



**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

**E. U. de Enfermería y Fisioterapia**

**Grado en Enfermería**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

Revisión bibliográfica

**Probióticos en el tratamiento del cólico  
del lactante**

**Andrea Rouco Gil**

**Tutor: María Dolores Pérez Oliva**

**Salamanca, Mayo de 2019**

## ÍNDICE:

|   |    |
|---|----|
| 1) Introducción .....                                   | 4  |
| 2) Objetivos .....                                      | 5  |
| 3) Estrategia de búsqueda y selección de estudios ..... | 6  |
| 4) Síntesis y análisis de los resultados .....          | 7  |
| 5) Discusión .....                                      | 20 |
| 6) Conclusión.....                                      | 22 |
| 7) Bibliografía .....                                   | 24 |

## LISTADO DE ABREVIATURAS

- CL: Cólico del lactante.
- LR: *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.
- PMC: Pubmed Central.
- UFC: Unidades formadoras de colonias.
- UI: Unidades internacionales.
- USAL: Universidad de Salamanca.

## RESUMEN

El cólico del lactante es una afección benigna y autorresolutiva cuya aparición provoca una gran ansiedad en los padres y cuidadores. Puesto que su etiología es por el momento desconocida, no existe una opción de tratamiento clara. En los últimos años se han llevado a cabo estudios acerca de la utilización de probióticos como tratamiento del cólico del lactante, los cuales han obtenido resultados esperanzadores. Debido al gran papel que juega la enfermería en la detección de los síntomas del cólico del lactante y en la identificación de los bebés candidatos a tratamiento, en el presente trabajo se realiza una revisión de la bibliografía escrita sobre el tema para esclarecer si la probioticoterapia es o no efectiva en el manejo del cólico del lactante. Tras dicha revisión se concluye que el probiótico *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 –el más utilizado en las investigaciones– puede ser efectivo en el tratamiento del cólico del lactante en los niños alimentados exclusiva o predominantemente con lactancia materna. Son necesarios más estudios que determinen la efectividad de probióticos diferentes de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 y la eficacia de este en el tratamiento del cólico del lactante en los niños alimentados con fórmula de alimentación artificial.

**PALABRAS CLAVE:** Cólico del lactante, *Lactobacillus reuteri*, lactante, llanto excesivo, probióticos, probioticoterapia.

## 1. Introducción

El cólico del lactante (CL) se ha definido según los criterios de Wessel como la aparición de episodios de llanto inconsolable sin motivo aparente durante más de tres horas al día, más de tres días a la semana durante más de tres semanas.<sup>1</sup> Posteriormente los criterios de Wessel han sido modificados y en la actualidad el criterio diagnóstico del CL consiste en la aparición de agitación o llanto inconsolable que comienza y cesa sin causa evidente durante tres horas o más del día, más de tres días a la semana durante al menos una semana, sin problemas de crecimiento asociados.<sup>2</sup>

El CL es una afección frecuente entre los lactantes, cuya prevalencia se estima en el 20 % de los bebés desde el nacimiento a los cuatro meses.<sup>3</sup> Aunque se considera una condición benigna y autorresolutiva, es uno de los motivos más comunes de consulta al pediatra durante los primeros meses de vida, y también de abandono precoz de la lactancia materna.<sup>4</sup> Su aparición se convierte en una fuente de preocupación tanto para los padres y cuidadores como para el personal sanitario. Algunos autores han relacionado el CL con depresión maternal, ansiedad o una percepción deficiente de la dinámica familiar entre los padres; además también se relaciona con enfermedades en la edad adulta, tales como la migraña o el síndrome del intestino irritable, y es un factor de riesgo para el desarrollo de futuros problemas psicológicos.<sup>5,6</sup> El CL también ocasiona pérdidas económicas para la familia y la sociedad (ausencias laborales de los padres, consultas al pediatra, etc).<sup>4</sup>

Actualmente, y pese a décadas de investigación, la causa del CL sigue siendo desconocida. No obstante, en los últimos años se tiende a considerar que el origen puede ser multifactorial.<sup>7,8</sup> Existen teorías psicosociales que barajan una mala relación entre el lactante y sus progenitores o un mal temperamento del bebé como posibles causas del cólico.<sup>8</sup> Sin embargo, otros autores han realizado hallazgos que podrían desmentir dichas teorías. Se han encontrado diferencias en la flora intestinal de los niños con cólicos respecto a aquellos niños que no los sufren, que consisten en el aumento de la calprotectina (marcador de inflamación intestinal) y la disminución de los lactobacilos y bifidobacterias en las heces de los lactantes con CL. Estos cambios en la microbiota, que ocasionarían inflamación y aumento de gas intestinal,<sup>9</sup> junto con la aparición de espasmos en las fibras musculares intestinales propiciadas por la inmadurez del sistema digestivo de los lactantes,<sup>10</sup> podrían dar lugar a la

instauración del cólico, aunque el mecanismo concreto todavía no está claro. Por otra parte, se valora el papel que podrían jugar otros factores en la etiología del CL, tales como la intolerancia a la lactosa o la alergia a las proteínas de la leche de vaca, vehiculizadas a través de la leche materna.<sup>5, 7, 8, 10</sup>

Como consecuencia del desconocimiento de las causas y mecanismo patogénico exacto del CL, no se ha podido establecer una opción de tratamiento inequívoca, y las opiniones acerca de la efectividad de las diferentes medidas propuestas difieren, dando pie a una heterogeneidad de criterio entre los pediatras.

Tradicionalmente el tratamiento ha consistido en la prescripción de fármacos (como la simeticona o inhibidores de la bomba de protones), la recomendación de procedimientos para tranquilizar al bebé (como paseos en coche, mayor contacto físico con los padres... ) y cambios en la dieta materna (eliminación de lácteos); aunque ninguna de estas medidas ha demostrado ser realmente válida.<sup>11</sup> En los últimos tiempos se han publicado estudios que tratan de probar la eficacia de los probióticos en el tratamiento del CL y aunque los resultados parecen esperanzadores no existe un criterio uniforme sobre su validez.<sup>8</sup>

El hallazgo de un tratamiento efectivo para el CL mitigaría el malestar en los lactantes que lo padecen, reduciría la tasa de abandono precoz de la lactancia materna, aliviaría la ansiedad que esta afección provoca en los padres, haciendo la experiencia de paternidad más agradable, y supondría un ahorro desde el punto de vista familiar y social.<sup>7, 8, 11</sup>

## **2. Objetivos**

Debido a la alta prevalencia del CL entre la población, teniendo en cuenta la importancia que tienen los profesionales de enfermería pediátrica en su detección, identificación de los sujetos candidatos a tratamiento y manejo, y puesto que existe cierta controversia en cuanto a la recomendación y efectividad de la probioticoterapia en el cólico, se ha fijado el objetivo principal de este trabajo en:

### **1. La valoración de la eficacia de la probioticoterapia como tratamiento y prevención del cólico del lactante.**

Como objetivos secundarios se proponen:

- 2. La valoración de la seguridad del uso de probióticos en lactantes.**
- 3. La determinación del papel que juega el tipo de alimentación en la efectividad de los probióticos.**

Para ello se pretende realizar una búsqueda, análisis y síntesis de la información bibliográfica que permita valorar la utilidad de los probióticos en la mejoría clínica de los lactantes afectados por CL.

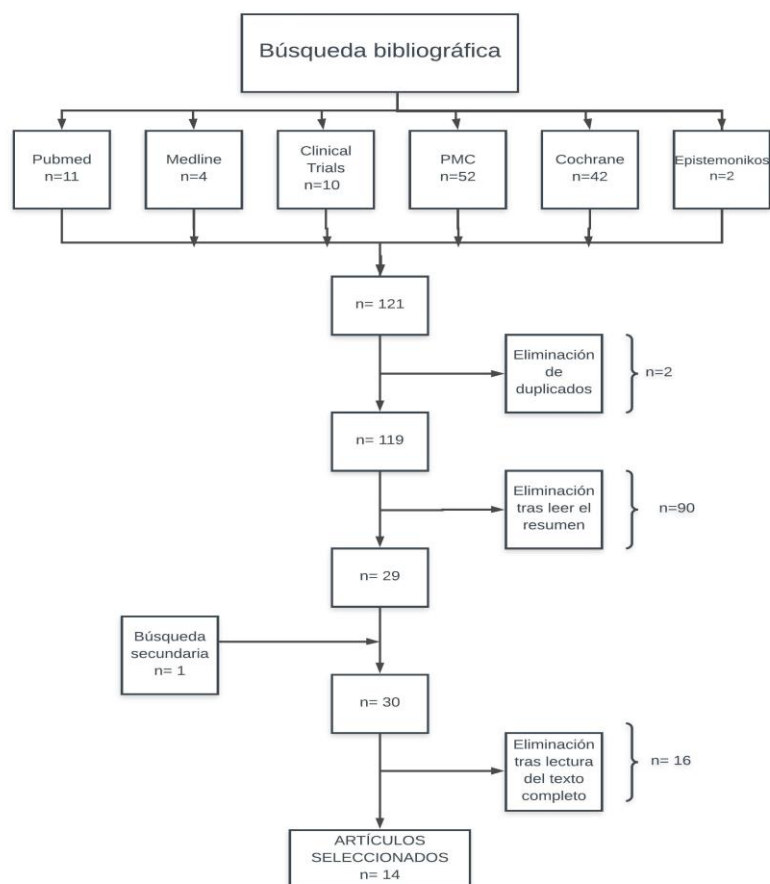
### **3. Estrategia de búsqueda y selección de estudios**

Se ha realizado una revisión bibliográfica acerca del CL y su tratamiento a base de probióticos. Para ello se ha buscado información en diferentes bases de datos como Pubmed, PMC, Epistemonikos, Cochrane Library y Medline durante el mes de Febrero de 2019. También se ha utilizado el registro de ensayos clínicos “ClinicalTrials.gov”, administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Para realizar la búsqueda se utilizaron fundamentalmente términos en inglés, que fueron: *excessive crying, infantile colic, treatment, probiotics y Lactobacillus reuteri*; aunque también se buscaron sus equivalentes en castellano: *llanto excesivo, cólico, lactante, tratamiento, probióticos y Lactobacillus reuteri*.

Los criterios de inclusión de los artículos fueron:

- Publicaciones basadas en ensayos clínicos con 30 o más pacientes.
- Fecha de publicación en los últimos 10 años (aunque por su relevancia se ha necesitado incluir un artículo que data del año 2007).
- Idioma castellano o inglés.
- Texto completo disponible (labor facilitada gracias a los recursos suscritos por la USAL).

Al realizar la búsqueda inicial se obtuvieron 121 artículos, de los cuales se seleccionaron 29 tras la lectura del resumen y eliminación de duplicidades. Después de valorar el interés de su inclusión mediante la lectura del texto completo se obtuvieron 13 artículos. Más adelante, se reparó en la importancia de la inclusión de un artículo escrito en el año 2007. Finalmente fueron 14 los artículos incluidos en la revisión.



**Figura 1.** Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos.

#### 4. Síntesis y análisis de los resultados.

A continuación se muestra una tabla resumen (*tabla 1*) en la que se comparan las características principales de la totalidad de los estudios incluidos en la presente revisión:

| <b>Autoría (año)</b>                    | <b>Diseño del estudio</b>            | <b>Actuación</b>                              | <b>Alimentación del bebé</b> | <b>Edad (semanas)</b> | <b>Nº de muestra</b> | <b>Efectividad de la intervención</b> |
|---|--------------------------------------|---|------------------------------|-----------------------|----------------------|---------------------------------------|
| <b>Baldassarre <i>et al.</i> (2018)</b> | Doble ciego, aleatorio, prospectivo. | <b>Cóctel de probióticos frente a placebo</b> | Lactancia materna exclusiva. | < 6                   | 53                   | <b>Efectivo</b>                       |

|                                 |                                      |  |  |        |     |                    |
|---------------------------------|--------------------------------------|--|--|--------|-----|--------------------|
| <b>Chau et al. (2015)</b>       | Doble ciego, aleatorio, prospectivo. | <b><i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 frente a placebo</b>   | Lactancia materna exclusiva.                         | < 24   | 52  | <b>Efectivo</b>    |
| <b>Dupont et al. (2010)</b>     | Doble ciego, aleatorio, prospectivo. | <b>Fórmula enriquecida con probióticos frente a fórmula control</b>                                      | Alimentación con fórmula.                            | 3- 12  | 50  | <b>No efectivo</b> |
| <b>Gerasi-mov et al. (2018)</b> | Abierto, aleatorio, prospectivo.     | <b><i>Lactobacillus rhamnosus</i> + <i>Lactobacillus reuteri</i> + Vitamina D3 frente a vitamina D3.</b> | Lactancia materna exclusiva.                         | 4 - 12 | 168 | <b>Efectivo</b>    |
| <b>Indrio et al. (2014)</b>     | Doble ciego, aleatorio, prospectivo. | <b>Uso profiláctico de <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 frente a placebo</b>                       | Sin distinción en cuanto a la forma de alimentación. | < 1    | 468 | <b>Efectivo</b>    |
| <b>Kianifar et al. (2014)</b>   | Doble ciego, aleatorio, prospectivo. | <b><i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 frente a placebo</b>   | Lactancia materna exclusiva o predominante.          | < 20   | 80  | <b>Efectivo</b>    |



|                                  |                                       |   |  |        |     |                    |
|----------------------------------|---------------------------------------|---|--|--------|-----|--------------------|
| <b>Martine-lli et al. (2017)</b> | Abierto, aleatorio, prospectivo.      | <b>Cóctel de probióticos frente a <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 y frente a simeticona.</b> | Sin distinción en cuanto a la forma de alimentación.   | 2 - 20 | 176 | <b>Efectivo</b>    |
| <b>Pärty et al. (2015)</b>       | Doble ciego, aleatorio, prospectivo.  | <b><i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG frente a placebo</b>   | Lactancia materna o alimentación con fórmula de caseína extensamente hidrolizada<br><br>Madres con dieta libre de lácteos. | < 6    | 30  | <b>No efectivo</b> |
| <b>Savino et al. (2007)</b>      | Abierto, aleatorio, prospectivo.      | <b><i>Lactobacillus Reuteri</i> DSM 17938 frente a simeticona</b>                                   | Lactancia materna exclusiva.<br><br>Madres con dieta libre de lácteos.   | 3- 12  | 83  | <b>Efectivo</b>    |
| <b>Savino et al. (2010)</b>      | Doble ciego, aleatorio, prospectivo.  | <b><i>Lactobacillus Reuteri</i> DSM 17938 frente a placebo</b>                                      | Lactancia materna exclusiva.   | 2 - 16 | 46  | <b>Efectivo</b>    |
| <b>Savino et al. (2015)</b>      | Simple ciego, aleatorio, prospectivo. | <b><i>Lactobacillus Reuteri</i> DSM 17938 + Vitamina D3 frente a vitamina D3.</b>                   | Sin distinción en cuanto a la forma de alimentación.   | < 2    | 113 | <b>Efectivo</b>    |

|                                |                                      |  |  |      |     |                    |
|--------------------------------|--------------------------------------|--|--|------|-----|--------------------|
| <b>Savino et al. (2018)</b>    | Doble ciego, aleatorio, prospectivo  | <b><i>Lactobacillus reuteri DSM 17938</i> frente a placebo</b> | Lactancia materna exclusiva o predominante.          | < 12 | 60  | <b>Efectivo</b>    |
| <b>Sung et al. (2014)</b>      | Doble ciego, aleatorio, prospectivo. | <b><i>Lactobacillus reuteri DSM 17938</i> frente a placebo</b> | Sin distinción en cuanto a la forma de alimentación. | < 12 | 127 | <b>No efectivo</b> |
| <b>Szajewska et al. (2013)</b> | Doble ciego, aleatorio, prospectivo  | <b><i>Lactobacillus Reuteri DSM 17938</i> frente a placebo</b> | Lactancia materna exclusiva o predominante.          | < 20 | 80  | <b>Efectivo</b>    |

**Tabla 1.** Tabla resumen de los estudios incluidos.

A continuación se procede a dividir los artículos atendiendo al tipo de intervención que se lleva a cabo, con el fin de analizar la efectividad de cada actuación y producto por separado.

➤ **Uso profiláctico de *Lactobacillus reuteri DSM 17938*:**

Dos de los 14 estudios incluidos en esta revisión utilizaron *Lactobacillus reuteri DSM 17938* de manera preventiva ante la aparición del CL en bebés sanos. A continuación se exponen sus características principales (*tabla 2*):

| Autor (Año)                  | Producto   | Edad y tipo de alimentación                       | Nº  | Administración y duración.   | Parámetros medidos   |
|------------------------------|--|---|-----|------------------------------|--|
| <b>Indrio et al., (2014)</b> | <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938                         | < 1 semana  | 238 | 1 vez al día durante 3 meses | Reducción del tiempo de llanto.                              |
|                              | Placebo  | Sin diferencias en cuanto a tipo de alimentación  | 230 |                              | Disminución de regurgitaciones.                              |
| <b>Savino et al. (2015)</b>  | <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 + 400 UI de vitamina D3 | < 10 días   | 51  | 1 vez al día durante 3 meses | Disminución de llamadas y visitas al pediatra.               |
|                              | 400 UI de vitamina D3  | Sin diferencias en cuanto a tipo de alimentación. | 54  |                              | Abandono de la lactancia materna.                            |
|                              |  |   |     |                              | Disminución del uso de simeticona y/o bromuro de cimetropio. |

**Tabla 2:** Descripción de la investigaciones centradas en la prevención del CL.

Los resultados de la investigación llevada a cabo por **Indrio et al.** (2014) <sup>5</sup> señalan que a los 30 días del comienzo de la investigación ya era apreciable una reducción en el tiempo de llanto inconsolable (46 minutos de llanto diario en el grupo de LR frente a 96 minutos en el grupo del placebo;  $P < .01$ ) y un aumento del número de evacuaciones intestinales en los niños tratados con LR frente a aquellos tratados con el placebo (4,01 frente a 2,8;  $P < .01$ ). A los tres meses de estudio, no sólo se diferenciaron estas dos mediciones (tiempo de llanto inconsolable: 37,7 minutos en el grupo de probióticos frente a 70,9 minutos diarios en el grupo del placebo;  $P < .01$  y 4,2 evacuaciones intestinales en el grupo de probióticos frente a 3,6 en el del placebo;  $P < .01$ ), sino que también hubo una disminución de la frecuencia de las regurgitaciones, visitas al pediatra, pérdida de días de trabajo parental, cambio de

dieta o uso de fármacos y productos para el alivio de los síntomas del cólico en dicho grupo.

En el estudio de **Savino et al.** (2015) <sup>12</sup> los resultados revelan que tanto la tasa de abandono de la lactancia materna como el uso de calmantes y el número de llamadas o visitas al pediatra fueron significativamente menores en el grupo tratado con *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 y vitamina D3 que en el grupo tratado exclusivamente con la vitamina D3.

➤ **Efectividad de *Lactobacillus reuteri* en el tratamiento del CL.**

Seis de los 14 estudios, utilizaron *Lactobacillus reuteri* como **tratamiento** del CL en niños diagnosticados del mismo. A continuación se exponen las características principales de dichas investigaciones (*tabla 3*):

| Autor (año)                 | Producto                               | Edad y tipo de alimentación                  | Nº | Administración y duración.                   | Parámetros medidos   |
|-----------------------------|--|--|----|--|--|
| <b>Savino et al. (2007)</b> | <i>Lactobacillus reuteri</i> 55730     | 3-12 semanas<br>Lactancia materna exclusiva. | 41 | 5 gotas al día durante 28 días.              | Reducción del tiempo de llanto.  |
|                             | Simeticona                             | Madres con dieta de eliminación de lácteos.  | 42 | 15 gotas, dos veces al día, durante 28 días. | Número de bebés con respuesta al tratamiento.  |
| <b>Savino et al. (2010)</b> | <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 | 2- 16 semanas.                               | 25 | 5 gotas al día durante 21 días.              | Reducción del tiempo de llanto.  |
|                             | Placebo                                | Lactancia materna exclusiva.                 | 21 |  | Número de bebés con respuesta al tratamiento.<br><br>Composición microbiótica fecal. |

|                                |  |   |    |                                 |   |
|--------------------------------|--|---|----|---------------------------------|---|
| <b>Savino et al. (2018)</b>    | <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 | < 12 semanas.<br>Lactancia materna exclusiva o predominante.    | 32 | 5 gotas al día durante 30 días. | Reducción del tiempo de llanto.<br><br>Composición microbiótica fecal.  |
|                                | Placebo                                |   | 28 |                                 |   |
| <b>Szajewska et al. (2013)</b> | <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 | < 40 semanas.<br>Lactancia materna exclusiva o predominante.    | 40 | 5 gotas al día durante 21 días. | Reducción del tiempo de llanto.<br><br>Número de bebés con respuesta al tratamiento.  |
|                                | Placebo                                |   | 40 |                                 |   |
| <b>Sung et al. (2014)</b>      | <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 | < 12 semanas<br>Sin distinción en cuanto a tipo de alimentación | 67 | 5 gotas al día durante 30 días. | Reducción del tiempo de llanto.<br><br>Composición microbiótica fecal.<br><br>Tiempo de sueño.<br><br>Salud mental materna. |
|                                | Placebo                                |   | 60 |                                 |   |
| <b>Chau et al. (2015)</b>      | <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938 | < 24 semanas  | 28 | 5 gotas al día durante 21 días. | Reducción del tiempo de llanto.   |
|                                | Placebo                                | Lactancia materna exclusiva.                                    | 27 |                                 | Número de bebés con respuesta al tratamiento.   |

**Tabla 3:** Características de las investigaciones centradas en el tratamiento de CL con *Lactobacillus reuteri*.

Los resultados del estudio llevado a cabo por **Savino et al. (2007)** <sup>13</sup> (uno de los primeros en utilizar probióticos frente al CL) afirman que a los 28 días de intervención hubo una diferencia de 94 minutos menos de llanto al día en los bebés tratados con el *Lactobacillus reuteri* 55730 frente a los tratados con simeticona. Además, el 95% de los lactantes en el grupo del probiótico respondieron al tratamiento, mientras que en el grupo de la simeticona sólo respondieron el 3%.

**Savino et al.** realizaron una nueva investigación en **2010** <sup>7</sup>, sustituyendo la cepa de *Lactobacillus reuteri* 55730 por *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 y comparándolo esta vez frente a placebo. Los resultados revelaron que el tiempo de llanto se redujo en mayor medida en el grupo de los lactantes tratados con el probiótico frente a los que se les administró el placebo (35 frente a 90 minutos diarios respectivamente;  $P < .022$ ) y que hubo un mayor número de pacientes con respuesta (20 frente a 8;  $P = .006$ , a los 7 días de estudio), (24 frente a 13;  $P = .007$ , a los 14 días de estudio) y (24 frente a 15;  $P = .036$ , a los 21 días de estudio) en el grupo de los lactantes tratados con el probiótico frente a los que se les administró el placebo. En cuanto a la flora intestinal, el estudio reveló que aumentaron los niveles de *Escherichia Coli*, lactobacilos y bifidobacterias fecales en los niños pertenecientes al grupo del probiótico.

En **2018**, **Savino et al.** <sup>14</sup> llevaron a cabo otro estudio comparando LR con placebo. Los resultados confirmaron los de los estudios anteriores. Aquellos niños tratados con LR presentaron una reducción en el tiempo de llanto diario en minutos mayor que la de los niños tratados con placebo: ( $118.32 \pm 21.12$  frente a  $226.31 \pm 19.77$  a los 14 días de intervención;  $P = .026$ ), ( $95.11 \pm 16.34$  frente a  $187.68 \pm 31.88$  a los 21 días de intervención;  $P = .009$ ) y ( $74.67 \pm 25.04$  frente a  $147.85 \pm 37.99$  a los 30 días de intervención;  $P = .001$ ) respectivamente. También se observó un aumento en los lactobacilos y una disminución de la calprotectina en el contenido fecal de los bebés tratados con probióticos.

En el ensayo de **Szajewska et al. (2013)** <sup>15</sup> se observó que los niños tratados con *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 presentaron mejores resultados en los parámetros medidos, que se expresaron como: mayor número de bebés con respuesta al tratamiento (6 frente a 0 en el día 7;  $P = .026$ ), (30 frente a 7, en el día 14;  $P < .001$ ), (39 frente a 15, en el día 21;  $P < .001$ ) y (40 frente a 25, en el día 28;  $P < .001$ ) en el grupo de LR y en el de placebo respectivamente; y mayor reducción de los minutos

de duración del llanto diario (105 frente a 150, en el día 14;  $P < .0001$ ), (75 frente a 128, en el día 21;  $P < .0001$ ) y (52 frente a 120, en el día 28;  $P < .0001$ ) en el grupo de probióticos frente al del placebo.

En la investigación llevada a cabo por **Chau et al. (2015)**<sup>16</sup> el tiempo de llanto inconsolable diario fue significativamente menor en el grupo tratado con LR frente al placebo, (90 minutos frente a 120, en el día 7;  $P = 0.32$ ), (75 minutos frente a 103, en el día 14;  $P = .018$ ) y (60 frente a 102 en el día 21;  $P = .045$ ); el número de bebés con respuesta al tratamiento, (4 frente a 1, en el día 7;  $P = .375$ ), (11 frente a 3, en el día 14;  $P = .057$ ) y (17 frente a 6, en el día 21;  $P = .035$ ), fue mayor en el grupo que recibió LR que en el grupo que recibió el placebo.

El único estudio que contradijo a los anteriores fue el de **Sung et al. (2014)**<sup>11</sup>, cuyos resultados no encajaban con la hipótesis inicial planteada por los autores (basada en los estudios que utilizaron LR con buenos resultados, llevados a cabo por Savino y Szajewska). La duración del llanto inconsolable fue similar en ambos grupos (LR y placebo), e incluso, fue superior en aquellos niños alimentados con fórmula de alimentación artificial que estuvieron recibiendo el probiótico. Además, los niños que recibieron *Lactobacillus reuteri DSM 17938* durmieron 47 minutos menos de media que los niños que recibieron el placebo. No hubo variación en la composición microbiótica fecal de ambos grupos. Los autores manifiestan que el uso de LR en el tratamiento del CL no es efectivo según lo probado en su estudio y plantean varios factores como posibles responsables de este hecho. Entre ellos se encuentran:

- El tamaño de la muestra (superior a la del resto de estudios),
- La utilización de un diario validado para el registro de los episodios de llanto del bebé (a diferencia de los estudios previos, lo que podría mejorar la exactitud de las mediciones).
- La posible diferencia entre la flora intestinal de los niños australianos con respecto a los italianos o polacos (nacionalidad de los niños incluidos en los estudios de base).
- La inclusión de algunos niños en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones en el estudio.

Dichos autores recomiendan cautela a la hora de administrar LR como tratamiento del CL, especialmente en niños alimentados con fórmula de alimentación artificial.

➤ **Otros probióticos en el tratamiento del CL:**

**Pärty et al. (2015)** <sup>17</sup> comprobaron la efectividad de un probiótico diferente de LR en su estudio, en concreto de *Lactobacillus rhamnosus GG*. Llevando a cabo una investigación con las siguientes características (*tabla 4*):

| Autor                      | Producto                            | Edad y tipo de alimentación   | N <sup>a</sup> | Administración y duración   | Parámetros medidos               |
|----------------------------|-------------------------------------|---|----------------|-----------------------------|----------------------------------|
| <b>Pärty et al. (2015)</b> | <i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> . | < 6 semanas.<br><br>Lactancia materna (madres con dieta libre de lácteos), lactancia artificial (fórmula de caseína extensamente hidrolizada) | 15             | Diariamente durante 28 días | Reducción del tiempo del llanto. |
|                            | Placebo                             |   | 15             |                             | Composición microbiótica fecal.  |

**Tabla 4:** Características de la investigación que usó *L. rhamnosus*.

Los resultados de esta investigación concluyeron que no hubo diferencias en el tiempo de llanto, en el número de bebés respondedores o en la composición microbiótica fecal entre ambos grupos. Por lo tanto se afirma que la utilización de *Lactobacillus rhamnosus GG* no es efectiva en el tratamiento del CL.

➤ **Cóctel de probióticos en el tratamiento del CL:**

Varios ensayos han testado la eficacia de la mezcla de varios probióticos o su combinación con hierbas medicinales en la mejora de los síntomas del CL. Las características de estas investigaciones se exponen a continuación (*tabla 5*):



| Autor                            | Producto  | Edad y tipo de alimentación                      | Nº | Administración y duración.       | Parámetros medidos                            |
|----------------------------------|---|--|----|----------------------------------|---|
| <b>Martinelli et al. (2017)</b>  | <i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938  | 2-16 semanas                                     | 59 | 5 gotas una vez al día           | Reducción del tiempo de llanto.               |
|                                  | <i>Lactobacillus acidophilus</i> + <i>Matricariae chamomilla</i> + <i>Melissa officinalis</i> | Sin distinción en cuanto a tipo de alimentación. | 60 | 1 mL dos veces al día            | Número de bebés con respuesta al tratamiento. |
|                                  | Simeticona  |  | 57 | 15 gotas dos veces al día.       |   |
| <b>Baldassarre et al. (2018)</b> | Cóctel de probióticos *   | 2- 16 semanas.                                   | 26 | 10 gotas al día durante 21 días. | Reducción del tiempo de llanto.               |
|                                  | Placebo   | Lactancia materna exclusiva.                     | 27 |                                  | Número de bebés con respuesta al tratamiento. |
| <b>Garasimov et al. (2018)</b>   | <i>Lactobacillus reuteri</i> 12246 + <i>Lactobacillus rhamnosus</i> + vitamina D3.            | 4 - 12 semanas.                                  | 84 | 10 gotas al día durante 21 días. | Reducción del tiempo de llanto.               |
|                                  | Vitamina D3   | Lactancia materna exclusiva.                     | 84 |                                  | Tiempo de sueño.                              |
|                                  |   |  |    |                                  | Depresión materna.                            |

|                               |                                     |   |    |                              |   |
|-------------------------------|-------------------------------------|---|----|------------------------------|---|
| <b>Kianifar et al. (2014)</b> | Cóctel de probióticos. <sup>o</sup> | 2-18 semanas.                               | 26 | Diariamente durante 30 días. | Número de bebés con respuesta al tratamiento.                           |
|                               | Placebo                             | Lactancia materna exclusiva o predominante. | 24 |                              | Número de bebés con resolución de los síntomas del cólico del lactante. |

**Tabla 5:** Características de las investigaciones que usaron cócteles de probióticos.

\* *Dicho cóctel de probióticos contenía cuatro cepas diferentes de lactobacilos (*L. paracasei* DSM 24733, *L. plantarum* DSM 24730, *L. acidophilus* DSM 24735, y *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* DSM 24734), 3 cepas de bifidobacterias (*B. longum* DSM 24736, *B. breve* DSM 24732, y *B. infantis* DSM 24737), y una cepa de *Streptococcus thermophilus* DSM 24731).*

<sup>o</sup> *El cóctel contenía 1 billón UFC de: *Lactobacillus casei*, *L. rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *L. acidophilus*, *B. infantis*, *L. bulgaricus* y fructooligosacárido.*

Los resultados de la investigación llevada a cabo por **Martinelli et al. (2017)**<sup>4</sup>, indican que al concluir el estudio (día 28), la reducción en el tiempo de llanto diario fue significativamente mayor en los grupos de ambos probióticos (53 y 62 minutos de llanto inconsolable diario) comparados con el de la simeticona (97 minutos),  $P < .001$ . El número de pacientes con respuesta fue también mayor en ambos grupos de probióticos, 95% y 86,4% frente al 68, 4% de los niños tratados con placebo.

Los resultados del estudio realizado por **Baldassarre et al. (2018)**<sup>18</sup> confirman que aunque no se encontró diferencia en la microbiota fecal de los bebés, sí hubo una reducción en los minutos de llanto inconsolable diario de los lactantes en el grupo de probióticos frente a los del grupo de placebo ( $152.2 \pm 32.0$  frente a  $163.7 \pm 35.9$  en el día 7;  $P = .23$ ), ( $112.3 \pm 29.7$  frente a  $128.3 \pm 36.6$  en el día 14;  $P = .28$ ) y ( $68.4 \pm 28.2$  frente a  $98.7 \pm 39.2$  en el día 21;  $P = .00$ ) respectivamente; y el número de bebés con respuesta fue mayor en el grupo de probióticos frente al del placebo (11, 1% frente al 0% en el día 7;  $P = .24$ ), (44,4 % frente al 19,2% en el día 14;  $P = .04$ ) y (96,3% frente al 65,4 % en el día 21;  $P = .00$ ).

En la investigación llevada a cabo por **Garasimov et al. (2018)**<sup>19</sup> se expone que a los 21 días de estudio hubo una mayor reducción (con una diferencia de 47 minutos) de

llanto inconsolable diario en los bebés tratados con probióticos frente a los tratados con el placebo. No hubo diferencia en la duración del sueño diario entre ambos grupos. El tiempo de respuesta (reducción de más del 50% en el tiempo de llanto inconsolable) es alcanzado 3 días de media antes en el grupo de probióticos que en el del placebo.

El estudio de **Kianifar et al. (2014)** <sup>20</sup> concluye que hubo una reducción de los minutos de llanto mayor en el grupo de probióticos frente al del placebo (70 frente a 97,5, en el día 7;  $P < .001$ ), (28,8 frente a 63, 46 en el día 30,  $P < .001$ ) y un mayor número de bebés con respuesta (82 % frente al 35% en el día 7;  $P < .005$ ), (87 % frente al 46% en el día 30,  $P < .01$ ) respectivamente.

➤ **Los probióticos en los lactantes alimentados a fórmula:**

**Dupont et al. (2010)** <sup>21</sup> repararon en la necesidad de comprobar el posible efecto terapéutico de la suplementación con probióticos en aquellos niños alimentados con fórmula de alimentación artificial. Por esta razón llevaron a cabo una investigación con las siguientes características (*tabla 6*):

| Autor                       | Producto   | Edad y tipo de alimentación  | N <sup>a</sup> | Administración y duración    | Parámetros medidos  |
|-----------------------------|--|--|----------------|------------------------------|---|
| <b>Dupont et al. (2010)</b> | Fórmula enriquecida con <i>Lactobacillus rhamnosus</i> y <i>Bifidobacterium Infantis</i> . | 3- 12 semanas.<br><br>Alimentación con fórmula de lactancia artificial | 30             | Diariamente durante 30 días. | Reducción del tiempo del llanto.<br><br>Número de bebés con respuesta al tratamiento. |
|                             | Fórmula control  |  | 32             |                              |   |

**Tabla 6:** Características de la investigación que usó una fórmula enriquecida con probióticos.

Los resultados afirman que no hubo diferencia en los parámetros medidos, por lo que no hubo reducción de los síntomas del CL.

#### ➤ **Seguridad y efectos adversos**

Los probióticos, por definición, son microorganismos vivos que administrados en una dosis adecuada pueden producir un efecto beneficioso sobre la salud de las personas. Uno de los requisitos fundamentales para que un microorganismo pueda ser considerado probiótico es la ausencia de virulencia, lo que les concede la catalogación «*Generally Regarded As Safe –GRAS-*» (Generalmente Considerados Seguros) por la *Food and Drug Administration* de EE.UU. y «*Qualified Presumption of Safety*» (Presunción Cualificada de Seguridad) por la *European Food Safety Authority* (EFSA), lo que certifica su seguridad <sup>22</sup>.

En cualquier caso, ningún tipo de efecto adverso ha sido identificado en los bebés a los que se les han administrado probióticos en los estudios incluidos en esta revisión y su desarrollo ha sido adecuado a su edad y similar al de los niños tratados con placebo <sup>4, 5, 7, 12-21</sup>.

## **5. Discusión**

- **Probioticoterapia preventiva frente a la aparición del CL:** Aunque los estudios llevados a cabo acerca de la materia han sido escasos, los resultados obtenidos son similares. Ambos ensayos utilizaron LR en lactantes sanos menores de 10 días frente a un placebo, intervención que fue considerada por los autores como efectiva en la reducción de los síntomas del CL. Las limitaciones de dichos estudios deben ser tenidas en cuenta, especialmente en la de Savino *et al.*, cuyo diseño fue de tipo simple ciego y los parámetros considerados para medir la efectividad de la intervención fueron quizá demasiado generales (visitas o llamadas al pediatra, uso de medidas calmantes...). Además, ninguno de los ensayos usó un diario de registro validado para monitorizar los síntomas del cólico en los bebés. Sin embargo, a pesar de las limitaciones, los resultados obtenidos en ambos estudios son

compatibles y sugieren que la probioticoterapia es efectiva como prevención de la aparición de los síntomas del CL.

- ***Lactobacillus reuteri* DSM 17938 como tratamiento del CL:** La mayor parte de los estudios que se han desarrollado con el fin de probar la efectividad de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 han confirmado su éxito en la reducción de los síntomas del CL. De manera general, aquellos bebés que fueron tratados con LR presentaron una reducción en los minutos de llanto inconsolable diario frente a placebo; de igual manera, hubo un mayor número de niños con respuesta al tratamiento entre los tratados con LR frente a aquellos a los que se les administró placebo o simeticona. Solo uno de los seis estudios, llevado a cabo por Sung *et al.* (2014), obtiene resultados contradictorios respecto a los anteriores. Los autores de esta última investigación, que dictaminó el fracaso de LR en la reducción de los síntomas del CL, ofrecen varias posibles hipótesis para explicar dichos resultados, las cuales deberían ser tenidas en cuenta en futuros trabajos. De cualquier forma, la mayoría de los estudios (cinco de seis) coinciden en destacar el beneficio de dicho tratamiento. Cabe aclarar también que todas las investigaciones, excepto la de Sung *et al.* 2014, incluyeron únicamente a bebés alimentados exclusiva o predominantemente con leche materna, por lo que los resultados no deben generalizarse a niños alimentados con fórmula de alimentación artificial.
- **Otros probióticos como tratamiento del CL:** En la presente revisión únicamente se ha incluido un artículo que probó un probiótico diferente del LR, administrado de forma individual, sin mezclar con otros, como tratamiento del CL (*Lactobacillus rhamnosus* GG), el cual resultó finalmente no efectivo. Por lo tanto, y hasta que se lleven a cabo más investigaciones con otros probióticos, se debe tener en cuenta que, administrado de forma individual, sólo LR ha demostrado tener efectos positivos en la mejoría de los síntomas del CL.
- **Cóctel de probióticos como tratamiento del CL:** Los cuatro ensayos que utilizaron un cóctel de probióticos como intervención frente al CL incluidos en esta revisión la califican como efectiva. Debe tenerse presente que dichos resultados son válidos exclusivamente para los cócteles incluidos en dichas investigaciones en la misma composición y dosis.

- **Los probióticos en lactantes alimentados con fórmula:** El estudio llevado a cabo por Dupont *et al.*, sobre los posibles efectos de la suplementación con probióticos en niños alimentados con fórmula de alimentación artificial, concluye que la suplementación de las formulas artificiales de alimentación con probióticos no es efectiva en la reducción de los síntomas del CL. Además de los resultados de esta investigación, deben valorarse los obtenidos por Sung *et al.*, en cuya investigación se recoge que aquellos bebés alimentados con fórmula y tratados con probióticos obtuvieron un mayor tiempo de llanto inconsolable diario tras el tratamiento que el que presentaron al comenzarlo; lo que lleva a cuestionar el tratamiento con LR en niños alimentados con fórmula de alimentación artificial.

## 6. Conclusión

Finalmente, tras el análisis de la bibliografía seleccionada se obtienen las siguientes conclusiones relacionadas con los objetivos marcados:

### 1) Ante el objetivo de clarificar la efectividad de los probióticos como tratamiento o prevención del CL se puede determinar que:

- El uso de *Lactobacillus reuteri DSM 17938* parece resultar eficaz en la **prevención** de la aparición de los síntomas del cólico del lactante.
- El uso de *Lactobacillus reuteri DSM 17938* parece ser efectivo como **tratamiento** del CL, puesto que, según la mayoría de los trabajos revisados (cinco de seis), reduce el tiempo de llanto inconsolable diario y mejora la composición microbiótica fecal en una parte significativa de los bebés tratados. No obstante, algunos factores que intervienen en la respuesta al tratamiento podrían ser desconocidos, y sugieren que sería necesario realizar más estudios.
- Cócteles de probióticos que contienen *Lactobacillus reuteri DSM 17938*, así como algunas combinaciones concretas de probióticos diferentes también parecen ser efectivas.
- El *Lactobacillus rhamnosus GG* administrado de forma individual no parece ser efectivo para el tratamiento del CL.

- 2) **Ante el objetivo de valorar la seguridad del tratamiento con probióticos** se concluye que el uso del probiótico LR es seguro, puesto que no se han detectado efectos adversos relacionados con su administración, y el desarrollo en los bebés tratados con probióticos es similar al de los niños a los que les fue administrado placebo.
- 3) **Ante el objetivo de determinar la efectividad en los niños según el tipo de alimentación** se concluye que, debido a que la mayoría de estudios con resultados efectivos propusieron como criterio de inclusión la alimentación con lactancia materna exclusiva o predominante y que el único estudio llevado a cabo en niños alimentados con fórmula de alimentación artificial no fue efectivo, en principio debería evitarse la administración de probióticos a niños con este tipo de alimentación.

Por último, gracias al análisis bibliográfico llevado a cabo en esta revisión se ha reparado en la necesidad de ampliar la investigación en este campo. Son necesarios más estudios que subsanen las posibles limitaciones que presentan los ensayos actuales y que permitan un mayor conocimiento acerca de la probioticoterapia en el CL. Para ello sería interesante:

- Ampliar el número de participantes incluidos en los estudios, de manera que las muestras sean mayores y más representativas.
- Realizar investigaciones bien diseñadas, que sean de tipo doble ciego y cuyos resultados sean medidos por diarios de registro validados.
- Llevar a cabo más investigaciones que incluyan exclusivamente lactantes alimentados con fórmula de alimentación artificial, que permitan comprobar la efectividad de los probióticos para el tratamiento del CL en niños con este tipo de alimentación.
- El estudio de niños con diferentes lugares de origen, que aclaren si existe algún tipo de diferencia en la flora intestinal de los lactantes de distintas partes del mundo que altere o interfiera con la efectividad de los probióticos.

## 7. Bibliografía

1. Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, Harris GS, Detwiler AC. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called “colic.” *Pediatrics* 1954; 14: 421-34.
2. Zeevenhooven J, Koppen IJN, Benninga MA. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* [Internet]. 2017 [citado 22 Feb 2019]; 20(1): 1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5385301/>
3. Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M, Benninga M, Chouraqui JP, ÇokuĐrađ F, *et al.* Prevalence and Health Outcomes of Functional Gastrointestinal Symptoms in Infants From Birth to 12 Months of Age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2015 [citado 22 Feb 2019]; 61(5): 531-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4631121/>
4. Martinelli M, Ummarino D, Giugliano FP, Sciorio E, Tortora C, Bruzzese D, *et al.* Efficacy of a standardized extract of *Matricariae chamomilla L.*, *Melissa officinalis L.* and tyndallized *Lactobacillus acidophilus (HA122)* in infantile colic: An open randomized controlled trial. *Neurogastroenterology And Motility: The Official Journal Of The European Gastrointestinal Motility Society* [Internet]. 2017 [citado 7 Feb 2019]; 29(12). Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=28665038&site=ehost-live>
5. Indrio F, Di Mauro A, Riezzo G, Civardi E, Intini C, Corvaglia L, *et al.* Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2014 [citado 7 Feb 2019]; 168 (3): 228-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24424513>
6. Pärtty A, Lehtonen L, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus GG* therapy and microbiological programming in infantile colic: a randomized, controlled trial. *Pediatr Res* [Internet]. 2015 [citado 8 Feb 2019]; 78 (4): 470-5. Disponible en: <https://www.wageningenacademic.com/doi/10.3920/BM2014.0090>



7. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [Internet]. ResearchGate. 2010. [citado 7 Feb 2019]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/45659792\\_Lactobacillus\\_reuteri\\_DSM\\_17938\\_in\\_Infantile\\_Colic\\_A\\_Randomized\\_Double-Blind\\_Placebo-Controlled\\_Trial](https://www.researchgate.net/publication/45659792_Lactobacillus_reuteri_DSM_17938_in_Infantile_Colic_A_Randomized_Double-Blind_Placebo-Controlled_Trial)
8. Sung V, Hiscock H, Tang M, Mensah FK, Heine RG, Stock A, *et al.* Probiotics to improve outcomes of colic in the community: protocol for the Baby Biotics randomised controlled trial. BMC Pediatr [Internet]. 2012 [citado 6 Feb 2019];12: 135. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22928654>
9. Rhoads JM, Fatheree NY, Norori J, Liu Y, Lucke JF, Tyson JE, *et al.* Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infants with colic. J Pediatr [Internet]. 2009 [citado 7 Feb]; 155 (6): 823-8. Disponible en: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(09\)00487-9/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(09)00487-9/fulltext)
10. Calvo TF, Gallart RM. Intervenciones de enfermería en el tratamiento del cólico del lactante. [Monografía, Internet]. A Coruña. Universidad de A Coruña. 2014 [citado 27 Feb 2019]. Disponible en: [https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/13610/FernandezCalvo\\_Tania\\_TFG\\_2014.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/13610/FernandezCalvo_Tania_TFG_2014.pdf?sequence=2&isAllowed=y)
11. Sung V, Hiscock H, Tang MLK, Mensah FK, Nation ML, Satzke C, *et al.* Treating infant colic with the probiotic *Lactobacillus reuteri*: double blind, placebo controlled randomised trial. BMJ [Internet]. 2014 [citado 6 Feb 2019] ; 348: 2107. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/348/bmj.g2107>
12. Savino F, Ceratto S, Poggi E, Cartosio ME, Cordero di Montezemolo L, Giannattasio A. Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomised, blinded, controlled trial using *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Benef Microbes [Internet]. 2015 [citado 8 Feb 2019]; 6 (3): 245-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488262>
13. 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): 124-30.
14. Savino F, Garro M, Montanari P, Galliano I, Bergallo M. Crying Time and ROR $\gamma$ /FOXP3 Expression in *Lactobacillus reuteri* DSM17938-Treated Infants with Colic: A Randomized Trial. *J Pediatr* [Internet]. 2018 [citado 6 Feb 2019]; 192: 171-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28969887>
  15. Szajewska H, Gyrczuk 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* [Internet]. 2013 [citado 7 Feb 2019]; 162 (2): 257-62. Disponible en: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(12\)00920-1/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(12)00920-1/fulltext)
  16. 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 [citado 7 Feb 2019]; 166 (1): 74-8. Disponible en: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(14\)00848-8/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(14)00848-8/fulltext)
  17. Pärtty A, Lehtonen L, Kalliomäki M, Salminen S, Isolauri E. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG therapy and microbiological programming in infantile colic: a randomized, controlled trial. *Pediatr Res* [Internet]. 2015 [citado 8 Feb 2019]; 78 (4): 470-5. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/pr2015127>
  18. Baldassarre ME, Di Mauro A, Tafuri S, Rizzo V, Gallone MS, Mastromarino P, *et al.* Effectiveness and Safety of a Probiotic-Mixture for the Treatment of Infantile Colic: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial with Fecal Real-Time PCR and NMR-Based Metabolomics Analysis. *Nutrients*. [Internet]. 2018 [citado 6 Feb 2019]; 10 (2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5852771/>
  19. Gerasimov S, Gantzel J, Dementieva N, Schevchenko O, Tsitsura O, Guta N, *et al.* Role of *Lactobacillus rhamnosus* (FloraActive™) 19070-2 and *Lactobacillus reuteri* (FloraActive™) 12246 in Infant Colic: A Randomized

- Dietary Study. *Nutrients* [Internet]. 2018 [citado 6 Feb 2019]; 10 (12). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6315585/>
20. Kianifar H, Ahanchian H, Grover Z, Jafari S, Noorbakhsh Z, Khakshour A, *et al.* Synbiotic in the management of infantile colic: a randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2014 [citado 8 Feb 2019]; 50 (10): 801-5. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jpc.12640>
21. Dupont C, Rivero M, Grillon C, Belaroussi N, Kalindjian A, Marin V. Alpha-lactalbumin-enriched and probiotic-supplemented infant formula in infants with colic: growth and gastrointestinal tolerance. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2010 [consultado 7 Feb 2019]; 64 (7): 765-7. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ejcn201081>
22. Espín Jaime B. Probióticos: luces y sombras. En: AEPap (ed.). *Curso de Actualización Pediatría 2018*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0 [Internet]; 2018 [citado 15 Feb 2019]. p. 191 – 200. Disponible en: [https://www.aepap.org/sites/default/files/191-200\\_probioticos\\_luces\\_y\\_sombras.pdf](https://www.aepap.org/sites/default/files/191-200_probioticos_luces_y_sombras.pdf)