

BioGaia[®]™



Lactobacillus Reuteri DSM 17938
*Probiótico con eficacia comprobada en
el cólico y otros trastornos gastrointestinales.*

Vol. I

**Sonrisas desde
el primer día**



ETHICAL NUTRITION
DIVISIÓN NUTRICIONAL ROEMMERS

Seguridad y Tolerabilidad de una Cepa de Probióticos en el Cólico del Lactante

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo *Lactobacillus reuteri* for Infants with Colic: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial

de Fatheree N, Liu Y, Rhoads J y colaboradores

integrantes de University of Texas Health Science Center, Houston, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por Frontiers in *The Journal of Pediatrics* 191:170-178, Dic 2017

Introducción

El cólico del lactante se define como un llanto inexplicable e intenso en un recién nacido por lo demás sano, provocado por el dolor abdominal, que se manifiesta por distensión y sensibilidad abdominal. A pesar de 40 años de investigación, se sabe poco sobre su patogénesis y se involucró desde la hiperperistalsis colónica hasta las alteraciones en el microbioma intestinal. El objetivo de este estudio fue demostrar la seguridad de un probiótico líquido de la cepa *Lactobacillus reuteri* Deutsche Sammlung von Mikroorganismen (DSM) 17938, administrado durante un período de 42 días en lactantes con cólicos. Además, se investigaron los biomarcadores que podrían explicar el mecanismo de acción de la cepa *L. reuteri* DSM 17938 en relación con el cólico del lactante, específicamente sobre las variables de llanto, inquietud, inflamación, inmunidad y del microbioma.

Dos metanálisis indicaron que la cepa de *Lactobacillus reuteri* Deutsche Sammlung von Mikroorganismen 17938 redujo significativamente el llanto y el tiempo de intranquilidad en los lactantes amamantados que presentan cólicos.

Métodos

Se llevó a cabo un ensayo controlado, aleatorizado, a doble ciego, realizado en un único centro, de fase I, de seguridad y tolerabilidad en lactantes sanos, amamantados y que presentaban cólicos, de entre 3 semanas y 3 meses, asignados aleatoriamente a recibir la cepa DSM 17938 de *L. reuteri* (5×10^8 unidades formadoras de colonias diarias) o un placebo durante 42 días. El seguimiento fue de 134 días. Para ser elegibles para participar en el estudio, los lactantes debían presentar más de 2 de 3 días, de 3 horas diarias de llanto y de inquietud (no consecutivos) a los 21-90 días de vida, según registros diarios de barras.

No debían haber recibido probióticos con anterioridad o de forma continuada; no debían tener antecedentes de exposición a antibióticos; debían estar por lo demás sanos y ser alimentados exclusivamente con leche materna. No se excluyeron del estudio 5 niños que recibían bloqueantes del ácido (4 lansoprazol y 1 ranitidina).

Se realizaron evaluaciones clínicas y de laboratorio en las visitas de cribado, de inicio y de seguimiento (días 21, 42, 92 y 176).

Resultados

De los 117 lactantes evaluados, fueron elegibles 70. Se obtuvo el consentimiento de los padres o tutores –entre agosto de 2013 y febrero de 2016– de 21 lactantes, de los cuales 20 fueron aleatorizados a la cepa *L. reuteri* DSM 17938 o al placebo (aceite de girasol) (en una proporción de 2:1), con una retención del 80%.

No hubo diferencias significativas en las principales evaluaciones de laboratorio de seguridad a los 42 días. Tampoco hubo diferencias significativas en el tiempo de llanto y de inquietud (Tabla 1). El número de lactantes que respondieron (definidos como una reducción del 50% en el tiempo de llanto más inquietud) en el día 21 fue del 66% en ambos grupos. En el día 42, el nivel de interleuquina (IL)-2 en plasma fue significativamente inferior en el grupo tratado con la

cepa DSM 17938 de *L. reuteri*, los linfocitos T reguladores (Treg) Helios-positivos (derivados del timo) disminuyeron en un 10%-20%, y el porcentaje total de Treg permaneció igual en el grupo tratado con la cepa *L. reuteri* DSM 17938.

Tabla 1. Resumen estadístico del registro de barras basal y de la calprotectina fecal por grupo de tratamiento.

Mediciones	<i>L. reuteri</i> (n = 13)	Placebo (n = 7)	Valor de p
<i>Registro de barras</i>			
<i>Visita 2 (basal), mediana (RIC)</i>			
• Tiempo de llanto e inquietud, min	275 (267, 368)	283.5 (255, 612)	0.66
• Tiempo de llanto, min	109.5 (70, 185)	96.0 (38, 140)	0.43
• Tiempo de inquietud, min	170.0 (147, 217)	231.0 (187, 502)	0.09
<i>Registro de barras</i>			
<i>Visitas de seguimiento, medias ajustadas (IC 95%)</i>			
• Tiempo de llanto y de inquietud, min			
Visita 3 (día 21)	99 (42, 234)	164 (110, 246)	0.31
Visita 4 (día 42)	94 (61, 144)	29 (5, 162)	0.19
Visita 5 (día 92)	36 (17, 78)	35 (14, 88)	0.96
• Tiempo de llanto, min			
Visita 3 (día 21)	19 (6, 56)	17 (3, 81)	0.92
Visita 4 (día 42)	14 (5, 34)	11 (2, 52)	0.86
Visita 5 (día 92)	3 (1, 7)	5 (1, 22)	0.55
• Tiempo de molestia o inquietud, min			
Visita 3 (día 21)	68 (28, 164)	111 (70, 177)	0.38
Visita 4 (día 42)	58 (34, 100)	20 (5, 76)	0.15
Visita 5 (día 92)	31 (14, 72)	22 (10, 49)	0.56
<i>Calprotectina fecal, µg/g, mediana (RIC)</i>			
• Visita 1 (inicio)	216 (132, 266)	148 (82, 192)	0.19
<i>Visitas de seguimiento, medias ajustadas (IC 95%)</i>			
• Visita 4 (día 42)	140 (78, 251)	103 (62, 172)	0.50
• Visita 5 (día 92)	75 (48, 118)	94 (58, 150)	0.57

RIC, rango intercuartílico.

Se muestran las medias geométricas ajustadas y el intervalo de confianza del 95% (IC del 95%) de los datos registro diario de barras y los datos de calprotectina fecal, en las visitas de seguimiento después del ajuste por la edad y cada uno de los valores basales individuales. Los valores de p para los datos basales se obtuvieron mediante la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon. Para las visitas de seguimiento, se utilizaron modelos longitudinales como se indica a continuación. Modelo longitudinal: (1). En registro diario de barras = $\beta_0 + \beta_1 \cdot \text{visita3} + \beta_2 \cdot \text{grupo} + \beta_3 \cdot \text{visita3} \cdot \text{grupo} + \beta_4 \cdot \text{visita4} + \beta_5 \cdot \text{grupo} + \beta_6 \cdot \text{visita4} \cdot \text{grupo} + \beta_7 \cdot (\text{edad al inicio}) + \beta_8 \cdot (\text{diario de barras basal})$. Aquí, la visita3 y la visita4 son variables ficticias; visita3 = 1 si en la visita 3, 0 en caso contrario; visita4 = 1 si en la visita 4, 0 en caso contrario; grupo = 1 si está en el grupo de la cepa *L. reuteri* DSM 17938, 0 en caso contrario; (2). En (calprotectina fecal) = $\beta_0 + \beta_1 \cdot \text{visita4} + \beta_2 \cdot \text{grupo} + \beta_3 \cdot \text{visita4} \cdot \text{grupo} + \beta_4 \cdot (\text{edad al inicio}) + \beta_5 \cdot (\text{calprotectina fecal basal})$. Aquí, la visita4 es una variable ficticia; visita4 = 1 si en la visita 4, 0 en caso contrario; grupo = 1 si en el grupo de la cepa *L. reuteri* DSM 17938, 0 en caso contrario.

Dieciséis lactantes presentaron efectos adversos no relacionados con el tratamiento, tales como aftas, dermatitis del pañal, vómitos, diarrea, quiste dermoide, neutropenia, coriza, infección respiratoria superior y costra láctea. Cinco (71%) pacientes del grupo placebo experimentaron al menos un efecto adverso y 10 (77%) lactantes del grupo de la cepa *L. reuteri* DSM 17938 presentaron al menos un evento adverso ($p = 1$). El número promedio de efectos adversos en el grupo de la cepa *L. reuteri* DSM 17938 y en el de placebo fue de 2.7 y 1.6, respectivamente; el *rate ratio* (RR) de experimentar efectos adversos con la cepa *L. reuteri* DSM 17938, en comparación con el grupo placebo, no fue significativamente diferente (RR: 1.71; intervalo de confianza del 95% 0.63-4.67, $p = 0.292$).

Al inicio, de los 20 lactantes que se aleatorizaron, 11 (55%) tenían neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos $< 1500/ \text{mm}^3$), que se resolvió en el día 176. El tratamiento con la cepa DSM 17938 de *L. reuteri* no se asoció con la neutropenia.

El valor basal de calprotectina fecal fue elevado en ambos grupos, lo que concuerda con una inflamación gastrointestinal leve, y disminuyó rápidamente en ambos grupos. En los lactantes con gramnegativos fecales dominantes (*Klebsiella*, *Proteus* y *Veillonella*), la resolución de los cólicos se asoció con una disminución sustancial de estos microorganismos (Figura 1). La cepa *L. reuteri* DSM 17938 no modificó los biomarcadores plasmáticos de inflamación.

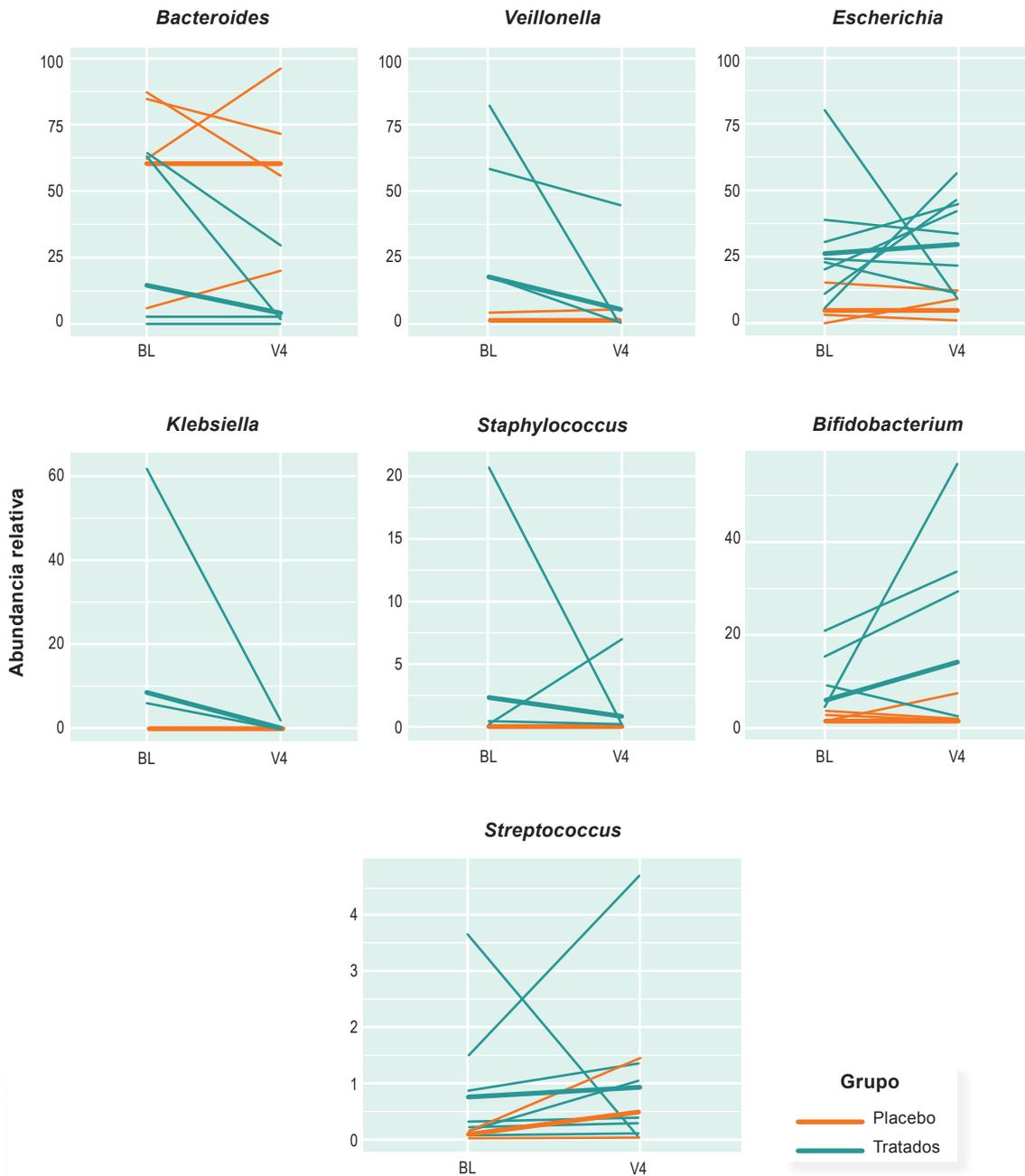


Figura 1. Cambios en la abundancia relativa de los géneros destacados a lo largo del tiempo en los lactantes tratados (azul) y en los lactantes que recibieron un placebo (anaranjado). Cada línea fina representa a un solo lactante. La media de los lactantes tratados y de los que recibieron placebo está representada por las líneas en negrita del color correspondiente. Solo se representaron en el gráfico los lactantes que tenían muestras de referencia (BL) y en la cuarta visita (V4).

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de este ensayo clínico aleatorizado piloto, no indicaron cambios significativos en los marcadores importantes de inmunidad y seguridad en los lactantes con cólicos tratados con probióticos. Una fortaleza de este estudio fue el seguimiento muy cuidadoso de la población de lactantes con cólicos alimentados con leche materna.

Los datos demostraron la seguridad y tolerabilidad del probiótico *L. reuteri* cepa DSM 17938 en lactantes con cólicos.

Un hallazgo inesperado, encontrado en más de la mitad de los participantes, fue la neutropenia, una alteración asociada con mayor riesgo de infección. Una hipótesis congruente con los datos obtenidos es que, en los lactantes con cólicos, la inflamación intestinal leve podría provocar la emigración de neutrófilos a la luz intestinal, lo que daría lugar a una calprotectina fecal elevada (que constituye el 60% de la proteína citosólica de los neutrófilos). La hipótesis de estudio fue que la inflamación intestinal puede estar relacionada con los cólicos y los resultados obtenidos concuerdan con esta hipótesis. Aunque el intestino puede estar inflamado, no se encontraron pruebas de inflamación sistémica en estos lactantes, sobre la base de las citoquinas séricas evaluadas.

En conclusión, la administración diaria de la cepa DSM 17938 de *L. reuteri* parece ser segura y bien tolerada en lactantes con cólicos, incluso en aquellos con neutropenia, la cual coexiste frecuentemente. La respuesta al placebo del 66% indica que muchos lactantes con cólicos los resolverán en 3 semanas.

Efectos de un Probiótico en los Cólicos del Lactante

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 Probiotics May Increase CC-Chemokine Receptor 7 Expression in Infants Treated with for Colic

de Savino F, Galliano I, Bergallo M y colaboradores

integrantes de Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino; Scuola di Medicina, Università degli Studi di Torino, Turin, Italia

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por *Frontiers in Pediatrics* 7(292):1-7, Jul 2019

Introducción

Los estudios publicados demostraron que los probióticos como *Lactobacillus reuteri* pueden afectar a las células que desempeñan un papel crucial en el sistema inmunitario como los receptores de quimioquinas. El receptor de quimioquinas CC tipo 7 (CCR7) participa en la inducción eficaz de las reacciones inmunitarias, así como en su silenciamiento y regulación. El CCR7 es esencial para la migración dirigida de las células inmunitarias adaptativas y la generación de células T reguladoras. Está implicado en la migración, activación y supervivencia de múltiples tipos de células, como las células dendríticas, las células T, los eosinófilos, las células B y las células endoteliales. El sistema de señalización CCR7 está implicado en diversos procesos biológicos, como la homeostasis de los ganglios linfáticos, la activación de las células T, la tolerancia inmunitaria y las respuestas inflamatorias. La interleuquina 10 (IL-10) es posiblemente la citoquina antiinflamatoria más potente; es producida por casi todas las células inmunitarias innatas y adaptativas y desempeña un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis intestinal, debido a sus funciones antiinflamatorias. Durante una infección, la IL-10 inhibe la actividad de las células T colaboradoras de tipo 1, las células *natural killer* y los macrófagos. En los lactantes, el sistema inmunitario de la mucosa está constantemente expuesto a una amplia gama de especies microbianas comensales y potencialmente patógenas. Los linfocitos intraepiteliales intestinales proporcionan una primera línea de protección.

Las pruebas existentes apoyan el concepto de que los cólicos del lactante podrían representar inflamación intestinal y disbiosis microbiana.

El objetivo del presente estudio fue investigar la expresión del CCR7 y la IL-10 en lactantes con cólicos tratados con *L. reuteri* DSM 17938 durante 28 días.

Pacientes y métodos

Este estudio se llevó a cabo en el Departamento de Pediatría, del *Regina Margherita Children Hospital*, Turin, Italia, entre septiembre de 2017 y agosto de 2018. Se reclutaron 50 lactantes de término con lactancia materna exclusiva de menos de 50 días, que se aleatorizaron en números iguales para recibir *L. reuteri* DSM 17938 o un placebo durante 28 días. La edad promedio del grupo tratado con el probiótico fue de 28.5 días, y de 32.5 días en el grupo placebo. Se incluyó a los recién nacidos de entre 37 y 40 semanas, con un peso al nacer de entre 2500 y 4000 g y un puntaje de Apgar a los 5 minutos superior a 7. Todos los lactantes presentaron cólicos y se les hizo un análisis de sangre durante los exámenes ambulatorios de rutina. Se utilizaron los criterios de Wessel modificados para el diagnóstico del cólico infantil.

A cada participante se le realizó un examen físico en el momento de la incorporación al estudio (día 1), y el día 28. Los padres completaron un cuestionario diario, que comprendió datos sobre el estado de salud general del lactante, principalmente

En un estudio publicado en 2018, los autores encontraron que los lactantes con cólicos tratados con *L. reuteri* DSM17938 durante 30 días, mostraron una disminución significativa de los valores de calprotectina y del tiempo de llanto.

A los participantes se los dividió aleatoriamente para recibir diariamente el probiótico *L. reuteri* DSM17938 (1×10^8 ufc) o un placebo.

la aparición de cualquier enfermedad y el uso de antibióticos u otros medicamentos, así como los signos y los síntomas gastrointestinales, como el tiempo de llanto, los vómitos y las regurgitaciones y los hábitos de defecación.

Se recolectó sangre periférica y se evaluaron los niveles de expresión de ARN mensajero del CCR7 y de IL-10 mediante el método de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, tanto al inicio como después del período de estudio.

El criterio principal de valoración fue la medición del nivel de expresión del ARN mensajero del CCR7 en el grupo de estudio en el día 1 y en el día 28.

Resultados

En la Tabla 1 se presentan los valores de la expresión de ARN mensajero de CCR7 y de IL-10 en los grupos que recibieron el probiótico o el placebo. Después del período de estudio, se encontró un aumento de los niveles de expresión del CCR7 en los lactantes tratados con el probiótico, pero no en los controles ($p < 0.0020$). No se observaron diferencias para la IL-10 tras el período de estudio en ninguno de los dos grupos.

Tabla 1. Marcadores inflamatorios en sangre (Δ Ct), en lactantes con cólicos en el momento del reclutamiento y después de 28 días de aporte suplementario con *L. reuteri* o placebo.

Variables	Probiótico (n = 25)	Placebo (n = 2)	Valor de p
IL-10 (Δ Ct) DE (día 1)	8.64 \pm 1.10	8.61 \pm 1.40	0.111*
IL-10 (Δ Ct) DE (día 28)	8.84 \pm 2.31	9.31 \pm 1.30	–
CCR7 (Δ Ct) DE (día 1)	2.73 \pm 1.10	1.86 \pm 1.10	0.86*
CCR7 (Δ Ct) DE (día 28)	1.82 \pm 1.45	1.21 \pm 0.60	–

Los datos se presentan como medias y desviaciones estándar (DE).

*Prueba de Mann-Whitney.

Al inicio de la investigación, el tiempo de llanto diario fue comparable en los grupos de probióticos y control: 341.55 \pm 25.80 frente a 337.21 \pm 29.2 minutos, respectivamente ($p =$ no significativa). Después de 28 días, el tiempo promedio diario de llanto disminuyó significativamente en el grupo que recibió el probiótico: 78.34 \pm 23.24 frente a 232.24 \pm 31, respectivamente ($p < 0.001$) (Tabla 2).

Tabla 2. Tiempo de llanto e inquietud (media de minutos por día) en el día 1 y en el día 28 en los grupos placebo y de *L. reuteri*.

Variable (minutos)	Placebo (n = 25)	<i>L. reuteri</i> (n = 25)	Valor de p
Tiempo de llanto por día 1	337.21 \pm 29.2	341.55 \pm 25.80	N.S.
Tiempo de llanto por día 28	232.24 \pm 31	78.34 \pm 23.24	< 0.001*

Datos como media \pm desviación estándar.

Análisis estadístico: *prueba de Mann-Whitney.

Discusión y conclusión

Recuerdan los autores que el mecanismo inmunológico que subyace a los efectos de los probióticos como *L. reuteri* son probablemente las células T reguladoras, según estudios previos. Aunque el mecanismo preciso no está claro, consideran que la reacción entre *L. reuteri* y las células entéricas, tanto epiteliales como no epiteliales, debe ser activa en la modulación de los efectos antiinflamatorios intrínsecos en el intestino, como se demostró en modelos con animales *in vivo*.

El presente estudio aleatorizado de lactantes amamantados que presentaban cólicos, encontró una disminución del tiempo de llanto, en concordancia con un metanálisis de 4 ensayos aleatorizados. También, se registró un aumento de la expresión del CCR7 en los lactantes tratados con el probiótico *L. reuteri* DSM 17938 durante 28 días, pero no en el grupo placebo. No se observaron diferencias en cuanto a la IL-10 después del período de estudio en ninguno de los dos grupos. El aumento del CCR7 podría representar una respuesta al tratamiento probiótico. Dado que se utilizó una muestra relativamente pequeña para llevar a cabo este estudio, consideran necesario replicar la investigación en diferentes ámbitos y a largo plazo para obtener resultados comparables. En conclusión, los lactantes amamantados que presentan cólicos tuvieron una disminución significativa del tiempo de llanto y un aumento de la expresión del CCR7 en aquellos que recibieron el probiótico *L. reuteri* DSM 17938 durante 28 días, pero no en el grupo con placebo.

Entre los lactantes amamantados que sufrían cólicos se encontró una disminución del tiempo de llanto. Por otro lado, aquellos que recibieron *L. reuteri* DSM 17938 presentaron un aumento en la expresión del CCR7.

Lactobacillus reuteri para el Tratamiento del Cólico del Lactante

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Lactobacillus Reuteri to Treat Infant Colic: A Meta-analysis**

de Sung V, D'Amico F, Tancredi D y colaboradores

integrantes de University of Melbourne, Melbourne, Australia; Duquesne University, Pittsburgh; University of California Davis Health System, Sacramento, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por **Pediatrics** 141(1):1-12, Ene 2018

Introducción y objetivos

El cólico del lactante (CDL) es un trastorno de causa desconocida que afecta a uno de cada 5 lactantes menores de 3 meses. El trastorno se manifiesta por episodios de llanto inconsolable e irritabilidad, y se define habitualmente por los criterios modificados de Wessel, a saber, llanto/irritabilidad > 3 horas por día, por ≥ 3 días por semana. El CDL se ha asociado con traumatismo de cráneo por abuso, con depresión materna y con suspensión prematura de la lactancia materna. Se considera que es un trastorno autolimitado, pero se dispone de evidencia creciente que el CDL puede producir efectos adversos a largo plazo sobre la conducta, el sueño y las alergias.

Numerosos estudios en la última década han informado diferencias en la microflora intestinal entre lactantes con CDL y sin él, lo que ha llevado a investigar el efecto de los probióticos en este trastorno. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 ha mostrado resultados promisorios en algunos estudios, pero los resultados no han sido congruentes. Varios metanálisis han detectado efectividad del probiótico en lactantes alimentados con pecho, pero no en los que reciben fórmula láctea.

El objetivo de este metanálisis de datos de participantes individuales (MDPI) fue determinar si la administración de *L. reuteri* DSM 17938 a lactantes con CDL reduce el llanto/irritabilidad en comparación con un placebo y si estos efectos son modificados por factores predeterminados (exposición a inhibidores de la bomba de protones, fórmulas lácteas hipoalergénicas y dietas maternas).

Pacientes y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Medline, Ovid, Embase, CINAHL, DARE y Cochrane, y se identificaron estudios publicados hasta junio de 2017. El MDPI incluyó estudios controlados, aleatorizados y con doble enmascaramiento que hubieran utilizado exclusivamente *L. reuteri* DSM 17938. El diagnóstico de CDL se hizo con los criterios modificados de Wessel. Los criterios de valoración debían incluir la duración de los episodios de llanto/irritabilidad. Los estudios debían haber excluido los pacientes con uso previo de antibióticos. El sesgo de publicación se evaluó con el análisis de diagramas en embudo.

Los criterios principales de valoración fueron la duración del llanto/irritabilidad (minutos por día) y el éxito del tratamiento ($\geq 50\%$ de reducción del tiempo de llanto/irritabilidad a los 21 días de tratamiento). Los criterios secundarios de valoración fueron las modificaciones en el tiempo de llanto/irritabilidad y el éxito del tratamiento a los 7 días y a los 14 días.

Los datos de los pacientes individuales fueron ingresados en modelos de regresión de efectos mixtos lineales generalizados. Se usaron modelos logarítmicos de Poisson para estimar los cocientes de incidencia (IR, *incidence ratios*) ajustados, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se calcularon los números necesarios a tratar (NNT), y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

La etiología del CDL no ha sido adecuadamente determinada, por lo que las opciones terapéuticas son escasas.

Resultados

Se identificaron inicialmente 17 estudios, de los cuales 4 fueron incluidos en este metanálisis. Todos los trabajos incluían lactantes alimentados con pecho, y un estudio, lactantes alimentados con fórmula láctea. Las investigaciones sumaban un total de 345 lactantes con CDL (probióticos: 174; placebo: 171). El análisis del diagrama en embudo concluyó que era improbable la presencia de sesgo de publicación.

No se detectaron diferencias en las características basales de los grupos dentro de cada estudio. La duración del llanto/irritabilidad fue registrada por los padres. Se detectó que esta duración se redujo en ambos grupos (probiótico y placebo), pero fue significativamente menor en el grupo de probiótico en los puntos temporales de seguimiento (7 días, 14 días y 21 días). La diferencia en la reducción del tiempo de llanto/irritabilidad en el grupo de probiótico fue significativamente mayor a los 7 días (-21.0, IC 95%: -42.0 a -0.05 minutos por día), y a los 21 días (-25.4, IC 95%: -47.3 a -3.5 minutos por día). Estas diferencias se registraron en los lactantes alimentados con pecho y no en los alimentados con fórmula láctea. El NNT para éxito del tratamiento el día 21 fue 2.6 (IC 95%: 2.0 a 3.6) en los lactantes alimentados con pecho. Ningún estudio informó efectos adversos.

El grupo de probiótico mostró casi el doble de probabilidad de experimentar éxito del tratamiento que el grupo control.

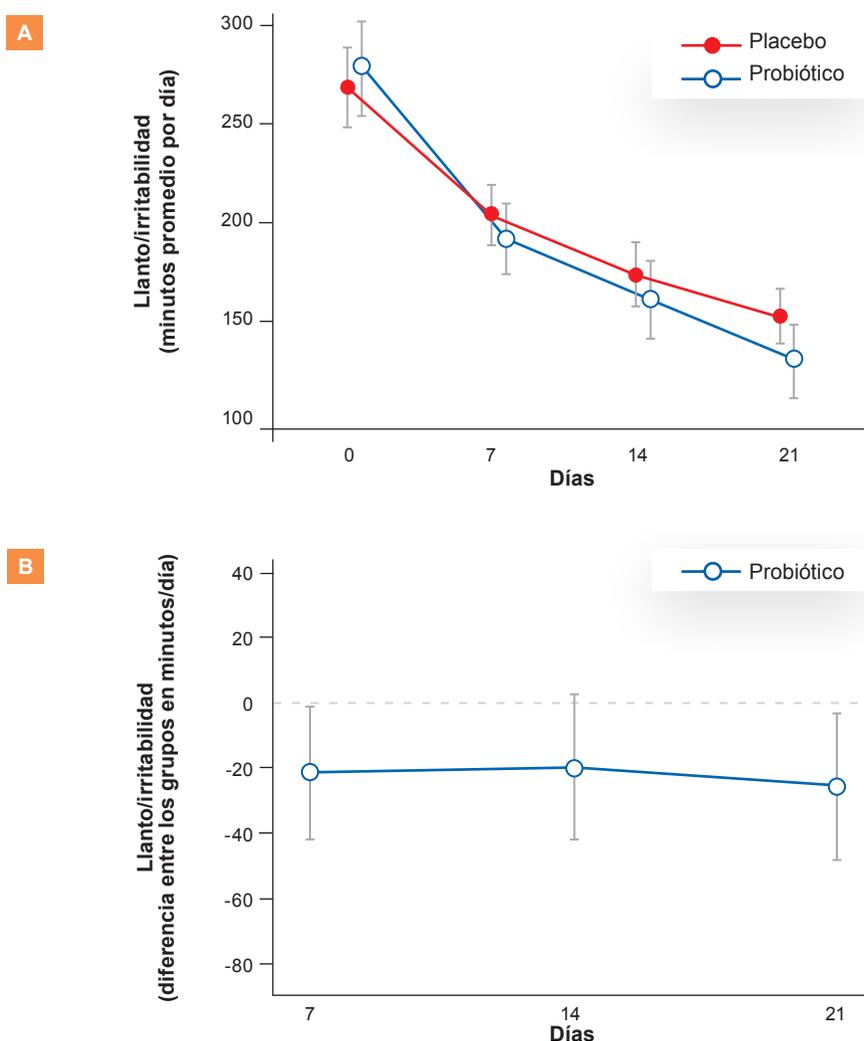


Figura 1. A) Duración del llanto/irritabilidad (media; IC 95%) por días posaleatorización y por grupo de tratamiento. B) Diferencia promedio (IC 95%) de la duración del llanto/irritabilidad entre los grupos. En el panel B, los datos representan la diferencia promedio esperable de la duración del llanto/irritabilidad, entre los grupos y entre el inicio y el final del estudio (probiótico menos placebo). Una diferencia negativa implica mayor reducción en el grupo de probiótico que en el grupo placebo. Por ejemplo, en el día 21 el grupo de probiótico redujo, por día, aproximadamente 25 minutos de llanto/irritabilidad más que el grupo placebo.

Tabla 1. Tratamiento exitoso y análisis de subgrupos según el tipo de alimentación.

Subgrupo		Día 7			Día 14			Día 21		
		n	Tratamiento exitoso n (%)	Tratamiento exitoso IR (IC 95%) ^a	n	Tratamiento exitoso n (%)	Tratamiento exitoso IR (IC 95%) ^a	n	Tratamiento exitoso n (%)	Tratamiento exitoso IR (IC 95%) ^a
Todos ^b	Placebo	150	17 (11)	2.08 (1.26, 3.42)	144	36 (25)	1.98 (1.46, 2.17)	144	56 (39)	1.71 (1.35, 2.15)
	Probiótico	159	39 (25)		151	76 (50)		149	99 (66)	
Lactancia materna ^{b, c, **}	Placebo	113	10 (9)	3.03 (1.68, 5.48)	112	28 (25)	2.27 (1.63, 3.15)	112	41 (37)	2.07 (1.60, 2.68)
	Probiótico	118	33 (28)		114	66 (58)		115	87 (76)	
Leche maternizada ^{c, **}	Placebo	37	7 (19)	0.75 (0.27, 2.15)	32	8 (25)	1.05 (0.45, 2.47)	32	15 (47)	0.73 (0.39, 1.36)
	Probiótico	41	6 (15)		37	10 (27)		34	12 (35)	

IR, cociente de incidencia; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; NNT, número necesario a tratar
Tratamiento exitoso: $\geq 50\%$ de reducción en el tiempo de llanto/irritabilidad, con respecto al inicio.

^a Análisis ajustado por sexo, edad al ingreso al estudio, peso de nacimiento, tipo de parto (vaginal o cesárea), antecedente familiar de alergia y tipo de alimentación.

^b Las estimaciones del NNT se hicieron en modelos de efectos mixtos lineales/normales con EE (error estándar) congruentes, para obviar las dificultades presentadas por la distribución binomial o de Poisson. El NNT para todo el grupo fue 7.9 (IC 95%: 4.9 a 20.5) al día 7, 4.0 (IC 95%: 2.9 a 6.6) al día 14, y 3.7 (IC 95%: 2.6 a 6.0) al día 21. En el subgrupo de pacientes alimentados con pecho materno, el NNT fue 5.4 (IC 95%: 3.7 a 10.0) al día 7, 3.1 (IC 95%: 2.3 a 4.8) al día 14, y 2.6 (IC 95%: 2.0 a 3.6) al día 21.

^c Los efectos del tratamiento fueron significativamente heterogéneos según el tipo de alimentación, en los 3 puntos temporales de control.

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Discusión y conclusiones

Los autores indican que este es el primer MDPI que evalúa la efectividad de la administración de *L. reuteri* DSM 17938 en el tratamiento del CDL. Los datos agrupados sugieren que el probiótico reduce de manera eficaz el tiempo de llanto/irritabilidad en lactantes con CDL alimentados con pecho. Este efecto no fue significativo en los lactantes alimentados con fórmula láctea.

Los resultados del estudio son coincidentes con los de trabajos previos. La diferencia de efectividad entre los niños alimentados con leche materna y con fórmula láctea ha sido observada con anterioridad, aunque se requieren ulteriores investigaciones. Se sabe que la composición de la microbiota de los lactantes que se alimentan con leche materna difiere de la de los que reciben fórmula láctea. En la primera, predominan las bifidobacterias, mientras que las segundas presentan una composición más diversa. Se han adelantado hipótesis, como los efectos directos de microorganismos o de oligosacáridos presentes en la leche materna, y la presencia de sustancias específicas en las fórmulas lácteas que impedirían la acción de los probióticos. Por otro lado, el tipo de alimentación no parece afectar la prevalencia del CDL.

Los autores destacan las fortalezas del estudio, a saber, tamaño muestral grande, estudios individuales aleatorizados, enmascarados y controlados con un placebo; uniformidad en los estudios en lo referente a la intervención y a los criterios de valoración; ajuste en el análisis de potenciales factores de confusión; análisis por intención de tratar.

Se mencionan también las debilidades del metanálisis, como ser, diferentes métodos de medición de las variables; número limitado de lactantes alimentados con fórmula láctea para poder sacar conclusiones de este subgrupo; no se pudo determinar adecuadamente las modificaciones del efecto asociadas con inhibidores de la bomba de protones, con fórmulas lácteas hipoalergénicas o con dietas maternas.

En conclusión, *L. reuteri* DSM 17938 es eficaz para reducir el tiempo de llanto/irritabilidad en lactantes con CDL que reciben alimentación con pecho.

Los datos sugieren que el probiótico reduce de manera eficaz el tiempo de llanto/irritabilidad en lactantes con CDL alimentados con leche materna.

Beneficios del Uso de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en el Cólico del Lactante

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 for the Management of Infantile Colic in Breastfed Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

de Szajewska H, Gyrczuk E, Horvath A

integrantes de Medical University of Warsaw, Varsovia, Polonia

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por *The Journal of Pediatrics* 162(2):257-262, Feb 2013

Introducción y objetivos

El cólico del lactante (CDL) es un trastorno que se presenta en lactantes entre el momento del nacimiento y los 4 meses de vida y que se caracteriza por paroxismos de irritabilidad o llanto sin causa obvia; comienzo y terminación brusca; ausencia de retraso del crecimiento; y episodios ≥ 3 horas de duración, al menos 3 días por semana, por al menos una semana.

Si bien se considera que el CDL es un trastorno benigno y autolimitado, algunos investigadores lo han asociado con mayores probabilidades de dolor abdominal recurrente, enfermedades alérgicas y trastornos psicológicos.

No se conoce con precisión la etiología del CDL. Las hipótesis propuestas incluyen contracciones intestinales dolorosas, intolerancia a la lactosa, alergia alimentaria, alteración de la microbiota intestinal, exceso de gas intestinal y malinterpretación parental del llanto normal. Se han intentado diversos enfoques terapéuticos, tales como fórmulas lácteas hidrolizadas, o a base de soja o deslactosadas; sacarosa; infusiones de hierbas; más tiempo en brazos; musicoterapia; masajes, y manipulación espinal, entre otros, pero ninguno ha probado ser efectivo. Evidencia reciente ha sugerido el beneficio de los probióticos en el CDL, entre ellos *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, si bien los estudios han presentado limitaciones metodológicas que impiden generalizarlos.

En este ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y con doble enmascaramiento, los autores compararon la efectividad de *L. reuteri* DSM 17938 con un placebo para el tratamiento de lactantes con CDL alimentados a pecho.



Pacientes y métodos

El estudio se realizó con los estándares CONSORT. Fue aprobado por un comité universitario de ética y los padres de los participantes firmaron un consentimiento informado. La investigación se llevó a cabo entre 2010 y 2011 en una unidad de medicina familiar en Varsovia, Polonia. Se consideraron candidatos para el estudio los lactantes menores de 5 meses que cumplieran los criterios diagnósticos de CDL, y que recibieran al menos el 50% de su alimentación como leche materna. Se excluyeron los lactantes con enfermedad aguda o crónica, con trastornos gastrointestinales o que hubieran utilizado antibióticos o probióticos en los 7 días previos.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir *L. reuteri* DSM 17938 en dosis de 10^8 unidades formadoras de colonias o un placebo. Los tratamientos fueron administrados durante 21 días. Los padres o adultos a cargo registraron diariamente los cólicos, su gravedad, su duración y cualquier efecto adverso. Las visitas de seguimiento se hicieron en los días 7, 14, 21 y 28.

Los criterios principales de valoración fueron el éxito del tratamiento (definido como la reducción de al menos 50% del tiempo promedio de llanto diario) y la duración del llanto (minutos/día). Los criterios secundarios de valoración fueron la reducción del tiempo promedio de llanto diario, la persistencia del CDL después de la intervención, la percepción parental de la gravedad del cólico y la calidad de vida familiar. Estas 2 últimas variables fueron medidas por una escala visual analógica (EVA, rango 0 a 10). Se registraron, además, los efectos adversos detectados.

Tabla 1. Criterios primarios de valoración.

Resultado	Grupo de probiótico (n = 40)	Grupo placebo (n = 40)	RR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	p*
Éxito del tratamiento: Reducción en el tiempo promedio diario de llanto \geq 50%					
Día 7	6	0	--	7 (4-19)	0.026
Día 14	30	7	4.3 (2.3-8.7)	2 (2-3)	< 0.001
Día 21	39	15	2.6 (1.8-4.0)	2 (2-3)	< 0.001
Día 28†	40	25	1.6 (1.3-2.1)	3 (2-5)	< 0.001
Diferencia de medianas (IC 95%)					
Duración del llanto en min/día (mediana, RIC)					
Basal	240 (210-270)	240 (203-278)	0.0 (-30 a 30)	N/A	0.8
Día 7	180 (149-180)	180 (150-210)	0.0 (-60 a 0)	N/A	0.002
Día 14	105 (101-120)	150 (120-180)	-45 (-75 a -30)	N/A	< 0.0001
Día 21	75 (60-90)	128 (116-150)	-53 (-83 a -45)	N/A	< 0.0001
Día 28†	52 (45-75)	120 (90-128)	-68 (-75 a -60)	N/A	< 0.0001

RR, riesgo relativo; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; RIC, rango intercuartílico; N/A, no aplicable; NNT, número necesario a tratar.

* Prueba exacta de Fisher, chi al cuadrado o prueba de Mann-Whitney, según lo apropiado.

† Visita de seguimiento una semana después del final de la intervención.

Tabla 2. Criterios secundarios de valoración.

Resultado	Grupo de probiótico (n = 40)	Grupo placebo (n = 40)	RR (IC 95%)	p*
Reducción en el tiempo promedio diario de llanto al día 21**				
Reducción en el tiempo promedio diario de llanto al día 28**				
Diferencias de medianas (IC 95%)				
Percepción parental de la gravedad, mediana (RIC)				
Escala EVA: 0 = sin dolor; 10 = dolor intenso				
Basal	8.4 (7.7-8.7)	8 (7.5-8.4)	0.4 (-0.5 a 0.9)	0.054
Día 7	3.2 (2.6-4.0)	5.5 (5.0-6.2)	-2.4 (-3.0 a 1.9)	< 0.0001
Día 21	2.2 (2.0-2.6)	5.0 (4.4-5.2)	-2.8 (-3.1 a -2.8)	< 0.0001
Día 28†	2.1 (2.0-2.2)	5.1 (4.2-5.2)	-3.0 (-3.1 a -2.9)	< 0.0001
Calidad de vida familiar (mediana; rango)				
Escala VAS: 0 = sin efecto; 10 = muy buen efecto				
Día 7	8.0 (7.5-8.2)	5.1 (4.9-6.1)	2.9 (1.9-3.0)	< 0.0001
Día 21	8.5 (8.0-8.6)	5.1 (5.0-5.6)	3.4 (3.0-3.4)	< 0.0001
Día 28†	8.7 (8.3-9.0)	5.3 (5.1-6.1)	3.5 (3.2-3.8)	< 0.0001

RR, riesgo relativo; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; RIC, rango intercuartílico; EVA, escala visual analógica (rango: 0 a 10).

* Prueba exacta de Fisher, chi al cuadrado o prueba de Mann-Whitney, según lo apropiado.

** < 3 horas/día.

† Visita de seguimiento una semana después del final de la intervención.

El análisis de los resultados se hizo bajo la premisa de la intención de tratar. Se utilizó la prueba de la *t* de Student para comparar las variables continuas con distribución normal, y la prueba de la *U* de Mann-Whitney para las variables sin distribución normal. La prueba de chi al cuadrado y la prueba exacta de Fisher se utilizaron para comparar porcentajes. Se calcularon los riesgos

relativos (RR), el número necesario a tratar (NNT) y la diferencias de medianas, con sus intervalos de confianza del 95%. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$ en pruebas bilaterales.

Resultados

Se incluyeron 80 lactantes, 40 en el grupo con probiótico y 40 en el grupo con placebo. No se hallaron diferencias basales demográficas ni clínicas, aunque el antecedente familiar de alergia fue más frecuente en el grupo con probiótico. La tasa de éxito terapéutico fue significativamente mayor en el grupo con probiótico en todos los puntos temporales de control.

La percepción parental de la intensidad del dolor y la calidad de vida también se modificaron favorablemente en forma significativa en el grupo con probiótico. No se registraron eventos adversos en ninguno de los grupos.

El tiempo de llanto se redujo significativamente en el grupo con probiótico, en comparación con el grupo con placebo.

Discusión y conclusiones

La administración de *L. reuteri* DSM 17938 a lactantes alimentados total o predominantemente con leche materna es superior a un placebo para la reducción de los síntomas del CDL. Los hallazgos de este estudio son coincidentes con los de análisis previos. El probiótico produjo una disminución del tiempo de llanto significativamente mayor que el placebo, aunque este último grupo mostró también mejoría (37.5% de los lactantes), como se ha observado en trabajos previos. Se cree que, en el contexto del CDL, el efecto beneficioso del placebo puede deberse a una actitud más relajada de los padres ante el llanto del bebé. La historia natural del CDL, con tendencia a la mejoría espontánea en el tiempo, puede también explicar la mejoría observada con el placebo, por lo que los autores expresan una nota de cautela al interpretar los resultados.

No han sido aún elucidados los mecanismos de acción de *L. reuteri*. Se ha postulado un efecto directo sobre la motilidad intestinal, sobre la inervación sensitiva colónica, sobre la contractilidad y sobre la percepción del dolor. Se han documentado también efectos antiinflamatorios de los probióticos y modificaciones en la microbiota intestinal. En un estudio se observó disminución de los lactobacilos y aumento de los bacilos coliformes en la microflora intestinal de los lactantes con CDL. Otros investigadores piensan que el CDL puede ser la primera manifestación de alergia alimentaria, y que los probióticos ejercerían una acción moduladora sobre la respuesta alérgica.

Los autores indican algunas fortalezas del estudio como ser el tamaño muestral adecuado y la falta de abandonos durante el seguimiento; la metodología rigurosa para la aleatorización y el enmascaramiento; y la utilización de criterios diagnósticos ampliamente aceptados. Se señalan también algunas limitaciones del estudio, a saber, datos obtenidos por informes subjetivos de terceros (padres) y la falta de evaluación del cumplimiento terapéutico.

En conclusión, los lactantes alimentados con leche materna, en forma total o parcial, se benefician con la administración de *L. reuteri* DSM 17938 para el tratamiento del CDL.

Se han documentado los efectos antiinflamatorios de los probióticos y las modificaciones en la flora intestinal: disminución de los lactobacilos y aumento de los bacilos coliformes en la microflora intestinal de los lactantes con CDL.

Intervenciones sobre la Microbiota Intestinal en Pediatría

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Probiotics for Infantile Colic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Investigating *Lactobacillus reuteri* DSM 17938**

de Chau K, Lau E, Koren G y colaboradores

integrantes de **University of Toronto, Toronto, Canadá**

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por **The Journal of Pediatrics** 166(1):74-78, Ene 2015

Introducción

El llanto es considerado un comportamiento normal durante la infancia debido a que actúa como un mecanismo de supervivencia para alertar y solicitar ayuda para necesidades no satisfechas como hambre, cambio de pañales, temperatura y dolor. Sin embargo, entre el 5% y el 40% de los niños lloran de forma excesiva y presentan, al mismo tiempo, flatulencias. Este cuadro es conocido como cólico infantil, y se define como la aparición de paroxismos de irritabilidad y llanto en un niño sano y bien alimentado, de una duración total de al menos 3 horas diarias durante más de 3 días, durante un período de 3 semanas. Estos paroxismos pueden comenzar y resolverse sin una causa aparente, por lo que los cólicos infantiles son difíciles de prevenir.

La etiología del cólico infantil no es clara, pero se han propuesto diversas causas como hipersensibilidad a la leche de vaca, deficiencias en la expresión de lactosa, superproducción de gases y contracción intestinal. Se ha estudiado, además, la microbiota intestinal de los niños con cólicos, y se encontró que presentaban un patrón de diversidad microbiana diferente al de los niños sin cólicos. Además, los lactantes con cólicos suelen tener más frecuentemente colonización intestinal por microorganismos potencialmente patógenos, como *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Clostridium*.

Los probióticos son organismos vivos que confieren beneficios al ser administrados en dosis adecuadas, y se ha postulado que el aporte suplementario con estos productos puede modular los patrones de diversidad de la microbiota intestinal.

El objetivo de este estudio clínico, aleatorizado y controlado con placebo fue conocer la eficacia del probiótico *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en el tratamiento de los cólicos infantiles en niños canadienses alimentados con pecho.

Metodología

Se diseñó un estudio aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego, que fue llevado a cabo entre febrero de 2012 y abril de 2014 en un hospital pediátrico en Toronto, Canadá. Se incorporaron niños con diagnóstico de cólico infantil, de 3 semanas a 6 meses de edad, alimentados con pecho, nacidos a término y con un peso al nacer mayor de 2500 g.

Todos los participantes fueron aleatorizados para recibir *L. reuteri* DSM 17938 o placebo. El tratamiento activo contenía 10⁸ UFC/5 gotas de *L. reuteri* DSM 17938 suspendidas en aceite de girasol, y dióxido de silicio entre otros excipientes. El placebo contenía solo los excipientes. Los padres debieron llevar un diario de 21 días en el cual registraron la frecuencia de los cólicos, el tiempo de llanto y el tiempo de irritabilidad. Se registró, además, la frecuencia de las deposiciones y sus características, así como los eventos adversos si los hubiera.

El criterio principal de valoración fue el tiempo promedio de llanto y el tiempo promedio de irritabilidad, desde el inicio hasta el día 21 del tratamiento. El criterio secundario de valoración

Se ha demostrado eficacia de los probióticos en la disminución de la inflamación intestinal al suprimir la colonización de bacterias productoras de gas.

fue la cantidad de participantes que respondieron al tratamiento en los días 7, 14 y 21; la respuesta se definió por una disminución del 50% o más en el tiempo diario de irritabilidad o llanto.

Resultados

Se evaluaron 186 niños, de los cuales fueron aleatorizados finalmente 55, 27 para el grupo placebo y 29 para recibir *L. reuteri* (grupo tratado). Tres participantes de este último grupo fueron retirados del estudio debido a que comenzaron un tratamiento con antibióticos, tuvieron dificultad para recibir el probiótico o sus padres no completaron el diario. No se informaron eventos adversos en ninguno de los dos grupos.

Las características iniciales, como sexo, tipo de parto, edad, parámetros de crecimiento y antecedentes familiares de tabaquismo o enfermedades gastrointestinales, fueron similares entre los grupos. Tampoco hubo diferencias significativas en el tiempo de llanto y el tiempo de irritabilidad entre el grupo placebo y el grupo tratado (122 min/día; rango intercuartílico [RIC]: 75 min/día, frente a 131 min/día; RIC: 65 min/día).

Respecto de los criterios de valoración primarios, al día 21 (final del estudio) el tiempo de llanto promedio y el tiempo de irritabilidad promedio fueron significativamente menores en el grupo tratado que en el grupo con placebo (1719 y 750 min [29 y 13 horas] frente a 2195 y 764 min [37 y 13 horas], $p = 0.028$; riesgo relativo [RR]: 0.78; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.58 a 0.98).

Tabla 1. Criterio principal de valoración. Duración del tiempo de llanto entre el grupo tratado y el grupo placebo.

Tiempo	Duración del tiempo de llanto, min/día			Llanto total/21 día, minutos, promedio \pm DE			Valor de p
	Placebo (n = 28)	<i>L. reuteri</i> (n = 24)	Diferencia de mediana (IC95%)	Placebo (n = 522)	<i>L. reuteri</i> (n = 24)	Diferencia de mediana (IC95%); RR (IC95%)	
Inicio	122 (163-88)	131 (149-84)	(-29 a 46)				0.804
Día 7	120 (149-91)	90 (129-53)	-30 (-65 a 5)				0.032
Día 14	103 (140-78)	75 (103-54)	-28 (-55 a 0)				0.018
Día 21	102 (148-61)	60 (99-35)	42 (-74 < -10)				0.045
Total				2195 \pm 764	1719 \pm 750	477 (53-900); 0.78 (0.58-0.98)	0.028

En general, el grupo tratado tuvo mayor reducción en el tiempo de llanto e irritabilidad al final del período de tratamiento, de 60 min y 87 min, respectivamente ($p = 0.045$).

Además, en el grupo tratado, los niños redujeron su tiempo de llanto a la mitad hacia el final del estudio (RR: 3.3; IC 95%: 1.55 a 7.03). La significación estadística fue alcanzada en el día 21.

Tabla 2. Criterio secundario de valoración. Cantidad de respondedores en los grupos placebo y tratado.

Tiempo	Cantidad de respondedores			Valor de p
	Placebo (n = 28)	<i>L. reuteri</i> (n = 24)	RR (IC 95%)	
Día 7	1	4	4.7	0.375
Día 14	3	11	4.3	0.057
Día 21	6	17	3.3 (1.55 a 7.03)	0.035

*Prueba exacta de Fisher.

Respecto de la seguridad y la tolerabilidad, tanto el placebo como el probiótico fueron bien tolerados y no se observaron eventos adversos asociados con su administración. No se registraron tampoco diferencias entre los grupos en cuanto al cambio en el peso promedio de los niños, desde el inicio del estudio hasta su finalización.

Discusión y conclusión

La administración de *L. reuteri* DSM 17938 a niños alimentados con pecho y que presentaban cólicos infantiles, demostró ser superior al placebo en la disminución del llanto diario y las quejas.

Estos resultados son coincidentes con lo informado por investigaciones realizadas en Italia y Polonia, las cuales emplearon definiciones similares de cólico infantil. La información disponible a partir de estos estudios sugiere que la eliminación de la leche vacuna de la dieta del neonato no es eficaz en la reducción del tiempo de llanto.

Otros análisis que utilizaron la misma cepa de *Lactobacillus* comunicaron resultados similares.

Otros autores han demostrado que la adquisición y el desarrollo de la flora intestinal en neonatos es un proceso complejo influenciado por diversos factores, como la modalidad del parto, la alimentación y la región geográfica. La diversidad bacteriana de la microbiota intestinal de los niños con cólicos es menor y, además, es menos estable que la de los niños sin cólicos. Las diferencias observadas en los resultados de los ensayos clínicos que emplearon esta misma cepa se deberían a diferencias en la diversidad y la estabilidad de la microbiota intestinal de los niños en distintos países. Por este motivo, es importante conocer la eficacia de *L. reuteri* en lactantes de distintas partes del mundo.

En conclusión, los hallazgos informados en este estudio apoyan los beneficios de la administración de *L. reuteri* DSM 17938 en niños canadienses con cólicos, tal como fue señalado para niños de otras regiones. Esta investigación provee evidencia respecto de un área geográfica en particular, como Norteamérica, respecto del aporte suplementario con probióticos y el alivio de los síntomas en los lactantes con cólicos.

La diferencia de la mejoría entre los grupos tuvo significación estadística hasta 7 días después de la iniciación del tratamiento, y con una tendencia similar al día 21.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021
www.siicsalud.com



**Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)**

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2624 (C1429DXT) Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4702-1011
www.siicsalud.com

Los textos de Biogaia fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases*. Los artículos fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AD es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, julio 2021. Colección Artículos Destacados (AD), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.