

# Tratamiento del cólico del lactante

JOSÉ CRISTÓBAL BUÑUEL-ÁLVAREZ<sup>a,d</sup>, PAZ GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ<sup>b,d</sup> Y GLORIA OREJÓN DE LUNA<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup>ABS Girona-4. Institut Català de la Salut. Girona. España.

<sup>b</sup>Centro de Salud Manzanares El Real. Área 5 IMSALUD. Madrid. España.

<sup>c</sup>Centro de Salud General Ricardos. IMSALUD. Madrid. España.

<sup>d</sup>Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria.

P416ucua@pgirona.scs.es, jcristobal@wanadoo.es; paz.gonzalez@ctv.es; gloriaol@wanadoo.es

## Resumen

El cólico del lactante (CL) es una entidad clínica de etiología desconocida que afecta a los lactantes sanos y que se resuelve espontáneamente en los 3-4 primeros meses de vida. No hay un consenso sobre su diagnóstico, aunque los criterios más empleados son los de Wessel: llanto de una duración de más de 3 h al día, más de 3 días a la semana, durante más de 3 semanas. Debido a las molestias que supone tanto para el niño, como para su familia, se han realizado estudios sobre la eficacia de determinadas intervenciones. Las 3 revisiones sistemáticas valoradas en este artículo incluyen ensayos clínicos de calidad desigual, y la conclusión es que hay una evidencia limitada que demuestra la eficacia de las fórmulas de hidrolizado de caseína y de soja, de la infusión de té y del consejo para disminuir la estimulación sobre el lactante. El resto de intervenciones evaluadas son ineficaces o bien presentan efectos secundarios indeseables (fármacos anticolinérgicos) que contraindican su uso. Desde el punto de vista práctico, el pediatra debe descartar otras causas de llanto excesivo antes de establecer el diagnóstico de CL. Una vez realizado, debe tranquilizar a los padres y puede aconsejar algunas de las medidas que han mostrado ser eficaces, como la reducción de la estimulación sobre el niño o, en caso de lactantes alimentados con fórmula, hacer un trata-

miento de prueba con hidrolizado de caseína durante una semana y controlar la respuesta a este tratamiento.

## Introducción

El cólico del lactante (CL) es un proceso clínico que afecta hasta al 26% de los recién nacidos sanos en los primeros meses de vida<sup>1</sup>, que evoluciona favorablemente y desaparece espontáneamente hacia los 4 meses de vida. Sin embargo, es un motivo frecuente de consulta, tanto en atención primaria como en los servicios de urgencia hospitalarios. Hay discrepancias en su definición: Illingworth<sup>2</sup> define el CL como un llanto que ocurre, típicamente, por la tarde, comienza en las primeras semanas de vida y desaparece, generalmente, a los 4-5 meses de vida. Anteriormente, Wessel et al<sup>3</sup> lo definieron como episodios de llanto de más de 3 h de duración, más de 3 días a la semana durante más de 3 semanas. Posteriormente, estos criterios han sido cuestionados por otros autores<sup>4</sup>. Como consecuencia, en la bibliografía científica pueden encontrarse estudios sobre el CL que lo definen de formas diferentes. No se conoce con certeza la causa que lo provoca. Por este motivo, a lo largo de la historia se han propuesto diferentes tratamientos dietéticos, farmacológicos y conductuales. A continuación, se realiza una valoración crítica de 3 revisiones sistemáticas que evalúan diversas intervenciones terapéuticas aplicadas en el tratamiento del CL.

## Puntos clave

El cólico del lactante es un proceso de etiología desconocida, autolimitado y que se resuelve espontáneamente hacia el tercer o cuarto mes de vida.

Hay evidencia limitada que apoya la utilización de fórmulas de hidrolizado de caseína, de soja, infusión de té y administración de consejo para disminuir la estimulación sobre el lactante.

Los fármacos (simeticona) son ineficaces o bien tienen efectos secundarios (escopolamina) que contraindican su uso.

Los estudios realizados hasta la fecha son de escasa validez metodológica y pequeño tamaño muestral, y se recomienda realizar en el futuro nuevos ensayos clínicos que resuelvan estos problemas.

Desde el punto de vista práctico, puede estar indicado dar consejo para reducir la estimulación y realizar una prueba con hidrolizado de caseína en niños alimentados con fórmula previamente.

Husereau D, Clifford T, Aker P, et al. *Spinal manipulation for infantile colic*. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2003. (Technology report nº 42.)

## Resumen

Revisión sistemática (RS). No consta ningún conflicto de interés.

Su objetivo fue determinar la eficacia y la seguridad de la manipulación quiropráctica espinal (MQE) para aliviar la sintomatología del CL.

La estrategia de búsqueda se realizó sin restricción idiomática de ensayos clínicos controlados (EEC) en Amed®, Mantis®, Medline, Embase, Biosis Previews, PsycINFO, Pascal, SPORTDiscus, CinahlINAHL, PEDro, la Biblioteca Cochrane, ExtraMed y Dissertation Abstracts, así como en páginas web de las agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, páginas web pediátricas, quiroprácticas y en libros de comunicaciones de congresos.

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes: *a)* el grupo de intervención debía incluir la MQE; *b)* los participantes debían haber sido diagnosticados de CL (cualquier definición de éste), y *c)* el resultado debía contener 1 de estas variables: duración del llanto por semana y/o duración de la irritabilidad y/o la duración combinada de ambos por semana, número y tipo de efectos adversos, duración del sueño, ansiedad de los padres, calidad de vida.

Sobre la extracción de los datos, 2 revisores valoraron independientemente los criterios de inclusión, y otros 2 la validez metodológica (escala de Jadad). Las discrepancias que surgieron se resolvieron mediante consenso.

En los resultados principales, se seleccionaron 218 artículos, y se incluyeron 4 en la RS (todos puntuaron entre 1-2 en la escala de Jadad). Tres no ofrecían datos sobre el ocultamiento de la aleatorización y en 1 fue inadecuada. No se realizó análisis por intención de tratar en ningún estudio.

La existencia de heterogeneidad imposibilitó hacer un metaanálisis. La MQE más el consejo médico fueron más eficaces que la simeticona más el consejo a la semana de tratamiento. Se produjo una reducción media del llanto: 2,7 h (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,4-3 h) frente a 1 h (IC del 95%, 0,6-1,4 h); la MQE más el consejo médico y la medicación fueron más eficaces que el consejo médico y la medicación para reducir la duración del llanto a las 2 semanas: 0,13 h (IC del 95%, 0,03-0,22 h) frente a 2,7 h (IC del 95%, 1,7-3,7 h); no hubo diferencias entre la MQE y la manipulación en zonas placebo a la semana de tratamiento: 3,1 h (IC del 95%, 2,7-3,5 h) frente a 3,1 h (IC del 95%, 2,6-3,6 h). No se comunicaron efectos adversos.

Se concluye que la MQE no parece eficaz para el tratamiento del CL. La seguridad no puede determinarse con los datos actualmente disponibles.

Garrison MM, Chistakis A. *A systematic review of treatments for infant colic*. *Pediatrics*. 2000;106:184-95.

## Resumen

RS. No consta ningún conflicto de interés.

El objetivo del estudio fue realizar una RS de los tratamientos utilizados en el CL.

La estrategia de búsqueda se hizo a partir de referencias en inglés en Medline y el Cochrane Clinical Trials Registry. Se revisó las bibliografías de los artículos recuperados y se contactó con los autores. Se buscó ensayos no publicados en el Medical Editors Trial Amnesty.

Entre los criterios de selección se incluyó EEC en pacientes con CL, así como ensayos cruzados, en el caso de que todos los lactantes hubieran recibido ambas intervenciones.

Respecto a la recopilación y extracción de datos, se tomó como referencia el número de niños en cada grupo de intervención, la edad, los criterios de inclusión/exclusión, la intervención y los resultados de cada ensayo clínico controlado. La valoración de la calidad se realizó a partir de la adecuación de la definición de caso (considerando como ideal el llanto de más de 3 h al día, más de 3 días a la semana durante más de 3 semanas), la aleatorización y un doble ciego adecuado.

Por lo que se refiere a los resultados principales, se recuperaron 53 artículos, de los que se seleccionaron 22. La asignación aleatoria fue apropiada en todos. Sólo 5 estudios cumplieron los 3 criterios de validez. El efecto del tratamiento se midió como número de lactantes que es necesario tratar para disminuir el llanto en uno (NNT). La presencia de heterogeneidad impidió hacer un metaanálisis. La dicicloamina (3 ensayos) fue eficaz, con efectos adversos en el 8% de los niños que la recibieron. La metilescopolamina (1 ensayo) fue ineficaz y tuvo efectos adversos. La simeticona (3 ensayos) fue ineficaz, sin efectos adversos. Hubo mejoría con hidrolizado de caseína (1 ensayo, NNT = 6) y de soja (2 ensayos, NNT = 2). En las dietas de eliminación (3 ensayos) no se obtuvo resultados concluyentes. Las fórmulas con fibra y la adición de lactasa fueron ineficaces (2 ensayos). La disminución de la estimulación de bebé fue eficaz (1 ensayo, NNT = 2). En 2 estudios de intervención conductual, 1 ensayo más con simulador de coche y en otro en el que los padres realizaron entrenamiento intensivo, no se constató mejoría. La infusión de té fue eficaz (1 ensayo, NNT = 3). La cantidad necesaria para lograr dicho efecto podría interferir en la nutrición del lactante.

Los autores concluyen que en el tratamiento del CL podría realizarse una prueba con modificaciones dietéticas, infusión de té y reducción de la estimulación. La dicicloamina y la metilescopolamina están contraindicadas.

Lucassen PLBJ, Assendelft WJJ, Gubbels JW, Van Eijk JTM, Van Geldrop WJ, Neven AK. Effectiveness of treatments for infantile colic. *BMJ*. 1988;316:1563-9.

## Resumen

RS-metanálisis (MA). No consta ningún conflicto de interés.

El objetivo fue determinar la eficacia de las intervenciones dietéticas, farmacológicas y conductuales para el control del CL.

Las fuentes de datos utilizadas fueron Medline (1966-1996), Embase (1986-1995) y el Cochrane Controlled Trials Register, para las que se realizó una búsqueda restringida por edad (menores de 2 años) y se excluyeron *abstracts* y cartas.

La selección de estudios se basó en los criterios de inclusión siguientes: EEC sobre tratamiento del CL en menores de 6 meses, con reducción del llanto-cólico como resultado. Respecto a los criterios de exclusión se seleccionaron EEC que incluían lactantes con patrón de llanto normal y duración de la intervención inferior a 3 días. Dos revisores valoraron los criterios de forma independiente, y las discrepancias se resolvieron por consenso.

Sobre la recopilación y análisis de datos, 2 revisores evaluaron la validez mediante la escala de Jadad (0-5 puntos) y las dis-

crepancias se resolvieron por consenso. La concordancia se midió mediante el índice kappa.

Respecto a los resultados principales, la concordancia interrevisores en la escala de Jadad fue del 86% (índice kappa, 0,71). Se revisaron 50 EEC, y se incluyeron 27 en la revisión. Los resultados se expresaron como tamaño del efecto e IC del 95%. Se aplicó el modelo de efectos aleatorios porque había heterogeneidad clínica. Once de los 27 ensayos obtuvieron menos de 3 puntos en la escala de validez. En las modificaciones en la dieta (hidrolizado de caseína [HC], de soja o bajas en lactosa [10 ensayos]), las fórmulas de HC fueron beneficiosas (tamaño del efecto, 0,22; IC del 95%, 0,09-0,35). Las fórmulas de soja fueron eficaces (tamaño del efecto, 0,32; IC del 95%, 0,17-0,81) y las bajas en lactosa no fueron beneficiosas. En cuanto a los fármacos (10 ensayos), los anticolinérgicos (dicitramina-dicicloverina) fueron eficaces (tamaño del efecto, 0,46; IC del 95%, 0,33-0,60); el 5% de los niños mostraron reacciones adversas. La simeticona no fue beneficiosa. En la intervención conductual (4 ensayos), el aumento del movimiento del niño no disminuyó el llanto. La reducción de la estimulación resultó eficaz para disminuir su duración. En estudios en los que se comparó 2 intervenciones (3 ensayos), el adiestramiento de los padres fue más eficaz que la eliminación de las proteínas de la leche de vaca.

Como conclusión, los HC, las fórmulas de soja y el adiestramiento de los padres para tolerar el llanto y disminuir los estímulos sobre el lactante pueden ser eficaces en el tratamiento del CL. Los anticolinérgicos están contraindicados.

## Discusión

### Limitaciones metodológicas

Las RS<sup>5-7</sup> presentan algunas limitaciones<sup>8</sup>. No fue posible establecer una definición uniforme del CL, debido a la falta de consenso sobre su definición, y en las RS se incluyeron todos los ECC que ofrecían cualquier definición de éste. Garrison y Christakis<sup>6</sup> utilizaron los criterios de Wessel<sup>3</sup>, que son los que ofrecen una definición más explícita dentro de sus criterios de calidad para valorar los ECC, sin que su incumplimiento supusiera exclusión de la RS. La falta de acuerdo en la definición del CL fue una fuente de heterogeneidad que afectó a las 3 RS. Todas incluyeron ECC de asignación aleatoria en las que comparaban la intervención de interés frente a placebo u otro tratamiento.

En toda RS de ECC se recomienda revisar el Registro Cochrane de Ensayos Clínicos, al menos 2 bases de datos (generalmente Medline y Embase)<sup>9</sup> y buscar estudios no publicados<sup>9</sup> para minimizar un posible sesgo de publicación<sup>7</sup>. No se aconseja restringir la búsqueda por idioma, porque al hacerlo se puede sesgar los resultados en cualquier dirección<sup>9-12</sup>. Husereau et al<sup>7</sup> cumplieron estos criterios<sup>9</sup>. Garrison y Christakis<sup>5</sup> y Lucassen et al<sup>5</sup> evaluaron casi las mismas intervenciones y recuperaron casi los mismos ECC, pese a sus distintas estrate-

gias de búsqueda, pero en cierto modo complementarias, por lo que es improbable que dejaran de identificarse ECC relevantes.

El análisis de la validez de los ECC incluidos en una RS es fundamental. Los menos rigurosos tienden a sobreestimar la efectividad de la intervención valorada<sup>8</sup>. En 2 RS<sup>5,7</sup>, se utilizó la escala de Jadad que otorga a cada ECC una puntuación de 0 a 5<sup>13</sup> para realizar la valoración, en la que una puntuación de buena calidad es = 3. Garrison y Christakis<sup>6</sup> consensuaron unos criterios de validez sin usar una escala. El proceso de evaluación de la validez de Lucassen et al<sup>5</sup> y Husereau et al<sup>7</sup> se pudo reproducir (2 revisores aplicaron la escala de forma independiente y resolvieron las discrepancias por consenso, valorándose la concordancia entre evaluadores<sup>10</sup>), aunque los revisores no ignoraron a los autores y la revista en la que se publicó el ECC. Esto puede ser una potencial fuente de sesgo si los revisores tienen una preferencia por determinada publicación o si conocen personalmente a algún autor<sup>10</sup>. Garrison y Christakis<sup>6</sup> no describieron su proceso de valoración de la calidad. En general, ésta fue baja, lo que hace que se recomiende prudencia a la hora de la interpretación de los resultados. Hubo un alto grado de coincidencia entre los ECC escogidos por Garrison<sup>14-17</sup> y una puntuación = 3 asignada por Lucassen et al<sup>5,13</sup> (tabla 1).

El estudio de la heterogeneidad es capital en toda RS para determinar si pueden combinarse los resultados<sup>10</sup>. Las 3 RS reconocieron su presencia. Sin embargo, Lucassen et al<sup>5</sup> efectuaron un MA, con una estratificación según el tipo de intervención. Es fundamental realizar una lectura detallada de los ECC para determinar si tiene sentido clínico su combinación. A la hora de tomar una decisión, debe primar el sentido común (¿los estudios valoran el mismo problema clínico?, ¿las intervenciones son similares?, ¿la variable de respuesta se mide de forma similar entre los diversos estudios? En ese caso, ¿los resultados de los estudios van en la misma dirección?) sobre la realización de cualquier prueba estadística de homogeneidad. La heterogeneidad en la definición de CL, en las intervenciones y en la medición del resultado aconsejan no combinar los estudios y analizarlos por separado.

## Significado e implicación de los métodos utilizados

Lucassen et al<sup>5</sup> expresaron los resultados como tamaño del efecto e IC del 95%. Esta medida (cociente entre las medias de los grupos de comparación dividido por la desviación estándar del grupo control o del total de la población<sup>10</sup>) es de difícil interpretación clínica<sup>10</sup> y se duda de su capacidad como parámetro resumen (proporciona una valoración distorsionada del efecto de la intervención<sup>10</sup>). Husereau et al<sup>7</sup> ofrecen sus resultados en disminución de horas de llanto e IC del 95%, lo que permite una interpretación clínica directa de éstos. Garrison y Christakis<sup>5</sup> calcularon el NNT sin estimar el IC del 95% de los ECC seleccionados<sup>14-17</sup>. Sin embargo, pueden calcularse a partir de los estudios originales (tabla 1).

## Limitaciones clínicas

La mayoría de intervenciones han sido estudiadas en pocos ECC, y hay dudas en alguno de ellos sobre si el doble ciego se efectuó de manera adecuada<sup>6</sup> lo que, caso de ser cierto, pudo sesgar los resultados hacia la intervención de interés. En los ECC que comparaban HC con fórmula convencional; por ejemplo, es difícil que los padres ignoren que su hijo está recibiendo HC debido a su sabor. Otros ECC, por sus características, imposibilitan el doble ciego (ECC conductuales, reducción de la estimulación del bebé). Al no haber nuevos ECC de mayor calidad y potencia muestral sobre dichas intervencio-

nes, se desconoce la magnitud real del posible beneficio (y de sus efectos adversos potenciales) si éste existe. Husereau et al<sup>7</sup> concluyen que en la actualidad no hay datos suficientes que puedan determinar la eficacia y la seguridad de la MQE para el tratamiento del CL, debido a la escasa calidad de los estudios realizados hasta la fecha. Los ECC seleccionados por Garrison et al<sup>6</sup> tienen limitaciones señaladas por ellos mismos que obligan a tomar sus recomendaciones con precaución, pese a que estos estudios se valoraron correctamente según la escala de Jadad aplicada por Lucassen et al<sup>5</sup> (tabla 1).

## Cambios en el diagnóstico, el cuidado y el tratamiento de la enfermedad

A la hora de realizar el diagnóstico, conviene uniformizar unos criterios de consenso, y que éstos sean lo más explícitos posible. Los de Wessel et al<sup>3</sup> cumplen esta condición y sería conveniente que los futuros ECC sobre tratamiento del CL los adoptaran para poder facilitar su comparabilidad. No hay pruebas de que el origen del CL sea gastrointestinal, y se desconoce la causa exacta<sup>15</sup>. En la clasificación de trastornos gastrointestinales funcionales pediátricos<sup>19</sup>, se excluyó el CL al no hallar pruebas de que esté causado por dolor abdominal. En las RS<sup>5-7</sup> se han considerado determinadas intervenciones como ineficaces (MQE, simeticona, fórmula enriquecida con fibra o adición de lactasa a ella, determinadas intervenciones conductuales) o peligrosas por la incidencia de efectos adversos (dicicloamina, escopolamina). Hay evidencia limitada que recomienda el uso de la reducción de la estimulación del bebé, la utilización de fórmulas de soja o HC (en niños previamente alimentados con fórmula) y de té herbal. El consejo para reducir la estimulación sobre el lactante puede ser útil y no tiene efectos adversos<sup>15</sup>; las pruebas que apoyan el uso de HC provienen de un solo estudio (115 participantes)<sup>11</sup>. Un ECC realizado con hidrolizado de proteínas del suero constata una eficacia moderada en la reducción del llanto a la semana de tratamiento<sup>20</sup>. Puede estar indicado un tratamiento de prueba de 1 semana en niños previamente alimentados con fórmula. La fórmula de soja (1 ECC<sup>16</sup> con 38 participantes) resultó eficaz<sup>6</sup>, aunque, por cuestiones de aporte nutricional, se cuestiona el uso de estas fórmulas en menores de 6 meses<sup>18</sup>; el ECC con té herbal (68 participantes) demostró su eficacia<sup>15</sup>, pero la cantidad necesaria (hasta 32

Tabla 1. Características de los estudios seleccionados por Garrison y Christakis<sup>6</sup> y Lucassen et al<sup>5</sup>

Intervención	Tamaño de la muestra		Criterios de Wessel <sup>a</sup>	Escala de Jadad <sup>b,c</sup>	NNT <sup>e</sup> (IC del 95% <sup>d</sup> )
	Intervención	Control			
Weizman et al <sup>14</sup>	Té herbal	33	35	Sí	5 4 (2-11)
McKenzie <sup>15</sup>	Reducción de la estimulación	22	20	No	3 3 (2-5)
Campbell <sup>16</sup>	Fórmula de soja	19	19	Sí	3 2 (2-3)
Hill et al <sup>17</sup>	Hidrolizado de caseína	54	61	Sí	3 6 (4-8)

IC: intervalo de confianza.

<sup>a</sup>Según Garrison y Christakis<sup>6</sup>.

<sup>b</sup>La escala de Jadad otorga 1 punto según la presencia de: aleatorización, doble ciego y descripción de las pérdidas; añade o resta 1 punto más en función de si la aleatorización y el enmascaramiento han sido adecuados.

<sup>c</sup>Según Lucassen et al<sup>5</sup>.

<sup>d</sup>Calculado a partir de los resultados de cada estudio.

<sup>e</sup>El NNT es el número de lactantes que es necesario tratar para que 1 experimente mejoría de la sintomatología del cólico. Recalculado a partir de los resultados de cada estudio.

ml/kg al día) es un obstáculo para su uso, y se desconocen sus posibles efectos adversos (poco tamaño muestral); estos datos desaconsejan estas intervenciones. La disminución de la estimulación del bebé puede ser una medida a tener en cuenta, dada la ausencia de efectos adversos. En cuanto a la utilización de HC, puede realizarse un tratamiento de prueba de 1 semana<sup>6</sup> en niños que ya se estén alimentando con fórmula.

El pediatra, ante un lactante con llanto excesivo, debe buscar en primer lugar una causa de éste: ¿el niño tiene hambre o frío?, ¿es adecuada la técnica de alimentación?, ¿hay algún problema orgánico?<sup>5</sup>. Una vez excluidas estas causas, se realizará una historia detallada sobre la duración, la frecuencia y la intensidad del llanto, las medidas que los padres ya han toma-

do, las ideas y los temores, las rutinas del cuidado del niño, y la manera en que los padres actúan sobre el niño cuando llora. El pediatra tranquilizará a los padres, y les ofrecerá información (es un cuadro autolimitado, que se resuelve a los 3-4 meses de vida y que no se debe a enfermedad) y consejos prácticos (comprobar si tiene hambre o si el pañal está sucio, reducir la estimulación del bebé no interveniendo inmediatamente cuando el niño llora). A los padres que están agotados se puede recomendar que dejen al niño con otros cuidadores, si es posible<sup>5</sup>. La sustitución temporal de la fórmula habitual por HC durante 1 semana (evaluando la respuesta) podría ser de utilidad<sup>5</sup> en casos seleccionados, aunque presenta el inconveniente de su precio.

## Bibliografía



1. Crowcroft NS, Strachan DP. The social origins of infantile colic: questionnaire study covering 76,747 infants. *BMJ*. 1997;314:1325-8.
2. Illingworth RS. Infantile colic revisited. *Arch Dis Child*. 1985;60:981-5.
3. Wessel M, Cobb J, Jackson E, et al. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called "colic". *Pediatrics*. 1954;14:421-35.
4. St James-Roberts I. Persistent infant crying. *Arch Dis Child*. 1991;66:653-5.
5. Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, et al. Effectiveness of treatment for infantile colic. *BMJ*. 1998;317:1563-9.
6. Garrison MM, Christakis DA. A systematic review of treatments for infant colic. *Pediatrics*. 2000;106:184-90.
7. Husereau D, Clifford T, Aker P, et al. Spinal manipulation for infantile colic. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2003. (Technology report nº 42.)
8. Oxman AD, Guyatt GH. User's guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;272:1367-71.
9. Bandolera. Ampliando la mente – Repasando las revisiones sistemáticas. [Consultado 20/06/2005.] Disponible en: <http://www.infodoctor.org/bandolera/b110s-3.html>
10. Delgado M. Metaanálisis. UD 8. En: Domenech JM, editor. *Diseño de estudios sanitarios*. Barcelona: Signo; 2001.
11. Egger M, Zellweger-Zahner T, Schneider M, et al. Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet*. 1997;350:326-9.
12. Sackett DL, Straus ShE, Richardson WS, et al. Tratamiento. En: Sackett DL, Straus ShE, Richardson WS, et al, editores. *Medicina basada en la evidencia. Cómo practicar y enseñar la MBE*. 2.<sup>a</sup> ed. Madrid: Ediciones Harcourt SA; 2001. p. 91-134.
13. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
14. Weizman Z, Alkrinawi S, Goldfarb D, et al. Efficacy of herbal tea preparation in infantile colic. *J Pediatr*. 1993;122:650-2.
15. McKenzie S. Troublesome crying in infants: effect of advice to reduce stimulation. *Arch Dis Child*. 1991;66:1416-20.
16. Campbell JP. Dietary treatment of infant colic: a double-blind study. *J R Coll Gen Pract*. 1989;39:11-4.
17. Hill DJ, Hudson IL, Sheffield LJ, et al. A low allergen diet is significant intervention in infantile colic: results of a community-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:886-92.
18. Plaza Martín AM. Alergia a proteínas de la leche de vaca. En: Asociación Española de Pediatría, editor. *Protocolos de Alergia 2003*. [Consultado 26/06/05.] Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/alergia/5.pdf>
19. García Novo MD, García Burriel JL, Pereda Pérez A. Guías prácticas sobre nutrición (VII). Trastornos intestinales funcionales (equivalentes del colon irritable). *An Esp Pediatr*. 2002;57:253-63.
20. Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, et al. Infantile colic: crying time reduction with a whey hydrolysate; a double blind, randomized placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2000;106:1349-54.