

Revisión sistemática: tratamiento nutricional del cólico del lactante (I)

P. Polo Martín¹, S. Caballero Balanzá², T. Álvarez de Laviada¹

¹C.S. Barrio de la Luz. Unidad de Pediatría. Departamento 09. Valencia. ²Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Valencia

Resumen

Introducción: El cólico del lactante es un problema prevalente en el que se han ensayado a lo largo de la historia diversos tratamientos, ninguno de ellos definitivo. En los últimos años se han realizado nuevas propuestas terapéuticas, y han aparecido en el mercado las llamadas fórmulas anticólicas o confort (FAC). En el presente trabajo se realiza una revisión estructurada sobre el tratamiento nutricional del cólico del lactante, con el objetivo de integrar la información actual sobre este aspecto y establecer las pruebas existentes sobre la utilidad de distintas modalidades de tratamiento nutricional.

Metodología: Revisión sistemática mediante búsqueda bibliográfica electrónica de los ensayos clínicos con diseño aleatorizado y controlado acerca del tratamiento nutricional del cólico del lactante.

Análisis de las modificaciones en la composición de las FAC en relación con la fórmula adaptada convencional según los datos proporcionados por los fabricantes del producto.

Resultados: Los 23 ensayos clínicos incluidos estudiaron 6 modalidades de tratamiento nutricional: disminución de lactosa en la fórmula artificial, dieta hipoalergénica, adición de fibra, administración de soluciones azucaradas, probióticos y preparados fitoterápicos. Una proporción significativa de los trabajos analizados presenta problemas metodológicos, como escaso número de pacientes, alta tasa de pérdidas y sesgos de selección, que dificultan la extrapolación de sus resultados a la práctica clínica.

De las distintas intervenciones nutricionales, la exclusión de proteínas de leche de vaca en lactantes con fórmula artificial, la administración de preparados fitoterápicos y la dieta hipoalergénica extensa en la madre del lactante han demostrado tener algún grado de eficacia. Se necesitan estudios adicionales para verificar la eficacia de otras modalidades de tratamiento nutricional.

Palabras clave

Cólico del lactante, tratamiento nutricional

Abstract

Title: Systematic review: dietary treatment of infant colic (I)

Introduction: Infant colic is a common problem. Although several treatments have been tested over the years, none have proved to be definitive. A number of novel therapeutic strategies have been proposed in recent years, and anticolic or comfort formulas have appeared in the market. The present report is a systematic review of the dietary treatment of infant colic to provide an update of the available information and to establish the utility of different forms of dietary treatment.

Methods: We conducted a systematic review based on electronic databases that entailed searching exclusively for studies classified as randomized, controlled trials involving dietary treatment of infant colic.

We analyzed the modifications in the composition of the anticolic formulas, as compared to a standard formula, according to the data provided by the manufacturers of the product.

Results: Of the twenty-three clinical trials selected, six modalities of dietary treatment were studied: reduction of lactose, low-allergen diet, fiber-enriched formula, sweetened solutions, probiotics and phytotherapeutic agents. Methodological problems, such as small sample size, high dropout rate and selection bias, were found in a substantial number of the trials analyzed.

The elimination of cow's milk from the diet of bottle-fed infants, administration of phytotherapeutic agents and a low-allergen diet in the mother of the breast-fed infant have been found to demonstrate a certain degree of efficacy. Additional studies are needed to verify the utility of other modalities of dietary treatment.

Keywords

Infant colic, dietary treatment

Introducción y objetivo

El cólico del lactante constituye un problema frecuente en la clínica diaria, que afecta en torno al 15-40% de los niños en los primeros 3-4 meses de vida¹. La mayoría de estos lactantes no presenta ninguna patología de base y el cuadro suele resolverse espontáneamente. A pesar de ello, origina alarma en la familia y frecuentes consultas al pediatra y al servicio de urgencias. No se conoce su causa, y se han propuesto diversas teorías patogénicas al respecto (intolerancia alimentaria, trastorno de la motilidad intestinal por inmadurez digestiva, inmadurez del sistema nervioso central, alteraciones del temperamento del lactante, problemas de interacción padres-hijo...), cada una de ellas con su correlato terapéutico correspondiente¹. Los diversos tratamientos utilizados se pueden sintetizar en conductuales (cambio en los hábitos del cuidado del bebé), fisioterápicos (masaje), farmacológicos (anticolinérgicos, antiespasmódicos, antiflatulentos) y nutricionales.

Dos revisiones sistemáticas^{2,3} sobre ensayos clínicos controlados encuentran una limitada utilidad a las distintas modalidades de tratamiento conductual y fisioterápico. De la terapia farmacológica sólo los anticolinérgicos, como diclorina, reducen la duración y la intensidad del cólico. Sin embargo, la posibilidad de aparición de efectos secundarios graves cuando se administra en lactantes (apnea, convulsiones...) hace que esté contraindicada en la actualidad. En cuanto al tratamiento nutricional, ambas revisiones coinciden en la recomendación de un ensayo terapéutico con dieta hipoalergénica.

En los 7 años transcurridos desde la última revisión sistemática³, se han realizado nuevas propuestas para el tratamiento nutricional del cólico y han aparecido en el mercado las llamadas fórmulas anticólicas, o confort (FAC), publicitadas como fórmulas nutricionalmente adecuadas para cubrir las necesidades del lactante normal, que además presentarían efectos beneficiosos sobre el cólico y otros trastornos digestivos leves del lactante. En este contexto, el presente trabajo pretende integrar la información actual sobre el tratamiento nutricional del cólico del lactante mediante una revisión sistemática que responda a las siguientes preguntas clínicas:

1. ¿Qué modificaciones en su composición presentan, en relación con la fórmula adaptada convencional, las FAC disponibles en el mercado español?

2. En el cólico del lactante, ¿qué tratamiento nutricional ha demostrado tener alguna eficacia para reducir la duración y/o intensidad diaria del llanto o malestar?

En esta primera parte se exponen los aspectos metodológicos, los resultados de la composición de las FAC y el análisis global de los estudios encontrados en la revisión sistemática. En una segunda parte se analizarán los resultados de las distintas intervenciones nutricionales y sus implicaciones en la práctica clínica.

Material y métodos

Composición de las FAC

Se analiza la composición en nutrientes de las diversas FAC disponibles en nuestro medio de acuerdo con los datos facilitados por los fabricantes. Dado que el cólico del lactante es un problema propio de los 3-4 primeros meses, sólo se han considerado las fórmulas de inicio. Se evalúan las diferencias en el contenido cuantitativo y cualitativo de principios inmediatos (proteínas, lípidos, hidratos de carbono), vitaminas y minerales, y en su caso fibra alimentaria y prebióticos, comparándolas con la fórmulas adaptadas de referencia de cada laboratorio y con las recomendaciones de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN)⁴ y la Normativa Española/Europea⁵.

Tratamiento nutricional del cólico del lactante

Se realiza una revisión estructurada mediante búsqueda bibliográfica (última consulta realizada en mayo de 2007) en MEDLINE (1980-2007), Embase (1980-2007) y Cochrane (1980-2007) con la siguiente estrategia de búsqueda:

1. PubMed: "colic"[MeSH Terms] OR colic[Text Word] AND "therapy"[Subheading] OR ("therapeutics"[TIAB] NOT Medline[SB]) OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR treatment[Text Word]

Limits: (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "infant"[MeSH Terms] AND "humans"[MeSH Terms]

2. Embase: 'colic' /syn AND [controlled clinical trial]/lim AND [humans]/lim AND [infant]/lim AND [english]/lim AND [embase]/lim

3. Cochrane: "Infant Colic" AND "Treatment OR Nutrition".

Se consideraron los estudios referidos al tratamiento nutricional del cólico del lactante que incluyeran pacientes con una edad inferior a 3 meses y presentasen un diseño aleatorizado y controlado. Asimismo, se valoraron las revisiones sistemáticas y/o metaanálisis. La búsqueda electrónica se completó con la búsqueda manual de la bibliografía contenida en las revisiones sistemáticas y en los artículos clínicos publicados en los últimos 5 años. En cada estudio se evaluaron los siguientes aspectos:

- Definición de cólico. En términos de intensidad (número de horas de cólico/día) y tiempo de evolución. Tradicionalmente, la definición más utilizada ha sido la de Wessell⁶: «Episodios paroxísticos de malestar y llanto durante más de 3 horas al día, más de 3 días a la semana, de más de 3 semanas de duración». Recientemente, un comité de expertos⁷ propuso una definición del cólico (criterios de Roma III) que limita el tiempo de evolución a una semana: «Episodios de llanto, irritabilidad o queja durante 3 o más horas al día, al menos 3 días a la semana, de al menos 1 semana de duración». Para el propósito de esta revisión, se ha considerado también esta última como definición adecuada.

TABLA 1

Composición de las fórmulas anticólico/confort

Fórmula comercial (laboratorio)	Contenido proteico	Peso molecular de los péptidos en las FPH	Contenido hidrocarbonado (% del total de HC)	Fibra/prebióticos	Contenido graso
Blemil Plus AC 1® (Ordesa)	Seroproteínas parcialmente hidrolizadas	>5 kD 33% <5 kD 65%	Lactosa 50% Dextrinomaltoza 50%	Harina de semilla de algarrobo 2% Fructooligosacáridos 3%	Ácido palmítico en posición beta (23% del total de AG)
Nutribén AC® (Alter)	Seroproteínas parcialmente hidrolizadas	>5 kD 20% <5 kD 80%	Lactosa 50% Dextrinomaltoza 50%	No	NE
Aptamil Conformil 1® (Milupa)	Seroproteínas parcialmente hidrolizadas	>5 kD 3% <5 kD 97%	Lactosa 35% Dextrinomaltoza 54% Almidón 18%	Galactooligosacáridos y fructooligosacáridos: 1,1 g/100 kcal	Ácido palmítico en posición beta (18% del total de AG)
Sanutri Confort 1® (Sanutri)	Mezcla de proteínas hidrolizadas (86%) y proteínas enteras (14%)		Lactosa 58% Dextrinomaltoza 31% Sacarosa 11%	No	NE
Novalac AC 1® (Chiesi)	Proteínas enteras		Lactosa 33% Dextrinomaltoza 67%	No	NE
Nidina Confort 1® (Nestlé)	Seroproteínas parcialmente hidrolizadas	>5 kD 6,1% <5 kD 93,9%	Lactosa 31% Dextrinomaltoza 46% Almidón de patata 23%	No	NE
Almirón Omneo® (Nutricia)	Seroproteínas parcialmente hidrolizadas	>5 kD 3% <5 kD 97%	Lactosa 35% Dextrinomaltoza 47% Almidón 18%	Galactooligosacáridos y fructooligosacáridos: 1,1 g/100 kcal	Ácido palmítico en posición beta (18% del total de AG)

AG: ácidos grasos; FPH: fórmulas con proteínas parcialmente hidrolizadas; HC: hidratos de carbono; NE: no especificado.

- Variable principal analizada (duración del llanto, número de episodios de cólico al día...), así como el método de recogida de ésta (información de los padres, cuestionario estructurado de recogida de datos...).
- Tipo de intervención nutricional realizada. Se consideró intervención nutricional cualquier modificación en la alimentación del lactante o, en caso de lactancia natural, de la dieta materna. Asimismo, se incluyó como una modalidad de intervención nutricional el uso de productos fitoterápicos o de nutracéuticos.
- Su efecto sobre la variable principal. De los diversos índices de la eficacia de una intervención, en ensayos controlados, uno de los que expresa de forma más intuitiva el efecto de un tratamiento y el esfuerzo que se requiere para conseguirlo es el número necesario de pacientes que tratar (NNT)⁸; en este caso, el número de lactantes con cólico que hay que someter a una intervención nutricional concreta para conseguir un determinado efecto beneficioso adicional, con respecto al grupo control. En los estudios que no indicaban el NNT se realizó, si la forma en que se presentaban los resultados lo permitía, el cálculo de este parámetro, así como de sus intervalos de confianza (IC) del 95%, mediante la herramienta para el cálculo de datos en un estudio de eficacia de una intervención de Primo J. (disponible en: www.redcaspe.org/herramientas/hojas.asp).

- Calidad global del estudio. Se evaluó de acuerdo con la escala de Jadad⁹. Esta escala cuantifica los factores que influyen sobre la calidad de un ensayo clínico y valora tres aspectos: distribución aleatoria, enmascaramiento (doble ciego o no) y descripción de los casos perdidos durante el ensayo. Para el cálculo de la puntuación Jadad, se utilizó el programa de Primo J. El rango de puntuación posible oscila entre 0 y 5, considerándose de baja calidad los ensayos con puntuaciones por debajo de 3.

Resultados

Composición nutricional de las FAC

En el mercado español existen siete marcas comerciales de inicio, publicitadas para el tratamiento nutricional del cólico del lactante: Blemil Plus AC 1®, Nidina Confort 1® (Nestlé), Nutribén AC® (Alter), Sanutri Confort 1® (Novartis), Almirón Omneo 1® (Nutricia), Aptamil Conformil 1® (Milupa) y Novalac AC 1 (tabla 1). Todas ellas cumplen las recomendaciones de la ESPGHAN y de la normativa española/europea en el contenido nutricional y calórico. Las variaciones nutricionales con respecto a la fórmula adaptada se pueden agrupar en las siguientes:

- Disminución del contenido de lactosa. Todas presentan una reducción del contenido de lactosa, que oscila entre el 30 y

TABLA 2

Resultados de la búsqueda bibliográfica

	PubMed	Embase	Cochrane	Búsqueda manual
Total de artículos	76	28	17	
Artículos referidos al tratamiento nutricional	25	9 (todos menos uno recogidos en PubMed)	8 (todos menos uno recogidos en PubMed)	3 (no encontrados en la búsqueda electrónica)
Total de artículos incluidos: 30.				

el 50% del total de hidratos de carbono. La dextrinomaltoza es el otro componente hidrocarbonado mayoritario. Dos fórmulas contienen además almidón.

- Hidrólisis de las proteínas. Cinco de las siete FAC presentan el 100% de proteínas parcialmente hidrolizadas. El porcentaje de péptidos con un peso molecular inferior a 1.500 D oscila entre el 40 y el 68%. Una fórmula presenta una mezcla de proteínas enteras (el 14% del total de contenido proteico) e hidrolizadas y, finalmente, otra contiene el 100% de las proteínas sin hidrolizar.
- Modificación del contenido en grasas. Tres de ellas están enriquecidas con ácido palmítico en posición beta, una de ellas presenta menor cantidad de grasas totales y otra triglicéridos en forma de MCT.
- Adición de fibra y prebióticos. Una fórmula contiene fibra alimenticia (semilla de algarrobo), otra fructooligosacáridos y dos una mezcla de fructooligosacáridos y galactooligosacáridos.

En resumen, todas las FAC analizadas presentan una disminución del contenido de lactosa y en la mayoría de ellas las proteínas están parcialmente hidrolizadas. En un caso se añade fibra alimentaria (semilla de algarrobo) y en tres oligosacáridos prebióticos.

Tratamiento nutricional del cólico del lactante

En la tabla 2 se indica el resultado de la búsqueda bibliográfica. En total se encontraron 30 artículos, referidos al tratamiento nutricional del cólico en el lactante, que incluían 2 revisiones sistemáticas y 28 estudios clínicos. Se excluyeron 5 trabajos por los siguientes motivos:

- Ser estudios observacionales no controlados^{10,11}.
- Comparar una intervención nutricional frente a tratamiento farmacológico (diclomina) actualmente contraindicado en el lactante menor de 6 meses¹².
- Presentar muy baja calidad metodológica con una escala de Jadad de 1 punto¹³.
- Ser una carta al director¹⁴.

Las diferentes intervenciones nutricionales, en los 23 ensayos clínicos considerados, se pueden agrupar en una de las siguientes:

- Adición de lactasa a la fórmula adaptada/leche humana de banco y/o administración oral de lactasa en lactantes¹⁵⁻¹⁸.
- Eliminación de leche de vaca en lactantes con fórmula artificial:
 - Fórmula hidrolizada extensiva de caseína¹⁹⁻²².
 - Fórmula hidrolizada extensiva de proteínas séricas²³.
 - Fórmula de soja^{24,25}.
- Dieta hipoalérgica en la madre de lactantes alimentados al pecho:
 - Eliminación de leche de vaca en la dieta de la madre^{26,27}.
 - Dieta hipoalérgica que incluye, además de la eliminación de leche de vaca, la de otros alimentos potencialmente alérgicos^{19,28}.
- Adición de fibra a la fórmula artificial²⁹.
- Fórmulas parcialmente hidrolizadas con modificación del contenido graso y adición de prebióticos³⁰.
- Administración de solución azucarada³¹⁻³³.
- Probióticos en lactantes amamantados³⁴.
- Administración de preparados fitoterápicos³⁵⁻³⁷.

En 13 estudios se utiliza la definición de Wessell⁶ como criterio de inclusión del cólico, mientras que en 4 se considera suficiente una duración del cólico de una semana^{21,22,28,29}. El resto de los estudios (26%) definen el cólico como llanto excesivo inconsolable pero no indican datos sobre la duración diaria del cólico y/o su tiempo de evolución^{15,16,20,25-27}.

La variable principal analizada en la totalidad de los estudios fue alguna medida de la duración del llanto/malestar en un periodo determinado (número de horas de llanto, número de episodios del llanto de una duración determinada...). Salvo un estudio en donde la evaluación fue realizada directamente por el investigador³⁶, en el resto la información fue recogida por los padres mediante cuestionarios. En cuatro de ellos^{16,19,20,32}, dichos cuestionarios son estructurados y validados, en siete^{23,27,28,31,33,36,37} son estructurados pero no se indica validación, y en el resto no se especifican datos sobre el cuestionario utilizado.

Cinco de los 23 estudios analizados (21%) presentan una baja calidad metodológica^{15,24,25,30,34}, definida como una puntuación de Jadad inferior a 3, fundamentalmente debido a un

dudoso método de enmascaramiento. El 26% (6/23)^{17,19-21,27,30} presenta una alta tasa de pérdidas (superiores al 20%), no descritas en detalle en el análisis de resultados. Otra proporción^{21,24,25,27} presenta sesgos de selección, incluidos los pacientes con alta «carga alérgica», que pueden no ser representativos de la población habitual con cólico. Asimismo, el 30% de los estudios está realizado sobre un escaso número de pacientes (<20)^{15,16,18,20,24,27,31} y, finalmente el 30% (4 de 13) de los trabajos, que obtiene algún resultado beneficioso con el tratamiento experimental, presentan los datos de una forma que resulta imposible, a partir de ellos, calcular el NNT u otros índices que midan la eficacia de una intervención^{18,23,30,32}.

La duración de los ensayos osciló entre una^{19,31,33,37} y cuatro semanas^{15,34}, y la duración de la mayoría fue de 2 semanas.

En resumen, las FAC presentan una o más modificaciones en su composición, en la misma línea de los tratamientos nutricionales examinados en los distintos trabajos analizados; hasta la fecha se han estudiado seis tipos de intervenciones nutricionales con un diseño experimental bien definido: disminución de lactosa en la fórmula/leche humana, dieta hipoalérgica, adición de fibra/prebióticos, administración de soluciones azucaradas, probióticos y preparados fitoterápicos. Una proporción significativa de los trabajos analizados presenta problemas metodológicos, como escaso número de pacientes, alta tasa de pérdidas y sesgos de selección, que dificultan la extrapolación de sus resultados a la práctica clínica.

En la segunda parte de este trabajo se analizarán los resultados de los distintos tipos de intervención nutricional, así como las conclusiones y recomendaciones para la práctica clínica basadas en estos resultados. ■

Bibliografía

- Ferrer Lorente B, Ferrer Lorente MB, Dalmau Serra J. El cólico del lactante. *Acta Paediatr Esp.* 2000; 58: 297-302.
- Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, Van Eijk JT, Van Geldrop WJ, Neven AK. Effectiveness of treatments for infantile colic: systematic review. *BMJ.* 1998; 23; 316(7.144): 1.563-1.569 [erratum in: *BMJ.* 1998; 317(7.152): 171].
- Garrison MM, Christakis DA. A systematic review of treatments for infant colic. *Pediatrics.* 2000; 106(1 Pt 2): 184-190.
- Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Fagundes Neto U, Gopalan S, Hernell O, et al. Medical position paper. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN Coordinated International Expert Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41: 584-599.
- Barros Santos C. Legislación alimentaria y nutrición infantil. En: Tojo R, ed. *Tratado de nutrición pediátrica.* Barcelona: Doyma, 2001; 1.183-1.209.
- Wessell MA, Cobb JC. Paroxysmal fussing in infancy sometimes called «colic». *Pediatrics.* 1954; 14: 421-435.
- Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP, Fleisher DV, Taminiou J. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology.* 2006; 130: 1.519-1.526.
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. ¿Son importantes estas evidencias sobre un tratamiento? En: Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB, eds. *Medicina basada en la evidencia. Cómo ejercer y enseñar la MBE.* Churchill Livingstone, 1997; 116-122.
- Jadad AR, Moore RA, Carrol D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials.* 1996; 17: 1-12.
- Savino F, Cresi F, Maccario S, Cavallo F, Dalmasso P, Fanaro S, et al. «Minor» feeding problems during the first months of life: effect of a partially hydrolysed milk formula containing fructo- and galacto-oligosaccharides. *Acta Paediatr.* 2003; 91(441): 86-90.
- Step DC, Kulczycki A Jr. Colic in breast-milk-fed infants: treatment by temporary substitution of neonate infant formula. *Acta Paediatr.* 2000; 89: 795-802.
- Oggero R, Garbo G, Savino F, Mostert M. Dietary modifications versus dicyclomine hydrochloride in the treatment of severe infantile colics. *Acta Paediatr.* 1994; 83(2): 222-225.
- Taubman B. Parental counseling compared with elimination of cow's milk or soy milk protein for the treatment of infant colic syndrome: a randomized trial. *Pediatrics.* 1988; 81(6): 756-761.
- Laws HF 2nd. Effect of lactase on infantile colic. *J Pediatr.* 1991; 118(6): 993-994.
- Stahlberg MR, Savilahti E. Infantile colic and feeding. *Arch Dis Child.* 1986; 61(12): 1.232-1.233.
- Miller JJ, Brand JC, McVeagh P. Breath hydrogen excretion in infants with colic. *Arch Dis Child.* 1990; 65(2): 248.
- Kanabar D, Randhawa M, Clayton P. Improvement of symptoms in infant colic following reduction of lactose load with lactase. *J Hum Nutr Diet.* 2001; 14(5): 359-363.
- Kearney PJ. A trial of lactase in colic infant. *J Hum Nutr Diet.* 1998; 11(4): 281-285.
- Hill DJ, Hudson IL, Sheffield LJ, Shelton MJ, Menahem S, Hosking CS. A low allergen diet is a significant intervention in infantile colic: results of a community-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 1995; 96(6 Pt 1): 886-892.
- Forsyth BW. Colic and the effect of changing formulas: a double-blind, multiple-crossover study. *J Pediatr.* 1989; 115(4): 521-526.
- Jakobsson I, Lothe L, Ley D, Borschel MW. Effectiveness of casein hydrolysate feedings in infants with colic. *Acta Paediatr.* 2000; 89(1): 18-21.
- Lothe L, Lindberg T. Cow's milk whey protein elicits symptoms of infantile colic in colicky formula-fed infants: a double-blind crossover study. *Pediatrics.* 1989; 83(2): 262-266.
- Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, Van Eijk JT, Douwes AC. Infantile colic: crying time reduction with a whey hydrolysate: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatrics.* 2000; 106(6): 1.349-1.354.
- Campbell JP. Dietary treatment of infant colic: a double-blind study. *JR Coll Gen Pract.* 1989; 39(318): 11-14.
- Lothe L, Lindberg T, Jakobsson I. Cow's milk formula as a cause of infantile colic: a double-blind study. *Pediatrics.* 1982; 70(1): 7-10.
- Evans RW, Fergusson DM, Allardyce RA, Taylor B. Maternal diet and infantile colic in breast-fed infants. *Lancet.* 1981; 1(8.234): 1.340-1.342.
- Jakobsson I, Lindberg T. Cow's milk proteins cause infantile colic in breast-fed infants: a double-blind crossover study. *Pediatrics.* 1983; 71(2): 268-271.
- Hill DJ, Roy N, Heine RG, Hosking CS, Francis DE, Brown J, et al. Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2005; 116(5): 709-715.
- Treem WR, Hyams JS, Blankschen E, Etienne N, Paule CL, Borschel MW. Evaluation of the effect of a fiber-enriched formula on infant colic. *J Pediatr.* 1991; 119(5): 695-701.

30. Savino F, Palumeri E, Castagno E, Cresi F, Dalmaso P, Cavallo F, et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: a randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. *Eur J Clin Nutr.* 2006; 60(11): 1.304-1.310.
31. Markestad T. Use of sucrose as a treatment for infant colic. *Arch Dis Child.* 1997; 76(4): 356-357 [discussion 357-358].
32. Barr RG, Young SN, Wright JH, Gravel R, Alkawaf R. Differential calming responses to sucrose taste in crying infants with and without colic. *Pediatrics.* 1999; 103(5): 68.
33. Akcam M, Yilmaz A. Oral hypertonic glucose solution in the treatment of infantile colic. *Pediatr Int.* 2006; 48(2): 125-127.
34. Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics.* 2007; 119(1): 124-130.
35. Weizman Z, Alkrinawi S, Goldfarb D, Bitran C. Efficacy of herbal tea preparation in infantile colic. *J Pediatr.* 1993; 122(4): 650-652.
36. Alexandrovich I, Rakovitskaya O, Kolmo E, Sidorova T, Shushunov S. related articles, links the effect of fennel (*foeniculum vulgare*) seed oil emulsion in infantile colic: a randomized, placebo-controlled study. *Altern Ther Health Med.* 2003; 9(4): 58-61.
37. Savino F, Cresi F, Castagno E, Silvestro L, Oggero R. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a standardized extract of *Matricariae recutita*, *Foeniculum vulgare* and *Melissa officinalis* (ColiMil) in the treatment of breastfed colicky infants. *Phytother Res.* 2005; 19(4): 335-340.