

Nuevos ingredientes en las fórmulas para lactantes nacidos a término (II): nucleótidos, poliaminas, lactoferrina bovina, gangliósidos, β -palmitato y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

J. Maldonado Lozano

Profesor titular de Pediatría. Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario «Virgen de las Nieves». Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada

Resumen

La leche humana proporciona todos los nutrientes necesarios para el crecimiento del recién nacido a término. Además de los nutrientes universalmente reconocidos, la leche humana contiene un número de componentes no nutritivos que probablemente desempeñan un papel en el crecimiento del lactante. En los últimos años, debido a sus beneficios probados o potenciales para el lactante, distintos fabricantes de fórmulas lácteas han llevado a cabo la adición a éstas de nuevos componentes no nutritivos o de nutrientes semiesenciales. Las adiciones de nucleótidos y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga a las fórmulas lácteas han sido las más relevantes, y han sido aprobadas por diversos organismos internacionales. Se está estudiando si en un futuro no muy lejano podrían añadirse otros nutrientes a las fórmulas lácteas, como los gangliósidos, las poliaminas, la lactoferrina bovina y los triglicéridos con el ácido palmítico predominantemente esterificado en la posición sn-2 (posición β). El objetivo de esta revisión es analizar las bases científicas para la adición de estos compuestos a las fórmulas lácteas.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Nucleótidos, gangliósidos, poliaminas, lactoferrina bovina, β -palmitato, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, ácido docosahexaenoico, fórmula láctea

Nucleótidos

Los nucleótidos son una serie de compuestos derivados de los anillos de la purina o de la pirimidina, que intervienen en muchos procesos biológicos y han sido propuestos como nutrientes condicionalmente esenciales en el lactante^{1,2}. Los nucleótidos constituyen alrededor del 20% del nitrógeno no proteico de la leche humana, y se estima que el total de ribonucleótidos potencialmente disponibles en la leche de mujer es de unos 70 mg/L¹.

Abstract

Title: New additions in infant formulas for full-term infants (II): nucleotides, polyamines, bovine lactoferrin, gangliosides, β -palmitate, and long-chain polyunsaturated fatty acids

Human milk provides all necessary nutrients for growth of the term infant. Furthermore, in addition to universally recognized nutrients, human milk contains a number of nonnutritive components that are likely to play a role in supporting infant growth. In the last years, owing to their potential or proven benefits in infancy, new additions of nonnutritive components and semiesential nutrients to infant formulas have been implemented by a number of milk formula manufacturers. Nucleotides and long-chain polyunsaturated fatty acids are the most relevant recent additions to infants formulas, and these have been approved by a number of international agencies. Other nutrients, namely gangliosides, polyamines, bovine lactoferrin, and palmitic acid predominantly esterified in the sn-2 position (β -position) of the triglycerides, are under consideration to be added in the near future. The aim of this review is to analyze the scientific basis for the addition of these compounds to milk formulas.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Nucleotides, gangliosides, polyamines, bovine lactoferrin, β -palmitate, long-chain polyunsaturated fatty acids, docosahexaenoic acid, infant formula

Aunque la leche de vaca contiene nucleótidos, su concentración es mucho menor que en la leche humana y, además, contiene una cantidad relativamente elevada de ácido orótico, nucleobase ausente en la leche materna¹.

Está plenamente asumido que la adición de nucleótidos a las fórmulas lácteas en cantidad y calidad semejante a la de la leche humana tiene efectos beneficiosos sobre la salud del lactante, como la modulación del metabolismo de las lipoproteínas y de los ácidos grasos poliinsaturados, la proliferación y la diferencia-

ción de los enterocitos, la modificación de la microbiota intestinal y la estimulación y la modulación del sistema inmunitario, tanto en medios de cultivo celulares y en animales de experimentación^{3,4} como en recién nacidos y lactantes.

Se ha demostrado, tanto en niños nacidos a término como en prematuros, que los nucleótidos de la dieta influyen en la composición de los ácidos grasos de las fracciones lipídicas del plasma⁵ y de las membranas celulares⁶. Además, se comprobó que los lactantes alimentados con fórmulas suplementadas con nucleótidos presentaban unos niveles plasmáticos de cHDL semejantes a los de los lactantes alimentados al pecho⁷, y que dichas fórmulas inducían un aumento de la apoproteína A-IV y de la actividad de la enzima lecitín-colesterol-aciltransferasa^{7,8}.

Respecto a la función inmunitaria⁹, se han descrito efectos de los nucleótidos de la dieta sobre las funciones siguientes: a) maduración, activación y proliferación de los linfocitos; b) estimulación de la función fagocítica de los macrófagos, y c) modulación de las respuestas de hipersensibilidad retardada, a injertos y tumores y a la infección, y modulación de la producción de inmunoglobulinas.

Al estudiar la respuesta a las vacunas de los lactantes nacidos a término alimentados con una fórmula suplementada con nucleótidos, se comprobó que presentaban una mayor producción de anticuerpos IgG específicos tras la vacunación frente a *H. influenzae* tipo b, difteria y poliovirus^{10,11}. Por otro lado, en lactantes prematuros se observó que los niveles séricos de IgM e IgA durante los 3 primeros meses de vida eran mayores en los que tomaban una fórmula suplementada con nucleótidos que en los que tomaban una fórmula estándar¹². Igualmente, se ha observado un incremento en la producción de IgG específica frente a α -caseína y β -lactoglobulina¹³ en los lactantes alimentados con fórmula suplementada.

Respecto a las enfermedades infecciosas, se ha descrito una reducción de la incidencia de diarrea aguda^{10,14} en los lactantes sanos alimentados con fórmulas suplementadas con nucleótidos, así como en los lactantes con alto riesgo de padecer diarrea infecciosa debido a un bajo estatus socioeconómico¹⁵. Este efecto persistió durante el primer año de vida¹⁶. Sin embargo, los datos son contradictorios en lo referente a la duración y la intensidad de la diarrea, ya que se ha indicado tanto que las reducen¹⁴ como que no ejercen ningún efecto terapéutico¹⁷.

Este efecto sobre la diarrea aguda infecciosa puede estar relacionado, en parte, con la influencia de los nucleótidos sobre la microbiota intestinal, si bien también ha existido controversia sobre esta influencia^{18,19}. Recientemente, y utilizando técnicas genómicas, se ha comprobado que el consumo de una fórmula láctea suplementada con nucleótidos induce un mayor valor de la proporción *Bifidobacterium/Bacteroides-Porphyromonas-Prevotella*, que no difiere del que presentan los alimentados al pecho²⁰.

Finalmente, en una publicación reciente se ha referido que la suplementación de las fórmulas lácteas con nucleótidos inducía en los lactantes que las tomaban una mayor ganancia de peso y de perímetro craneal²¹.

Tomando en consideración todos los datos anteriormente referidos, junto con los estudios de metaanálisis²² y revisiones de la bibliografía^{23,24}, se puede establecer la hipótesis de que la suplementación con nucleótidos de las fórmulas lácteas puede tener importantes implicaciones para optimizar la dieta de los lactantes en los primeros meses de vida. De hecho, la legislación vigente (RD 867/2008) establece para las fórmulas lácteas un contenido máximo de nucleótidos de 3,3 mg/100 mL (5 mg/100 kcal).

Gangliósidos

Los gangliósidos son esfingolípidos que contienen uno o más residuos de ácido siálico. Están presentes tanto en la leche humana como en la leche de vaca, pero el contenido y la distribución de los gangliósidos en ambos fluidos es diferente^{25,26}.

El contenido y la distribución de los gangliósidos en la leche humana cambian durante la lactancia²⁷, y estos cambios sugieren que los gangliósidos pueden participar en los procesos fisiológicos que tienen lugar en el desarrollo temprano del lactante²⁸. Así, GD₃ es un gangliósido que se encuentra en concentraciones significativas en el calostro y en los tejidos en desarrollo, lo que viene a corroborar la anterior hipótesis.

Los gangliósidos representan aproximadamente el 10% del total de los lípidos del cerebro²⁹, y su acreción en el cerebro en desarrollo es más elevada intraútero y el periodo posparto, fases donde se lleva a cabo la ramificación dendrítica y la formación de nuevas sinapsis. Se conoce que los gangliósidos intervienen en el crecimiento, la migración y la maduración del tejido nervioso, en la formación de sinapsis, en la mielinización y en los procesos de transmisión nerviosa y de proceso de formación de la memoria^{29,30}. Se cree que los gangliósidos pueden actuar como sustratos en la formación de las capas nerviosas que generan las más altas funciones cognitivas en el cerebro³¹, si bien aún se sabe poco del papel que puedan ejercer los gangliósidos de los alimentos sobre el desarrollo de la función cognitiva.

Se ha demostrado que el cerebro de los lactantes alimentados con leche humana contiene una mayor cantidad de gangliósidos que el cerebro de los alimentados con fórmula láctea³², y que la leche humana contiene mayor cantidad de gangliósidos que las fórmulas lácteas^{26,29}. De hecho, el ácido siálico, un componente esencial de los gangliósidos cerebrales y de las proteínas sialicadas, se encuentra en grandes cantidades en la leche humana, predominantemente como ácido N-acetilneuramínico³³, mientras que es escaso en las fórmulas lácteas.

Recientemente, Gurnida et al.³⁴ han comunicado que los lactantes alimentados con fórmulas lácteas suplementadas con gangliósidos presentan a los 6 meses de vida un mejor desarrollo cognitivo que los alimentados con fórmula estándar, así como una mejor coordinación de manos y ojos, y un mayor rendimiento y coeficiente intelectual; los autores no encontraron diferencias respecto a un grupo control alimentado con leche humana.

GM₁, un gangliósido presente en la leche humana, tiene la capacidad de unirse a las toxinas de *Escherichia coli* y *Vibrio*

cholerae e inhibir su acción³⁵, por lo que puede contribuir a la protección del lactante frente a estas infecciones. En el estudio de Rueda et al.³⁶, la adición de gangliósidos a una fórmula láctea en cantidades semejantes a la leche humana dio lugar a un descenso de *E. coli* y a un aumento de bifidobacterias en las heces de recién nacidos prematuros. Hasta la fecha, éste es el único estudio realizado en humanos, por lo que se precisan más estudios para confirmar el efecto de los gangliósidos sobre la microbiota intestinal.

Es posible que los gangliósidos puedan estar involucrados en la activación de las células T y en la diferenciación de distintas subpoblaciones linfocitarias³⁵. Por tanto, la suplementación de las fórmulas lácteas con gangliósidos, especialmente con GD₃, podría contribuir sustancialmente en el proceso de proliferación, activación y diferenciación de las células inmunes intestinales en el recién nacido³⁵. Algunos estudios llevados a cabo en ratones al destete pusieron de manifiesto que los gangliósidos de la dieta estimulaban el desarrollo temprano de las células secretoras de citoquinas (Th₁ y Th₂) en la lámina propia y en las placas de Peyer del intestino³⁷, incrementaban el número de células intestinales productoras de IgA secretora³⁸ y aumentaban la concentración de IgA secretora en la luz intestinal³⁹.

La adición de gangliósidos a las fórmulas lácteas puede ser un tema de investigación de gran interés, pero se precisa la realización de más estudios en lactantes para poder aconsejar su suplementación a las fórmulas lácteas.

Poliaminas

Las poliaminas (putrescina, espermidina, espermina y agmatina) están presentes en todas las células del organismo. Proviene de la síntesis endógena, de su ingesta con los alimentos y de su producción en el intestino como compuestos derivados del metabolismo bacteriano⁴⁰.

Las poliaminas desempeñan un papel importante^{40,41} en los procesos de crecimiento, desarrollo, diferenciación y apoptosis celulares, en la maduración y mantenimiento del tracto gastrointestinal, en la estimulación del sistema inmunitario, en la modulación de la actividad de diferentes enzimas, en la carcinogénesis y el crecimiento de tumores, y como antioxidantes naturales.

La leche humana contiene cantidades importantes de poliaminas, principalmente espermina y espermidina, aunque la concentración puede variar en función del origen étnico, la dieta, la edad materna y el estadio de lactación⁴². El contenido de las poliaminas en la leche humana cambia durante la lactancia: los valores de putrescina varían poco, mientras que la concentración de espermina y espermidina puede llegar a ser 10 veces superior a la inicial^{42,43}. Las altas concentraciones detectadas en la leche humana durante la primera semana de lactación sugieren que las poliaminas pueden ejercer un efecto beneficioso sobre el recién nacido.

Las fórmulas lácteas no contienen cantidades apreciables de poliaminas^{42,43}, por lo que los lactantes alimentados con lactan-

cia artificial no se beneficiarían de los potenciales efectos que estos compuestos puedan tener para un organismo en desarrollo, especialmente sobre el intestino. La suplementación de las fórmulas lácteas con poliaminas podría mejorar la maduración intestinal y prevenir la alergia a alimentos, al decrecer la permeabilidad intestinal^{40,44}. En recién nacidos prematuros se comprobó que la permeabilidad intestinal a macromoléculas era menor cuando se les alimentaba con una fórmula láctea suplementada con poliaminas⁴⁵, y no difería de la que presentaban los alimentados con leche materna.

La posible influencia de las poliaminas sobre la microbiota intestinal se ha demostrado en un estudio llevado a cabo en ratones⁴⁶: se observaron concentraciones más elevadas de *Bifidobacterium*, *Akkermansia-like*, *Lactobacillus* y *Enterococcus*. No se han realizado estudios en humanos.

Aunque la suplementación de las fórmulas lácteas con poliaminas podría ser beneficiosa para el lactante, no se conoce qué cantidad y en qué proporciones deberían adicionarse a las fórmulas lácteas.

Lactoferrina

La lactoferrina se encuentra en la leche humana en cantidades muy superiores a la leche de vaca⁴⁷ (1-2 g/L frente a 20-200 mg/L) y, por tanto, también se encuentra en cantidades muy escasas en las fórmulas lácteas. Algunos estudios experimentales han puesto de manifiesto que la lactoferrina favorece el crecimiento, tiene actividad antibacteriana, antiviral, antioxidante y de inmunomodulación, y posee la capacidad de fijar hierro y otros iones metálicos^{48,49}.

La lactoferrina humana y la bovina son moléculas similares, aunque no idénticas; ambas resisten la digestión gástrica y pueden ser detectadas en las heces^{50,51}. Hasta ahora, se han realizado pocos estudios en lactantes alimentados con una fórmula láctea suplementada con lactoferrina bovina. King et al.⁴⁹ realizaron un estudio doble ciego, controlado con placebo, y observaron que los lactantes que tomaron la fórmula suplementada presentaban a los 6 meses de vida una mayor ganancia ponderal, y a los 9 meses de edad un menor número de afecciones del tracto respiratorio inferior (bronquiolitis, bronquitis, broncoespasmo) y valores más altos de hematocrito.

En estudios previos ya se había descrito una mayor ganancia de peso en recién nacidos a término sanos⁵² y una mejoría en el metabolismo del hierro^{53,54}, si bien este dato no siempre fue observado⁵². No existen datos en la bibliografía sobre la lactoferrina bovina y las afecciones de las vías respiratorias bajas en lactantes, aunque sí se ha descrito un descenso en la incidencia de sepsis en recién nacidos prematuros de muy bajo peso⁵⁵.

Actualmente no se dispone de datos suficientes que permitan recomendar la suplementación de las fórmulas lácteas con lactoferrina bovina. Se precisan más estudios que confirmen los potenciales beneficios del enriquecimiento de las fórmulas lácteas con dicha proteína.

Triglicéridos con ácido palmítico en posición sn-2

El ácido palmítico es un componente importante de la leche humana, y en ella se encuentra en los triglicéridos en una alta proporción (60-70%) en la posición sn-2^{56,57}; las posiciones sn-1 y sn-3 están ocupadas habitualmente por ácidos grasos insaturados o ácidos grasos de cadena media. Generalmente, las fórmulas lácteas contienen grandes cantidades de ácido palmítico en la posición sn-1 y sn-3 de los triglicéridos, lo que puede ser crucial para la digestión de la grasa y para la absorción de los ácidos grasos y del calcio⁵⁶⁻⁵⁸.

El predominio del ácido palmítico en las posiciones sn-1 y sn-3 de los triglicéridos en las fórmulas lácteas se debe a que se adiciona aceite de palma en el que, como en muchos aceites vegetales, el ácido palmítico se encuentra esterificado en las posiciones sn-1 y sn-3⁵⁹. Sin embargo, en el mercado también existen fórmulas lácteas con grasa proveniente de la leche de vaca, que presenta un 45% del ácido palmítico esterificado en la posición sn-2⁶⁰.

Los triglicéridos con el ácido palmítico en posiciones sn-1 y sn-3, al ser hidrolizados, generan ácido palmítico libre que tiende a unirse a cationes divalentes, como el calcio, formando jabones que son los responsables de la baja absorción del calcio y de las grasas, así como del endurecimiento de las heces^{58,61}. Diversos estudios han demostrado que los lactantes alimentados con fórmula láctea en la que los triglicéridos contenían una alta proporción de ácido palmítico en posición sn-2 presentaban un mejor balance energético al favorecerse la absorción de grasa⁶²⁻⁶⁴, así como una mejor absorción de calcio debido al descenso en la formación de jabones⁶²⁻⁶⁵, lo que se refleja en una mejor mineralización ósea^{63,64}. Un estudio reciente ha analizado la composición grasa de distintas fórmulas lácteas⁶⁰ y se ha observado que las que contienen grasa láctea presentan un alto porcentaje de triglicéridos con el ácido palmítico en posición sn-2 (44,5-49,5%).

Es posible que una mezcla de aceites vegetales con grasa láctea⁶⁰ o triglicéridos sintéticos con un mayor contenido de ácido palmítico en posición sn-2⁶⁵, o una mezcla de aceites vegetales con ácido palmítico estructurado⁶⁴ que contiene un 43% de dicho ácido en posición sn-2, pueda ser una buena opción para la composición grasa de las fórmulas lácteas. Se requieren más estudios en este sentido.

Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

Los ácidos grasos linoleico (serie n-6) y α -linoleico (serie n-3) se consideran esenciales porque no se pueden sintetizar endógenamente y, a partir de ellos, se sintetizan ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL), como el ácido araquidónico (ARA) de la serie n-6 y los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) de la serie n-3. Estos ácidos grasos se han relacionado con la modulación de la respuesta

inmunitaria y, sobre todo, con el desarrollo y la maduración del sistema nervioso central (SNC).

Existen datos que relacionan la respuesta inmunitaria e inflamatoria con el balance n-6/n-3, y un aumento de dicha relación se considera proinflamatoria⁶⁶. Se ha asociado el consumo de fórmulas lácteas enriquecidas con ARA y DHA a una menor incidencia de bronquiolitis e infecciones respiratorias de las vías altas, broncoespasmo y alergia^{67,68}. Pero el estudio que suscita más interés últimamente son las posibles acciones de la suplementación de las fórmulas lácteas con AGPI-CL sobre el desarrollo del SNC.

Diversos estudios han puesto de manifiesto que la lactancia materna se asocia a un mejor resultado conductual, cognitivo y neurológico con respecto al lactante que se alimenta con fórmula láctea⁶⁹, pero no está claro cuáles son los componentes de la leche humana que puedan explicar estas diferencias en el desarrollo. Se pensó que estos compuestos podrían ser los AGPI-CL, ya que están entre los ácidos grasos más importantes que se incorporan al cerebro, en particular a las membranas sinápticas, durante la vida fetal y posnatal⁷⁰. Durante el último trimestre de la gestación, el ARA excede al DHA en el cerebro, pero esta relación se invierte gradualmente⁶⁹, de forma que el DHA es el principal AGPI-CL en el cerebro del adulto.

El recién nacido es capaz de sintetizar ARA y DHA a partir de sus precursores, pero se cree que el sistema enzimático implicado no es capaz de sintetizarlos en cantidad suficiente para cubrir los altos requerimientos⁷¹. Sin embargo, existe controversia sobre si la más baja acreción de DHA en el cerebro de los lactantes nacidos a término altera el funcionamiento neurofisiológico.

Uauy y Dangour⁷² encontraron resultados contradictorios al analizar los estudios realizados sobre el efecto de la suplementación de las fórmulas lácteas con AGPI-CL sobre el desarrollo. En algunos estudios se había encontrado un efecto positivo sobre la agudeza visual en los lactantes que tomaban fórmulas lácteas suplementadas con AGPI-CL y se sugería que era necesaria dicha suplementación durante los primeros 12 meses de vida, pero este efecto sobre la visión no se confirmó a largo plazo.

Un metaanálisis reciente⁷³ ha descrito una mejora de la agudeza visual hasta los 12 meses de edad si se utilizaban para su valoración los potenciales evocados visuales, pero sólo hasta los 2 meses de edad si se utilizaba un método conductual. Se ha sugerido que el efecto de la suplementación de las fórmulas lácteas con AGPI-CL en el recién nacido a término sobre el desarrollo visual puede depender de la dosis de DHA: una dosis del 0,3% de DHA puede ser suficiente para obtener el efecto sobre la función visual^{74,75}. Sin embargo, una revisión Cochrane⁷⁶ de 15 estudios no encontró ningún efecto sobre la agudeza visual.

Otro aspecto muy analizado es el posible efecto sobre el desarrollo cognitivo. Unos altos niveles de ingesta de pescado o una mejor relación de ARA/DHA en la alimentación durante la gestación se han relacionado con un mejor neurodesarrollo en los lactantes nacidos a término⁷² a las edades de 4 y 8 años.

Sin embargo, otros estudios no han podido demostrar dicho efecto, ni a corto ni a largo plazo^{77,78}.

En la bibliografía también se recogen resultados contradictorios en los estudios que utilizan fórmulas lácteas enriquecidas con DHA⁷². Drover et al.⁷⁹ concluyeron que el consumo de fórmulas lácteas suplementadas con DHA en una concentración del 0,32% mejoraba la función cognitiva a los 18 meses de edad, y unas concentraciones mayores no conferirían beneficios adicionales. Sin embargo, en la revisión Cochrane de Simmer et al.⁷⁶ se concluyó que la suplementación de las fórmulas lácteas con AGPI-CL para los nacidos a término no demostraba un efecto beneficioso sobre el neurodesarrollo, aunque teniendo en cuenta la edad, hasta los 4 meses había evidencias de que si los lactantes tomaban fórmulas suplementadas con un 0,3% o superior de DHA tenían un mejor desarrollo, pero no a más largo plazo, resultado que concuerda con el de otros estudios^{75,77}. No obstante, en un estudio reciente⁸⁰ no se han podido comprobar dichos efectos beneficiosos ni a los 4 ni a los 12 meses de edad.

Beyerlein et al.⁸¹ analizaron los resultados de cuatro importantes estudios clínicos y no pudieron encontrar ningún efecto significativo sobre el neurodesarrollo y la agudeza visual en niños alimentados con fórmulas lácteas suplementadas. Y aunque Birch et al.⁸² describieron un beneficio sobre los índices de desarrollo mental a la edad de 4 años, recientemente Qawasmi et al.⁸³ han publicado un metaanálisis en el que tampoco encuentran ningún efecto significativo de la suplementación de las fórmulas con AGPI-CL sobre el desarrollo cognitivo en el lactante. El estudio holandés⁸⁴ tampoco ha constatado ningún efecto beneficioso significativo a la edad de 9 años.

Campoy et al.⁸⁵ administraron 500 mg de DHA y 150 mg de EPA a mujeres embarazadas a partir de las 20 semanas de gestación, y a sus hijos se les continuó administrando una fórmula suplementada con un 0,5% de DHA y un 0,4% de ARA durante 6 meses. En este estudio, los autores no encontraron diferencias en el neurodesarrollo de estos niños a los 6,5 años de edad respecto a los niños que no recibieron suplementos.

No se han observado efectos beneficiosos de la ingesta de DHA sobre el desarrollo del lenguaje⁸⁶ ni sobre la atención⁸⁷. El coeficiente intelectual a la edad de 6 años no fue diferente entre los niños que tomaron fórmulas suplementadas o sin suplementar con DHA, pero los que tomaron el suplemento mostraron más rapidez para procesar la información⁸⁸.

En conclusión, las evidencias de los estudios aleatorizados no demuestran un beneficio claro y consistente de los AGPI-CL en los lactantes nacidos a término sobre el crecimiento, el neurodesarrollo y la agudeza visual, por lo que se estima que la suplementación de las fórmulas lácteas para recién nacidos a término con AGPI-CL no puede recomendarse. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela, debido a las limitaciones metodológicas de los estudios, por lo que es necesario realizar más trabajos de investigación en este campo para determinar si realmente la suplementación de las fórmulas con AGPI-CL ejercen beneficios a largo plazo.

Actualmente, se recomienda que las fórmulas lácteas contengan una cantidad de AGPI-CL comparable a la de la leche humana^{72,89}. Los lactantes de 0-6 meses de edad deben alimentarse con una fórmula láctea que al menos contenga un 0,2-0,5% del total de ácidos grasos como DHA. La ingesta de ARA debe ser semejante a la de DHA, y la ingesta de EPA no será superior a la de DHA. La ingesta de EPA más DHA no debe superar el 1,5% del total de la energía. No se han especificado cantidades de ingesta para los niños mayores de 6 meses. ■

Bibliografía

1. Gil Hernández A, Sánchez Pozo A. Metabolismo de los nucleótidos. En: Gil Hernández A, dir. Tratado de nutrición. Tomo I: Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, 2.ª ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana, 2010; 379-404.
2. Yu VYH. Scientific rationale and benefits on nucleotide supplementation of infant formula. *J Pediatr Child Health*. 2002; 38: 543-549.
3. Sánchez-Pozo A, Rueda R, Fontana L, Gil A. Dietary nucleotides and cell growth. *Trends Comparative Biochem Physiol*. 1998; 5: 99-111.
4. Sánchez-Pozo A, Gil A. Nucleotides as semiesential nutritional components. *Br J Nutr*. 2002; 87 Supl 1: 135-137.
5. Sánchez-Pozo A, Morillas J, Moltó L, Robles R, Gil A. Dietary nucleotides influence lipoprotein metabolism in newborn infants. *Pediatr Res*. 1994; 35: 112-116.
6. De Lucchi C, Pita ML, Faus MJ, Molina JA, Uauy R, Gil A. Effects of dietary nucleotides on the fatty acid composition of erythrocyte membrane lipids in term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1987; 6: 568-574.
7. Gil A, Uauy R, eds. Nutritional and biological significance of dietary nucleotides and nucleic acids. Barcelona: Limpergraf-Abbott Laboratories, 1996.
8. Sánchez-Pozo A, Ramírez M, Gil A, Maldonado J, Rosseneu M. Dietary nucleotides enhance plasma lecithin-cholesterol acyl transferase and apolipoprotein A-IV in preterm newborn infants. *Pediatr Res*. 1995; 37: 328-333.
9. Rueda Cabrera R, Gil Hernández M. Nutrición e inmunidad. En: Gil Hernández A, dir. Tratado de nutrición. Tomo I: Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición, 2.ª ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana, 2010; 895-924.
10. Pickering LK, Granoff DM, Erickson JR, Masor ML, Cordle CT, Schaller JP, et al. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics*. 1998; 101: 242-249.
11. Schaller JP, Kuchan MJ, Thomas DL, Cordle CT, Winship TR, Buck RH, et al. Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status (I): Humoral responses. *Pediatr Res*. 2004; 56: 883-890.
12. Navarro J, Maldonado J, Narbona E, Ruiz-Bravo A, García-Salmérón JL, Molina JA, et al. Influence of dietary nucleotides on plasma immunoglobulins and lymphocyte subsets of preterm infants. *Biofactors*. 1999; 10: 67-76.
13. Martínez-Augustin O, Boza JJ, Del Pino JI, Lucena J, Martínez-Valverde A, Gil A. Dietary nucleotides might influence the humoral immune response against cow's milk proteins in preterm neonates. *Biol Neonate*. 1997; 71: 215-223.
14. Lama More RG, Gil-Alberdi González B. Efecto de la suplementación dietética con nucleótidos sobre la diarrea en el lactante sano. *An Esp Pediatr*. 1998; 48: 371-375.

15. Brunser O, Espinoza J, Araya M, Cruchet S, Gil A. Effect of dietary nucleotide supplementation on diarrhoeal disease in infants. *Acta Paediatr.* 1994; 83: 188-191.
16. Yau KI, Huang CB, Chen W, Chen SJ, Chou YH, Huang FT, et al. Effect of nucleotides on diarrhea and immune responses in healthy term infants in Taiwan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 36: 37-43.
17. Neri-Almeida D, Peixoto de Mattos A, Medrado Ribeiro TC, De Almeida Mendes PS, Santos Valois S, Costa Ribeiro H. Lack of effect of nucleotide-supplemented infant formula on the management of acute diarrhea in infants. *Nutr Res.* 2009; 29: 244-247.
18. Gil A, Corral E, Martínez A, Molina JA. Effects of the addition of nucleotides to an adapted milk formula on the microbial pattern of faeces in at term newborn infants. *J Clin Nutr Gastroenterol.* 1986; 1: 127-132.
19. Balmer SE, Hanvey LS, Wharton BA. Diet and faecal flora in the newborn: nucleotides. *Arch Dis Child Fetal Neonatal ED.* 1994; 70: 137F-140F.
20. Shingal A, Macfarlane G, Macfarlane S, Lanigan J, Kennedy K, Elias-Jones A, et al. Dietary nucleotides and fecal microbiota in formula-fed infants: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 1.785-1.792.
21. Shingal A, Kennedy K, Lanigan J, Clough H, Jenkins W, Elias-Jones A, et al. Dietary nucleotides and early growth in formula-fed infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2010; 126: e946-e953.
22. Gutiérrez-Castrellón P, Mora-Magaña I, Díaz-García L, Jiménez-Gutiérrez C, Ramírez-Mayans J, Solomon-Santibáñez GA. Immune response to nucleotide-supplemented infant formulae: systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2007; 98 Suppl 1: 64-67.
23. Schaller JP, Buck RH, Rueda R. Ribonucleotides: conditionally essential nutrients shown to enhance immune function and reduce diarrheal disease in infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007; 12: 326-328.
24. Cilla A, Lacomba R, García-Llatas E, Alegría A. Prebióticos y nucleótidos en alimentación infantil; revisión de la evidencia. *Nutr Hosp.* 2012; 27: 1.037-1.048.
25. Rueda R, Puente R, Hueso P, Maldonado J, Gil A. New data on content and distribution of gangliosides in human milk. *Biol Chem Hoppe Seyler.* 1995; 376: 723-727.
26. Pan XL, Izumi T. Variation of the ganglioside compositions of human milk, cow's milk, and infant formulas. *Early Hum Dev.* 2000; 57: 25-31.
27. Rueda R, García-Salmerón JL, Maldonado J, Gil A. Changes during lactation in ganglioside distribution in human milk for mothers delivering preterm and term infants. *Biol Chem.* 1996; 377: 599-601.
28. Rueda R, Maldonado J, Narbona E, Gil A. Neonatal dietary gangliosides. *Early Hum Dev.* 1998; 53 Suppl: 135-147.
29. McJarrow P, Schnell N, Jumpsen J, Clandinin T. Influence of dietary gangliosides on neonatal brain development. *Nutr Rev.* 2009; 67: 451-463.
30. Rahmann H. Brain gangliosides and memory formation. *Behav Brain Res.* 1995; 66: 105-116.
31. Rösner H. Developmental expression and possible roles of gangliosides in brain development. *Prog Mol Subcell Biol.* 2003; 32: 49-73.
32. Wang B, McVeagh P, Petoez P, Brand-Miller J. Brain ganglioside and glycoprotein sialic acid in breast fed compared with formula fed infants. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78: 1.024-1.029.
33. Wang B. Molecular mechanism underlying sialic acid as an essential nutrient for brain development and cognition. *Adv Nutr.* 2012; 3: 465S-472S.
34. Gurnida DA, Rowan AM, Idjradinata P, Muchtadi D, Sekerwana N. Association of complex lipids containing gangliosides with cognitive development of 6-month-old infants. *Early Hum Dev.* 2012; 88: 595-601.
35. Rueda R. The role of dietary gangliosides on immunity and the prevention of infection. *Br J Nutr.* 2007; 98 Suppl 1: 68-73.
36. Rueda R, Sabatel JL, Maldonado J, Molina-Font JA, Gil A. Addition of gangliosides to an adapted milk formula modifies the levels of fecal *Escherichia coli* in preterm newborn infants. *J Pediatr.* 1998; 133: 90-94.
37. Vázquez E, Gil A, Rueda R. Dietary gangliosides positively modulate the percentages of Th1 and Th2 lymphocyte subsets in small intestine of mice at weaning. *Biofactors.* 2001; 15: 1-9.
38. Vázquez E, Gil A, García-Olivares E, Rueda R. Dietary gangliosides increase the number of intestinal IgA-secreting cells in weanling mice. *Immunol Letters.* 1999; 69: 44-47.
39. Vázquez E, Gil A, Rueda R. Dietary gangliosides increase the number of intestinal IgA-secreting cells and the luminal content of secretory IgA in weanling mice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000; 31 Suppl 2: 133.
40. Larqué E, Sabater-Molina M, Zamora S. Biological significance of dietary polyamines. *Nutrition.* 2007; 23: 87-95.
41. Kalac P. Recent advances in the research on biological roles of dietary polyamines in man. *J Appl Biomed.* 2009; 7: 65-74.
42. Buts JP, De Keyser N, De Raedemaeker L, Collette E, Sokal EM. Polyamine profiles in human milk, infant artificial formulas, and semielemental diets. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995; 21: 44-49.
43. Romain N, Dandriofosse G, Jeusette F, Forget P. Polyamine concentration in rat milk and food, human-milk, and infant formulas. *Pediatr Res.* 1992; 32: 58-63.
44. Ruiz-Cano D, Pérez-Llomas F, Zamora S. Implicaciones de las poliaminas en la salud infantil. *Arch Argent Paediatr.* 2012; 110: 244-250.
45. Dandriofosse G, Peulen O, El Khefit N, Deloye P, Dandriofosse AC, Grandfils C. Are milk polyamines preventive agents against food allergy? *Proc Nutr Soc.* 2000; 59: 81-86.
46. Gómez-Gallego C, Collado MC, Il T, Jaakkola U-M, Bernal MJ, Periago MJ, et al. Infant formula supplemented with polyamines alters the intestinal microbiota in neonatal BALB/cOlaHsd mice. *J Nutr Biochem.* 2012; 23: 1.508-1.513.
47. Steijns JM, Van Hooijdonk AC. Occurrence, structure, biochemical properties and technological characteristics of lactoferrin. *Br J Nutr.* 2000; 84 Suppl 1: 11-17.
48. Farnaud S, Evans RW. Lactoferrin: a multifunctional protein with antimicrobial properties. *Mol Immunol.* 2003; 40: 395-405.
49. King JC, Cummings GE, Guo N, Trivedi L, Readmond BX, Keane V, et al. A double-blind, placebo-controlled, pilot study of bovine lactoferrin supplementation in bottle-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44: 245-251.
50. Davidson LA, Lönnnerdal B. Persistence of human milk proteins in the breast-fed infant. *Acta Paediatr Scand.* 1987; 76: 733-740.
51. Troost FJ, Steijns J, Saris WH, Brummer MJ. Gastric digestion of bovine lactoferrin in vivo in adults. *J Nutr.* 2001; 131: 2.101-2.104.
52. Hernell O, Lönnnerdal B. Iron status of infants fed low-iron formula: no effect of added bovine lactoferrin or nucleotides. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 858-864.
53. Chierici R, Sawatzki G, Taenusari L, Volpato S, Vigil V. Supplementation of an adapted formula with bovine lactoferrin (II). Effects on serum iron, ferritin and zinc levels. *Acta Paediatr.* 1992; 81: 475-479.
54. Schulz-Leil G, Dörner K, Oldigs HD, Sievers E, Schaub J. Iron availability from an infant formula supplemented with bovine lactoferrin. *Acta Paediatr Scand.* 1991; 80: 155-158.
55. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, Pugini L, Romeo MG, Messner H, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA.* 2009; 302: 1.421-1.428.
56. Abrahamse E, Minekus M, Van Aken GA, Van de Heijning B, Knol J, Bartke N, et al. Development of the digestive system: experi-

- mental challenges and approaches of infant lipid digestion. *Food Dig.* 2012; 3: 63-77.
57. López-López A, López-Sabater MC, Campoy-Folgozo C, Rivero-Urgell M, Castellote-Bargallo AI. Fatty acid and sn-2 fatty acid composition in human milk from Granada (Spain) and in infant formulas. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56: 1.242-1.254.
 58. Koo WW, Hockman EM, Dow M. Palm olein in the fat blend of infant formulas: effect on the intestinal absorption of calcium and fat, and bone mineralization. *J Am Coll Nutr.* 2006; 25: 117-122.
 59. Straarup EM, Lauritzen L, Faerk J, Hoy Deceased CE, Michaelsen KF. The stereospecific triacylglycerol structures and fatty acid profiles of human milk and infant formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 42: 293-299.
 60. González HF, Vicentin D, Giumelli O, Vazzano M, Tavella M. Perfil de triacilglicérols y porcentaje de ácido palmítico en la posición sn-2 en sustitutos de la leche materna. *Arch Argent Pediatr.* 2012; 110: 227-230.
 61. Innis SM. Dietary triacylglycerol structure and its role in infant nutrition. *Adv Nutr.* 2011; 2: 275-283.
 62. Carnielli VP, Luijendijk HA, Van Goudoever JB, Sulkers EJ, Boerlage AA, Degenhart HJ, et al. Structural position and amount of palmitic acid in infant formulas: effects on fat, fatty acid, and mineral balance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1996; 23: 553-560.
 63. Kennedy K, Fewtrell MS, Morley R, Quinlan PT, Wells JC, et al. Double-blind, randomized trial of synthetic triacylglycerol in formula-fed term infants: effects on stool biochemistry, stool characteristics, and bone mineralization. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70: 920-927.
 64. Litmanovitz I, Davidson K, Eliakin A, Regrev RH, Dolfin T, Arnon S, et al. High beta-palmitate formula and bone strength in term infants: a randomized, double-blind, controlled trial. *Calcif Tissue Int.* 2013; 92: 35-41.
 65. López-López A, Castellote-Bargallo AI, Campoy-Folgozo C, Rivero-Urgell M, Tormo-Carnicé R, Infante-Pina D, et al. The influence of dietary palmitic acid triacylglyceride position on the fatty acid, calcium, and magnesium content of at term newborn faeces. *Early Hum Dev.* 2001; 65 Suppl: 83-94.
 66. Neu J, Mihatsch WA, Zegarra J, Supapannachart S, Ding ZY, Murguía-Peniche T. Intestinal mucosal defense system (I). Consensus recommendations for immunonutrients. *J Pediatr.* 2013; 162: 56S-63S.
 67. Pastor N, Soler B, Mitmesser SH, Ferguson P, Lifschitz C. Infant fed docosahexaenoic acid- and arachidonic acid-supplemented formula have decreased incidence of bronchiolitis/bronchitis the first year of life. *Clin Pediatr (Phila).* 2006; 45: 850-855.
 68. Birch EE, Khoury JC, Bersth CL, Castañeda YS, Couch JM, Bean J, et al. The impact the early nutrition on incidence of allergy manifestations and common respiratory illness in children. *J Pediatr.* 2010; 156: 902-906.
 69. Hadders-Algra M. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopmental outcome in full-term infants. *Nutrients.* 2010; 2: 790-784.
 70. Lauritzen L, Hansen HS, Jorgensen MH, Michaelsen KF. The essentiality of long chain n-3 fatty acids in relation to development and function of the brain and retina. *Prog Lipid Res.* 2001; 40: 1-94.
 71. Guesnet P, Alessandri J-M. Docosahexaenoic acid (DHA) and the developing central nervous system (CNS): implications for dietary recommendations. *Biochimie.* 2011; 93: 7-12.
 72. Uauy R, Dangour AD. Fat and fatty acid requirements and recommendation for infants of 0-2 years and children of 2-18 years. *Ann Nutr Metab.* 2009; 55: 76-96.
 73. Qavasmí A, Landeros-Weisenberger A, Lekman JF, Bloch MH. Meta-analysis of LCPUFA supplementation of infant formula and visual acuity. *Pediatrics.* 2013; 131: e262-e272.
 74. Uauy R, Hoffman DR, Mena P, Llanos A, Birch EE. Term infant studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment: results of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2003; 143 Suppl 4: 17-25.
 75. Birch EE, Carlson SE, Hoffman DR, Fitzgerald-Gustafson KM, Fu VL, Drover JR, et al. The DIAMOND (DHA Intake And Measurement Of Neural Development) study: a double-masked, randomized controlled clinical trial of the maturation of infant visual acuity as a function of the dietary level of docosahexaenoic acid. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91: 848-859.
 76. Simmer K, Patole SK, Rao SC. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 12: CD000376 [doi: 10.1002/14651858.CD000376.pub3].
 77. Hadders-Algra M. Prenatal and early postnatal supplementation with long-chain polyunsaturated fatty acids: neurodevelopmental consideration. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94 Suppl: 1.874-1879.
 78. Campoy C, Escolano-Margarit MV, Anjos T, Szajewska H, Uauy R. Omega 3 fatty acids on child growth, visual acuity and neurodevelopment. *Br J Nutr.* 2012; 107 Suppl: 85-106.
 79. Drover JR, Hoffman DR, Castañeda YS, Morale SE, Garfield S, Wheaton DH, et al. Cognitive function in 18-month-old term infants of the DIAMOND study: a randomized, controlled clinical trial with multiple dietary levels of docosahexaenoic acid. *Early Hum Dev.* 2011; 87: 223-230.
 80. Kein SA, Daniels JL, Siega-Riz AM, Herning AH, Dole N, Scheidt PC. Breastfeeding and long-chain polyunsaturated fatty acid intake in the first 4 post-natal months and infant cognitive development: an observational study. *Maternal Child Nutr.* 2012; 8: 471-482.
 81. Beyerlein A, Hadders-Algra M, Kennedy K, Fewtrell M, Singhal A, Rosenfeld E, et al. Infant formula supplementation with long-chain polyunsaturated fatty acids has no effect on Bayley developmental scores at 18 months of age: IPD meta-analysis of 4 large clinical trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50: 79-84.
 82. Birch EE, Garfield S, Castañeda Y, Hughbanks-Wheaton D, Uauy R. Visual acuity and cognitive outcomes at 4 years of age in a double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented infant formula. *Early Hum Dev.* 2007; 83: 279-284.
 83. Qavasmí A, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, Bloch MH. Meta-analysis of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula and infant cognition. *Pediatrics.* 2012; 19: 1.141-1.149.
 84. De Jong C, Kikkert HK, Fidler V, Hadders-Algra M. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of infant formula on cognition and behaviour at 9 years of age. *Dev Med Child Neurol.* 2012; 54: 1.102-1.108.
 85. Campoy C, Escolano-Margarit MV, Ramos R, Parrilla-Roure M, Csábi G, Beyer J, et al. Effects of prenatal fish-oil and 5-methyltetrahydrofolate supplementation on cognitive development of children at 6.5 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94 Suppl: 1.880-1.888.
 86. Drover JR, Felius J, Hoffman DR, Castañeda YS, Garfield S, Wheaton DH, et al. A randomized trial of DHA intake during infancy: school readiness and receptive vocabulary at 2-3.5 years of age. *Early Hum Dev.* 2012; 88: 885-891.
 87. Colombo J, Carlson SE, Cheatham CL, Fitzgerald-Gustafson KM, Kepler A, Doty T. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infancy reduces heart rate and positively affects distribution of attention. *Pediatr Res.* 2011; 70: 406-410.
 88. Willatts P, Forsyth S, Agostini C, Casaer P, Riva E, Boehm G. Effects of long-chain PUFA supplementation in infant formula on cognitive function in later childhood. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98: 536S-542S.
 89. Koletzko B, Lien E, Agostini C, Böhles H, Campoy C, Cetin I, et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinatal Med.* 2008; 36: 5-14.