

XIII WORKSHOP

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MICROBIOTA, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS



Martes 7 de junio de 2022 | 18:15 h

Auditorio 3 | Palacio de Congresos de Valencia

Actualización en el manejo del cólico del lactante

COBERTURA CIENTÍFICA



Humana
para mamá y para mí

Actualización en el manejo del cólico del lactante

Moderador



Dr. Ignacio Manrique

Director del Instituto Valenciano de Pediatría.
Socio fundador de la Sociedad Española de Microbiota, Probióticos y Prebióticos (SEMiPyP)

Ponentes



Dr. Sergio Negre

Jefe de sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica y Coordinador de Investigación en Pediatría del Hospital Quirónsalud Valencia.
Miembro de la ESPGHAN y del Comité Asesor de FPIES Foundation



Dr. Alejandro Canals

Pediatra en el CS Alicante Santa Faz de Alicante.
Miembro de la ESPGHAN y de la SEGHN

Reportaje de Xavier Alberich

Médico especializado en comunicación científica

Diseño, realización y coordinación editorial:



Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

Ni el coordinador editorial, ni los patrocinadores de esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

El periodista sanitario declara no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotografías, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

Actualización en el manejo del cólico del lactante

Moderador: **Dr. Ignacio Manrique**

Introducción

El cólico del lactante es una situación que ocasiona malestar en el lactante y en muchas ocasiones un importante nivel de estrés en los progenitores. Habitualmente desaparece de forma espontánea a los 4 meses de vida del bebé. En los últimos años, esta patología ha generado interés entre los pediatras y otros especialistas, de forma que los múltiples estudios publicados sugieren que existen implicaciones más allá de los primeros meses de vida. En este simposio se pretende dar una visión general actualizada del cólico del lactante.

Cólico del lactante: rompiendo inercias

Dr. Sergio Negre

En la actualidad, los criterios diagnósticos del cólico del lactante están definidos en los criterios de Roma IV del año 2016, que establecieron cambios respecto a los criterios tradicionales de Wessel y pueden verse en la tabla 1.

Tabla 1. Criterios de Roma IV para el diagnóstico del cólico del lactante

- Edad < 5 meses.
- Llanto o agitación > 3 horas al día, más de 3 días a la semana.
- Recurrencia de llanto, agitación o irritabilidad, sin causa evidente, que no pueden ser evitados o resueltos por los cuidadores.
- Sin alteración ponderal, fiebre o enfermedad.
- Confirmación con diario prospectivo de 24 horas.

Adaptada de la referencia 1.

Epidemiología

En las primeras 8 semanas de vida, el **cólico afecta al 17-25 % de los lactantes**, reduciéndose hasta el 0,6 % a los 3 meses, y es independiente del tipo de lactancia recibida².

La microbiota del bebé estará condicionada en función de la etapa evolutiva, de forma que la composición de la microbiota materna influirá en la microbiota del bebé durante el periodo gestacional. Otros factores que influirán, entre otros, son el tipo de parto (vaginal o por cesárea), la edad gestacional y la leche materna.

Microbiota

Los estudios realizados relacionados con la microbiota del lactante han constatado que los niños con cólico presentan una gran diversidad en la microbiota comparado con los controles sin cólico, y esta diversidad es más marcada a las 2 semanas de vida². De hecho, se ha demostrado reducción de los niveles de ácidos grasos de cadena corta y niveles elevados de bacterias no reductoras de sulfato (*Veillonella* y *Anaerobutyricum halli*) que provocan aumento del hidrógeno intestinal causante de la distensión abdominal, el meteorismo y los espasmos abdominales³. Además, el número de *Firmicutes* y de *Lactobacillus* está también reducido tanto en los primeros días de vida como durante su evolución⁴. Más recientemente se ha confirmado que la composición basal de la microbiota es predictora del llanto a las 4 semanas, con una precisión del 65 %⁵.

De esta forma, se puede afirmar que en el cólico del lactante hay una mayor colonización de proteobacterias (*Klebsiella*, *Escherichia*) a las 2 semanas de vida, que se mantiene durante toda la evolución, con menor abundancia de *Firmicutes* y *Lactobacillus*. También existe un predominio de *Bifidobacterium breve* asociado a la elevación de marcadores inflamatorios^{4,6}.

En el cólico del lactante hay una mayor colonización de proteobacterias (*Klebsiella*, *Escherichia*) a las 2 semanas de vida, con pocos *Firmicutes* y *Lactobacillus* y abundancia de *Bifidobacterium breve*.

La diversidad de la microbiota en lactantes sin cólico se incrementa con el tiempo durante los primeros 100 días de vida⁷. En los lactantes con cólico existe una colonización lenta, con baja diversidad y estabilidad, aumento de las proteobacterias, reducción de lactobacilos y bifidobacterias y reducción de las especies productoras de butirato, con aumento en la producción de hidrógeno y aumento de calprotectina fecal e IL-8, y reducción de IL-7, indicadores de perfil inflamatorio de bajo grado⁸.

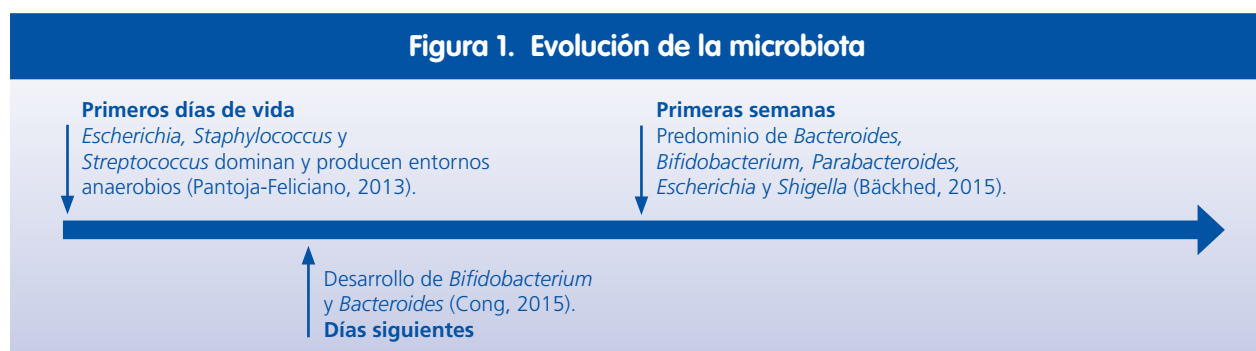
En el cólico del lactante existe mayor cantidad de calprotectina fecal, niveles aumentados de IL-8 y reducidos de IL-7, indicando un perfil proinflamatorio.

Consecuencias del cólico

A corto plazo, el cólico provoca dificultad en la alimentación, interrupción de la lactancia materna y estrés parental. A largo plazo se asocia a problemas comportamentales, tanto en la edad infantil como en la vida adulta, problemas de sueño que no se observan en los primeros meses de vida, aumento de los trastornos funcionales y mayor incidencia de migraña⁷. De hecho, se sabe que no existen diferencias en el patrón de sueño entre los lactantes con cólico y sin cólico en los primeros meses, sino que estas aparecerán más tarde⁷.

A largo plazo, el cólico del lactante se asocia a problemas de comportamiento, de sueño, trastornos funcionales y migraña.

La evolución de la microbiota del lactante puede observarse en la figura 1⁹.



El cólico como equivalente migrañoso

El cólico del lactante está incluido en la clasificación internacional de las cefaleas (ICHD3) como síndrome episódico equivalente migrañoso (A1.6.4), ya que se ha comprobado una relación epidemiológica estrecha entre el cólico del lactante y la migraña.

Existe una relación epidemiológica estrecha entre el cólico del lactante y la migraña.

El 86 % de los niños con cólico tienen historia familiar de primer grado de migraña. El riesgo en los adolescentes de presentar migraña se incrementa por 3 si han tenido cólico del lactante, y por 2,5 si uno de los progenitores tiene historia de migraña.

Se ha observado que la disbiosis aumenta los niveles del gen regulador del péptido de la calcitonina (CGRP) producido por las células L situadas en íleon distal y en colon¹⁰. La CGRP es un inductor de la inflamación en las neuronas sensitivas del intestino, está elevada en el desarrollo de la migraña, está implicada en la vasodilatación y en la motilidad intestinal e influye sobre las células M.

Conclusión

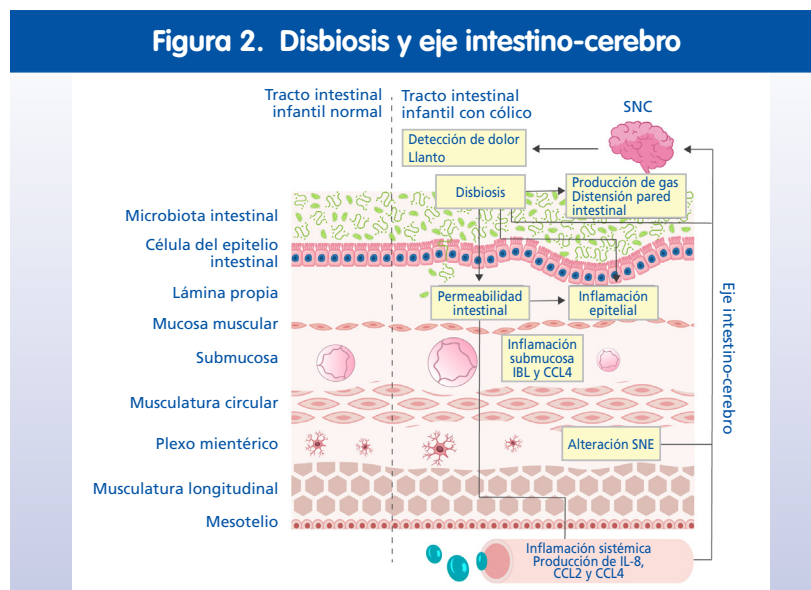
Desde los criterios de Wessel en 1954, se ha avanzado mucho en el conocimiento del cólico del lactante, observando que su impacto trasciende las primeras etapas de la vida. La ausencia de mecanismos de adaptación provoca cambios comportamentales, migraña y otras alteraciones que se pueden prolongar durante toda la vida.

Manejo actual del cólico del lactante. ¿Son útiles los probióticos?

Dr. Alejandro Canals

Patogenia

Aunque la etiología del cólico del lactante no se conoce con precisión, se la ha relacionado, entre otras, con las alteraciones de la microflora intestinal¹¹. La disbiosis intestinal podría desempeñar un papel importante en la aparición de los síntomas del cólico infantil¹². El llanto estaría facilitado por el eje microbiota-intestino-cerebro (figura 2) y, a través de este eje, la disbiosis intestinal puede afectar a la función neuronal central y entérica, incrementando la sensibilidad al dolor¹³.



Esquema de la permeabilización de las células del epitelio intestinal en caso de cólico y la relación con la señales que se emiten desde el intestino al SNC que determinan el dolor y el llanto.

El llanto en el cólico está facilitado por la afectación del eje microbiota-intestino-cerebro debido a la disbiosis.

Además, la disbiosis incrementa la producción de gas y la distensión intestinal al aumentar la fermentación de la lactosa e hidratos de carbono, entre otros. La elevación de bacterias gramnegativas y la producción de citoquinas proinflamatorias provocará, a su vez, una respuesta inflamatoria en las células epiteliales del intestino¹⁴.

Probióticos

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran en una cantidad adecuada, tienen efectos beneficiosos sobre la salud del individuo y cumplen unas características fundamentales¹⁵ (tabla 2).

Tabla 2. Características de los probióticos

- Ser seguros, ausencia de virulencia.
- Procedencia humana.
- Ser capaces de sobrevivir al paso por los tramos altos del tubo digestivo y poder ser recuperados en heces.
- Ser capaces de adherirse al epitelio intestinal.
- Tener efectos positivos demostrados sobre la respuesta inmunitaria y sobre la salud humana.

Tomada de la referencia 15.

Los probióticos más utilizados y estudiados son los *Lactobacillus* y los *Bifidobacterium*, y, dentro de estos dos géneros, las especies como *B. brevis*, *B. longum*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. casei* y *L. rhamnosus*, que habitan de forma natural en el tracto gastrointestinal¹⁶.

Los probióticos actúan frente a los patógenos por distintos mecanismos, produciendo componentes antimicrobianos y reduciendo el pH, compitiendo por la colonización y adhesión a la pared intestinal, compitiendo por los nutrientes a nivel del intestino y suprimiendo el crecimiento de bacterias patógenas al unirse directamente a bacterias gramnegativas. Además, los probióticos presentan propiedades inmunomoduladoras que regulan la inflamación y mejoran la función de la barrera epitelial, siendo útiles en el cólico infantil¹⁶.

Los probióticos regulan la inflamación y mejoran la función de la barrera epitelial y por ello son útiles en el cólico infantil.

Inmediatamente después del nacimiento, el intestino del recién nacido es colonizado por una flora, y a partir del segundo día de vida aparecen las bifidobacterias¹⁷. A partir del quinto día se inician los cambios hacia un perfil de adulto, que se alcanzará pasado el año de vida¹⁸.

El aumento de bacterias patógenas y el descenso de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* observados en los bebés con cólico produce dolor e inflamación intestinal, que es una de las causas del llanto excesivo¹, habiéndose constatado en distintos estudios que la administración de probióticos reduce de forma significativa el llanto del bebé¹⁹.

El aumento de bacterias patógenas y el descenso de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* produce dolor e inflamación intestinal en el niño, lo que sería una de las causas del llanto excesivo.

Seguridad/inactivación de los probióticos

Para valorar la seguridad de los probióticos, actualmente la investigación se centra en productos inactivados (paraprobióticos). La inactivación de los probióticos puede hacerse de diferentes formas, siendo el calor el método de elección en la mayoría de los casos. Después de su inactivación por calor, los probióticos cultivados en laboratorio mantienen intactas sus propiedades probióticas en el intestino, permitiendo el desarrollo de preparados más seguros y con propiedades farmacológicas óptimas^{20, 21}.

Tindalización

La tindalización consiste, esencialmente, en calentar una sustancia hasta su punto de ebullición o una temperatura cercana, manteniéndola durante 15 minutos y repitiendo el proceso durante 3 días consecutivos²². En el *L. acidophilus* HA122, la tindalización se realiza con un calentamiento a 56 °C durante 30 minutos.

Un estudio que comparó la eficacia de la administración de xiloglucano y dos probióticos tindalizados (*Lactobacillus reuteri* SGL01 y *Bifidobacterium brevis* SGB01) frente a un grupo tratado con suplemento de lactasa observó que a partir del octavo día de tratamiento la duración de los episodios de llanto era más corta en los niños tratados con los probióticos tindalizados²³.

Manzanilla

La manzanilla es una de las hierbas más utilizadas a nivel mundial, básicamente en niños. La variedad alemana (*Matricaria recutita* o camomilla) se utiliza por vía oral en el cólico, entre otras.

En un estudio realizado con 68 recién nacidos sanos de entre 2-6 semanas a los que se administró un té de varias hierbas (manzanilla alemana, verbena, regaliz, hinojo y bálsamo de menta) o un placebo, demostró la desaparición del cólico después de 7 días de tratamiento en el 57 % de los casos frente al 26 % de los tratados con placebo y sin efectos secundarios²⁴.

Melissa officinalis

Es una hierba que se utiliza en el cólico infantil por sus propiedades antiinflamatorias, antiespasmódicas y por reducir la distensión.

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo, en el que los niños alimentados con lactancia materna fueron tratados con una mezcla estandarizada de hierbas compuesto por *Matricariae recutita*, *Foeniculum vulgare* y *Melissa officinalis* (ColiMil®) durante 7 días, demostrando que esta combinación reduce el tiempo de llanto en el 85 % de los niños frente al 49 % en el grupo con placebo a partir del día 3 y sin la aparición de efectos adversos en ninguno de los dos grupos²⁵.

En un estudio multicéntrico, prospectivo, controlado y aleatorizado se evaluó la eficacia de un extracto estandarizado de manzanilla alemana y un probiótico tindalizado (el *Lactobacillus acidophilus* HA122) en el cólico infantil²⁶. Se incluyeron 180 pacientes que fueron asignados a recibir tratamiento durante 28 días con:

- A. Extracto estandarizado, a una dosis diaria de 18 mg, de *M. chamomilla* L., 130 mg de *M. officinalis* L. y 2 x 10⁹ *L. acidophilus* tindalizado (HA122) repartido en dos dosis.
- B. Dosis única de *L. reuteri* DSM 17938, 10⁸ unidades formadoras de colonia en dosis única.
- C. Simeticona, 60 mg dos veces al día.

Los resultados mostraron que el tiempo medio de llanto en el día 28 era significativamente más bajo en los grupos A y B comparados con el C (tabla 3) y sin diferencias entre el grupo A y el B. Las diferencias entre los grupos A y C fueron significativas a partir del día 7 y entre el grupo B y el C lo fueron a partir del día 14.

El día 28 de tratamiento, el 69 % de los pacientes del grupo C respondieron al tratamiento, mientras que la respuesta se observó en el 95 % del grupo A y en el 87 % del grupo B.

El riesgo relativo para el tratamiento satisfactorio fue de 1,39 (IC95 %: 1,15-1,67; p = 0,001) en el grupo A respecto del grupo C y de 1,26 (IC95 %: 1,03-1,54; p = 0,026) en el grupo B respecto del grupo C.

Tabla 3. Duración media del llanto (min/día)

	Grupo A		Grupo B		Grupo C	
Día 7	166 [156-176]		177 [167-187]		188 [177-198]	
Día 14	123 [113-133]		140 [130-150]		160 [150-170]	
Día 21	78 [68-88]		92 [83-102]		127 [117-137]	
Día 28	53 [43-63]		62 [52-72]		97 [87-107]	
	Grupo A vs. Grupo C		Grupo A vs. Grupo B		Grupo B vs. Grupo C	
	Diferencia media [IC95 %]	p	Diferencia media [IC95 %]	p	Diferencia media [IC95 %]	p
Día 7	-21 [-36 a -7]	0,009	-11 [-25 a 3]	0,302	-11 [-25 a 3]	0,297
Día 14	-37 [-51 a -23]	<0,001	-17 [-31 a -3]	0,053	-20 [-35 a -6]	0,016
Día 21	-49 [-63 a -35]	<0,001	-14 [-29 a -1]	0,115	-35 [-49 a -20]	<0,001
Día 28	-44 [-58 a -30]	<0,001	-9 [-23 a 5]	0,413	-35 [-49 a -20]	<0,001

Tomada de la referencia 26.

No se observaron diferencias en la media de respondedores a tratamiento entre el grupo A y el B (riesgo relativo de 0,91; IC95 %: 0,81-1,02; p = 0,114). Los autores concluyeron que la administración conjunta de una mezcla estandarizada de *M. chamomilla* L., *M. officinalis* L. y *L. acidophilus* HA122 es significativamente más efectiva que la simeticona para mejorar los síntomas del cólico infantil.

La administración conjunta de una mezcla estandarizada de *M. chamomilla* L., *M. officinalis* L. y *L. acidophilus* HA122 es eficaz en la mejoría de los síntomas del cólico infantil.

Bibliografía

- Blesa Baviera LC. Trastornos digestivos funcionales pediátricos. Criterios Roma IV. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 99-114.
- De Weerth C, Fuentes S, Puylaert P, De Vos WM. Intestinal microbiota of infants with colic: development and specific signatures. *Pediatrics*. 2013;131(2):e550-8.
- Pham VT, Lacroix C, Braegger CP, Chassard C. Lactate-utilizing community is associated with gut microbiota dysbiosis in colicky infants. *Sci Rep*. 2017;7(1):11176.
- Korpela K, Renko M, Paalanen N, Vänni P, Salo J, Tejesvi M, et al. Microbiome of the first stool after birth and infantile colic. *Pediatr Res*. 2020;88(5):776-83.
- Loughman A, Quinn T, Nation ML, Reichelt A, Moore RJ, Van TTH, et al. Infant microbiota in colic: predictive associations with problem crying and subsequent child behavior. *J Dev Orig Health Dis*. 2021;12(2):260-70.
- Nocerino R, De Filippis F, Cecere G, Marino A, Micillo M, Di Scala C, et al. The therapeutic efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12® in infant colic: A randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(1):110-20.
- Hofman D, Kudla U, Miqdady M, Nguyen TVH, Morán-Ramos S, Vandenplas Y. Faecal Microbiota in Infants and Young Children with Functional Gastrointestinal Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022;14(5):974.
- Savino F, Garro M, Montanari P, Galliano I, Bergallo M. Crying Time and RORγ/FOXP3 Expression in *Lactobacillus reuteri* DSM17938-Treated Infants with Colic: A Randomized Trial. *J Pediatr*. 2018;192:171-177.e1.
- Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):690-703.
- Bohórquez DV, Samsa LA, Roholt A, Medicetty S, Chandra R, Liddle RA. An enteroendocrine cell-enteric glia connection revealed by 3D electron microscopy. *PLoS One*. 2014;9(2):e89881.
- Hall B, Chesters J, Robinson A. Infantile colic: a systematic review of medical and conventional therapies. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(2):128-37.
- Dryl R, Szajewska H. Probiotics for management of infantile colic: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Med Sci*. 2018;14(5):1137-43.
- Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun*. 2014;38:1-12.
- Zeevenhooven J, Browne PD, L'Hoir MP, De Weerth C, Benninga MA. Infant colic: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(8):479-496.
- Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(6):468-81.
- Piqué N, Berlanga M, Miñana-Galbis D. Health Benefits of Heat-Killed (Tyndallized) Probiotics: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2019;20(10):2534.
- Eshraghi RS, Deth RC, Mittal R, Aranke M, Kay SS, Moshiree B, et al. Early Disruption of the Microbiome Leading to Decreased Antioxidant Capacity and Epigenetic Changes: Implications for the Rise in Autism. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:256.
- Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*. 2007;5(7):e177.
- Skonieczna-Zydecka K, Kazmierczak-Siedlecka K, Kaczmarski M, Sliwa-Dominiak J, Maciejewska D, Janda K, et al. The Effect of Probiotics and Synbiotics on Risk Factors Associated with Cardiometabolic Diseases in Healthy People-A Systematic Review and Meta-Analysis with Meta-Regression of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2020;9(6):1788.
- Sarkar A, Mandal S. Bifidobacteria-Insight into clinical outcomes and mechanisms of its probiotic action. *Microbiol Res*. 2016;192:159-71.
- Castro-Bravo N, Wells JM, Margolles A, Ruas-Madiedo P. Interactions of Surface Exopolysaccharides from *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* Within the Intestinal Environment. *Front Microbiol*. 2018;9:2426.
- Daelemans S, Peeters L, Hauser B, Vandenplas Y. Recent advances in understanding and managing infantile colic. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1426.
- Vandenplas Y, Bacarea A, Marusteri M, Bacarea V, Constantin M, Manolache M. Efficacy and safety of APT198K for the treatment of infantile colic: a pilot study. *J Comp Eff Res*. 2017;6(2):137-44.
- Weizman Z, Alkrinawi S, Goldfarb D, Bitran C. Efficacy of herbal tea preparation in infantile colic. *J Pediatr*. 1993;122(4):650-2.
- Savino F, Cresi F, Castagno E, Silvestro L, Oggero R. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a standardized extract of *Matricaria recutita*, *Foeniculum vulgare* and *Melissa officinalis* (ColiMil) in the treatment of breastfed colicky infants. *Phytother Res*. 2005;19(4):335-40.
- Martinelli M, Ummano D, Giugliano FP, Sciorio E, Tortora C, Bruzzese D, et al. Efficacy of a standardized extract of *Matricaria chamomilla* L., *Melissa officinalis* L. and tyndallized *Lactobacillus acidophilus* (HA122) in infantile colic: An open randomized controlled trial. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(12).



colimil[®] baby



Humana
para mamá y para mí