiento *a priori* coste-eficiente. Parece que el efecto podría iniciarse entre los 7-14 días, probablemente más evidente a los 14 días. Este efecto no se mantiene a los 28 días y por tanto no parece indicado prolongar el tratamiento más de 21 días. La acción de los probióticos es específica para cada cepa y cada enfermedad y no extrapolables los resultados entre ellas, por tanto, el único probiótico indicado en el cólico del lactante sería LR. No existen estudios con otros salvo con *L. ramosus*, con el que no se encuentra eficacia.

Tabla 2. Características generales de los estudios primarios

	Savino 2007 ⁴	Savino 2010 ⁵	Szajewska 2013 ⁶	Sung 2014 ⁷	Chau 2015 ⁸	Mi 2015 ⁹
Alimentación	LMe, madre no PLV	LMe; Madre no PLV	LMpred	LM (41%) + LA (59%)	LMe	LMpred
Control	Dimeticona	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Edad GI/CC	31/31,5	32,5/28,5	34,3/38,1	52,5/48,3	42,1/41,1	29,7/28,6
n/pérdidas (%)	90/7 (8%)	50/4 (8%)	82/2 (2%)	167 (85/82)/40 (24%)	55 (24/28)/3 (5%)	42(21/21)/0 (0%)
Llanto/irritabilidad	+/-	+/-	+/-	+/+	+/+	+/-
Días tratamiento	21	21	21	28	21	21
Puntos corte		7, 14, 21	7, 14, 21, 28	7, 14, 21, 28	7, 14, 21	7, 14, 21, 28
Diario Validado	No	No	No	Sí	Sí	
Localización	H	H	AP	H (76%)	¿?	H

AP: Atención Primaria; H: hospital; LMe: lactancia materna exclusiva; LMPpred: lactancia materna predominante; LA: lactancia artificial; PLV: proteína de leche de vaca; Val: validado.

RESOLUCIÓN DEL ESCENARIO CLÍNICO

Los padres vuelven a las 48 horas refiriendo que el bebé sigue igual. Le explicas que en el caso de su hijo podría ser eficaz el tratamiento con LR, con el que se ha encontrado respuesta en uno de cada cuatro niños tratados. Le tendrían que dar cinco gotas al día durante 3 semanas y comenzarían a notar los efectos entre los 7-14 días. En cualquier caso, no deben olvidar que se trata de un problema benigno, que cede a los 3 meses y deben seguir las medidas higiénicas explicadas en consultas previas. En los estudios realizados la medicación parece segura.

BIBLIOGRAFÍA

- Xu M, Wang J, Wang N, Sun F, Wang L, Liu XH. The efficacy and safety of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for infantile colic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2015;10:e0141445.
- Bird AS, Gregory PJ, Jalloh MA, Cochrane ZR, Hein DJ. Probiotics for the treatment of infantile colic: a systematic review. *J Pharm Pract*. 2017;366-74.
- Sung V, D'Amico F, Cabana MD, Chau K, Koren G, Savino F, et al. *Lactobacillus reuteri* to treat infant colic: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141:e20171811.
- 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.
- Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese Roggero R, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010;126:e526-e533.
- Szajewska H, Gyrzduk E, Horvath A. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr*. 2013;162:257-62.
- Sung V, Hiscock H, Tang ML, Mensah FK, Nation ML, Satzke C, et al. Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. *BMJ*. 2014;348:g2107.
- Chau K, Lau E, Greenberg S, Jacobson S, Yazdani-Brojeni P, Verma N, et al. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *J Pediatr*. 2015;166:74-8.
- Mi GL, Zhao L, Qiao DD, Kang WQ, Tang MQ, Xu JK. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2015;107:1547-53.