

Recientes avances en fórmulas infantiles*

JM. Moreno Villares^a, MJ. Galiano Segovia^b

^aPediatra, Médico adjunto de la Unidad de Nutrición Clínica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

^bPediatra, CS Panaderas, Fuenlabrada, Madrid.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2006;8 Supl 1:S37-49

José Manuel Moreno Villares, jmoreno.hdoc@salud.madrid.org

Resumen

La alimentación durante los primeros meses de vida tiene una gran importancia tanto en las fases tempranas del desarrollo como en su salud a largo plazo. La Organización Mundial de la Salud señala que la lactancia materna exclusiva es el alimento ideal para el recién nacido a término sano desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad. Cuando una madre no puede amamantar a su hijo, las fórmulas infantiles constituyen la mejor alternativa como fuente de alimentación. A medida que hemos ido conociendo mejor las necesidades nutricionales del lactante, se ha ido modificando la composición de las fórmulas. Se han añadido nuevos ingredientes funcionales en el intento de hacerlas más semejantes a la leche humana.

En la presente revisión se comentará el interés nutricional y funcional de los avances más recientes en las fórmulas infantiles para lactantes sanos, como son la adición de alfa-lactoalbúmina, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, palmítico en posición beta, nucleótidos, oligosacáridos con efecto prebiótico y los probióticos.

Palabras clave: Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, Fórmula infantil, Lactantes, Leche materna, Proteínas.

Abstract

Feeding during the first months of life has a decisive influence not only on early developmental phases in infants but also in their long-term health. The World Health Organization points out that exclusive breastfeeding is the ideal feeding from birth to sixth months of age in the healthy term newborn. When a mother cannot breastfeed her offspring, infant formulas stay as a good alternative for infant feeding. The deeper our knowledge on the nutritional needs of infants the more precise the composition of infant formulas. New functional ingredients have been incorporated to paediatric milk formulas with the goal of mimicking the functional properties of human milk.

In the present article we review the most recent advances in infant formulas: alpha-lactalbumin, polyunsaturated fatty acids, beta-palmitate, nucleotides, prebiotic oligosaccharides and probiotics.

Key words: Human milk, Infant formula, Infants, Polyunsaturated fatty acids, Protein.

* Este texto se basa en la ponencia de la mesa redonda "Actualización en Gastroenterología Infantil" que se desarrolló durante la Reunión de la Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla-La Mancha y que tuvo lugar en Albacete, los días 23 y 24 de abril de 2004.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que la lactancia materna exclusiva es la alimentación ideal desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad en el recién nacido a término sano. Cuando una madre no puede amamantar a su hijo, las fórmulas infantiles comerciales constituyen la mejor alternativa como fuente de alimentación. El diseño de las fórmulas infantiles sigue como modelo la composición de la leche humana aunque la tendencia creciente es a buscar, además, los efectos funcionales que proporciona.

En la legislación europea se denominan preparados o fórmulas para lactantes los productos diseñados para sustituir a la leche materna por debajo de los 4 a los 6 meses de edad. Se conocen también como fórmulas de inicio o con el numeral 1. A los productos diseñados para sustituir a la leche materna o como parte de la alimentación del lactante por encima de los 4-6 meses los denominamos preparados o fórmulas de continuación (fórmulas 2). De aparición más reciente son las fórmulas de crecimiento o fórmulas junior (fórmulas 3) no sujetas a una legislación específica y diseñadas para servir como transición desde las fórmulas infantiles a la leche de vaca apta para el consumo que podemos encontrar en el comercio.

Las fórmulas para lactantes sanos, tal como las conocemos actualmente (menor contenido proteico, proteínas adaptadas, baja carga renal de solutos), comenzaron a producirse industrialmente en los años cincuenta. A medida que hemos ido conociendo mejor las necesidades nutricionales del lactante, se ha ido modificando su composición^{1,2}. Aunque la legislación comunitaria dicta cuál ha de ser la composición de los alimentos para lactantes, no detalla en profundidad todos los aspectos de su composición^{3,4,5}. Los avances científicos por una parte y la existencia de un hueco en la legislación para modificar su composición además de una fuerte presión comercial han hecho aparecer en las dos últimas décadas un gran número de novedades en las fórmulas infantiles para lactantes⁶.

En esta revisión nos circunscribiremos a las modificaciones recientes en la composición de las fórmulas para lactantes sanos, con alguna pequeña incursión en las fórmulas de soja y en las fórmulas para prematuros. A pesar, sin embargo, de estas innovaciones, otros aspectos mucho más corrientes continúan siendo objeto de controversia, como, por ejemplo, el modo en el que se preparan los biberones, el uso de fórmulas diluidas, etc.⁷

Proteínas

En los últimos años hemos asistido a un interés creciente por disminuir el contenido proteico de las fórmulas infantiles con el objetivo de hacerlo similar al de la leche materna. El hallazgo de una correlación positiva entre una ingesta proteica aumentada y el desarrollo de obesidad en la edad infantil ha realzado este interés⁸.

No existe un modelo único de composición de la leche materna. El aporte proteico varía en función de la duración de la lactancia; proporciona desde < 2 g/kg en el lactante de pocas semanas de edad hasta alrededor de 1,15 g/kg a los 4 meses. También cambia la relación entre caseína y proteínas del suero, de 20:80 en el calostro a 40:60 en la leche madura.

El mejor conocimiento de la ingesta proteica real de los lactantes y la utilización del nitrógeno no proteico de la leche han hecho modificar los requerimientos proteicos de la forma que se señala en la tabla I.

Para compensar la menor digestibilidad de las proteínas contenidas en las fórmulas infantiles, el contenido proteico mínimo de una fórmula de inicio debe ser 1,8 g/100 kcal o, lo que es lo mismo, 12 g/L en una fórmula que proporcione 670 kcal/L. Estas cifras son válidas cuando la calidad de la proteína sea igual o superior al 70% de la caseína, valorada como razón de eficiencia proteica. Si la calidad de la proteína es inferior, debe aumentarse el contenido proteico total⁹. Un mayor contenido proteico no proporciona ventajas y obliga a un sobreesfuerzo en la función metabólica y excretora en el lactante.

Una fórmula con un contenido proteico menor es válida siempre que se garantice que el contenido de cada aminoácido no es inferior al precisado, cuando se use como referencia la leche materna. La leche de vaca contiene menor cantidad de cisteína y de triptófano por gramo que la proteína de la leche humana. Las fórmulas con predominio de las proteínas del suero contienen

Tabla I. *Requerimientos proteicos en el lactante*

Edad	Requerimientos anteriores (g/kg/día)	Requerimientos actuales (g/kg/día)
1-2 meses	2,25	1,99
5-6 meses	1,30	0,92
9-12 meses	1,15	0,78

más cisteína y triptófano que en las que predomina la caseína. El enriquecimiento de las fórmulas con α -lactoalbúmina consigue un mayor aporte de estos aminoácidos limitantes^{10,11,12}. Recientes estudios con fórmulas de menor contenido proteico y un perfil de aminoácidos mejorado ha demostrado que cubren adecuadamente las necesidades proteicas de los recién nacidos a término normales durante los 4 primeros meses de vida^{13,14}.

Las recomendaciones sobre el contenido proteico de los hidrolizados de proteínas o de las fórmulas de soja son superiores a las de las fórmulas de inicio para lactantes sanos (2,25 g/100 kcal o 15 g/L). Hernell y Lönnerdal administraron diversos hidrolizados de caseína o de proteínas del suero a 45 lactantes durante un período de 6 meses y encontraron unas cifras de urea sérica significativamente superiores a las de lactantes que recibían una fórmula convencional o eran amamantados, así como aumento en la concentración sérica de algunos aminoácidos. Concluyen que el contenido proteico de algunas fórmulas hidrolizadas es innecesariamente elevado y que, por tanto, se beneficiarían de una fórmula con un contenido en aminoácidos menor y más equilibrado¹⁵.

Las fórmulas de soja han constituido desde hace bastantes décadas una fuente proteica adecuada en niños alérgicos a proteínas de leche de vaca. La proteína se obtiene a partir de un aislado purificado de soja enriquecido con metionina, taurina y carnitina. Sus indicaciones: pacientes con galactosemia, déficit primario o secundario de lactasa, padres vegetarianos estrictos que quieren para sus hijos una dieta vegetariana y lactantes con alergia a proteínas de leche de vaca mediada por IgE¹⁶. Se ha cuestionado recientemente su seguridad a causa de su elevado contenido en fitoestrógenos. Sin embargo, no se han demostrado efectos negativos sobre el crecimiento, la fertilidad o la producción hormonal en varones jóvenes que recibieron fórmulas de soja como fórmula láctea durante los primeros meses de la vida¹⁷.

Adición de nucleótidos

Los nucleótidos son compuestos nitrogenados no proteicos que juegan un papel en la base estructural de la información genética son compuestos estructurales del ADN y del ARN; sirven como almacén de energía, participan como cofactores en el metabolismo de los principios inmediatos y tienen un papel en la inmunidad. La leche humana

contiene nucleósidos y nucleótidos, así como también ADN y ARN. Como pueden ser sintetizados de novo, se han considerado nutrientes no esenciales. Sin embargo, se ha demostrado en el modelo animal que en determinadas situaciones, como los períodos de crecimiento rápido o tras una agresión, pueden constituirse en condicionalmente esenciales¹⁸.

Los estudios en humanos son menos concluyentes. Se han publicado trabajos que demuestran que la adición de nucleótidos a las fórmulas infantiles reduce la incidencia de diarrea^{19,20}. Otros estudios muestran una mejoría en la respuesta inmune cuando se mide la respuesta a vacunaciones²¹. En los recién nacidos se ha demostrado que la administración de nucleótidos produce un aumento de los niveles plasmáticos de ácidos grasos poli insaturados de cadena larga²².

En resumen, los estudios publicados muestran el papel de los nucleótidos en

una posible modulación de la respuesta a algunas vacunaciones; un efecto protector frente a la diarrea en lactantes inmunocomprometidos y, probablemente, también en los sanos y un efecto favorecedor del crecimiento en recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional²³. La cantidad de nucleótidos en las fórmulas infantiles no debe exceder 5 mg/100 kcal (tabla II).

Hidratos de carbono

La modificación más significativa en la composición de hidratos de carbono de las fórmulas infantiles es la incorporación de fibra y será detallada posteriormente cuando se hable de los prebióticos.

El uso de fórmulas exentas en lactosa se limita a la realimentación de lactantes malnutridos con diarreas graves o con deshidratación, o en síndromes postenteritis o tras el fracaso del tratamiento habitual en la diarrea del lactante. Se ha demostrado que los lactantes con diarrea que reciben una fórmula sin lactosa

Tabla II. Contenido máximo en nucleótidos de las fórmulas infantiles

Nucleótido	Cantidad máxima (mg/100 kcal)
Citidin-5-monofosfato (CMP)	2,5
Uridin-5-monofosfato (UMP)	1,75
Adenosin-5-monofosfato (AMP)	1,5
Guanosina-5-monofosfato (GMP)	0,5
Inosin-5-monofosfato (IMP)	1,0

tienen una menor producción de heces, una duración más corta de la diarrea y un riesgo menor de deshidratación y de vómitos persistentes²⁴.

Aunque la presencia de lactosa favorece la absorción de calcio, el uso de fórmulas sin lactosa por períodos cortos de tiempo no parece tener repercusión sobre el estado mineral óseo. Por otra parte, la absorción de calcio con estas fórmulas es suficiente para cubrir las necesidades de calcio en recién nacidos a término²⁵.

La mayoría de alergólogos considera que en los niños con alergia a proteínas con leche de vaca debe evitarse la ingesta de lactosa. La razón principal estriba en el temor a que la lactosa pudiera estar contaminada con fracciones proteicas alergénicas; también es posible que algunos síntomas presentes en alergia a proteínas de leche de vaca puedan verse en la intolerancia a la lactosa, como es el caso de la diarrea o de los vómitos. Estudios recientes demuestran que la lactosa que se encuentra en los hidrolizados de proteínas de suero está lo suficientemente purificada como para no encontrar trazas de contaminación con proteínas lácteas y, por tanto, su uso no está contraindicado en lactantes con alergia a proteína de leche de vaca confirmada²⁶.

Lípidos

Adición de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA)

En los últimos 15 años ha venido debatiéndose en la comunidad científica sobre la necesidad de añadir LCPUFA a las fórmulas infantiles. Los mamíferos no poseen la capacidad de incorporar dobles enlaces a la cadena del ácido graso y, por tanto, dependen de los aportes de la dieta. Desde el punto de vista dietético, los ácidos grasos esenciales ácido linoleico (AL, 18:2n-6) y α -linolénico (ALA, 18:3n-3) son los esenciales a partir de los cuales el organismo sintetiza sus respectivos derivados n-3 y n-6. Los metabolitos más importantes de la serie n-6 son el dihomo- γ -linoleico (DHGLA, 20:3n-6) y el ácido araquidónico (ARA, 20:4n-6), mientras que en la serie n-3 destacan el ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5n-3) y el docosahexaenoico (DHA, 22:6n-3). Estos metabolitos son los precursores de los eicosanoides y, por tanto, constituyen los verdaderos ácidos grasos esenciales desde el punto de vista funcional^{27,28}.

A diferencia de lo que se pensaba, los recién nacidos pretérminos tienen capacidad para sintetizar LCPUFA a partir de sus precursores. Sin embargo, existe una

gran variabilidad interindividual que podría suponer que, de no añadirse a las fórmulas para pretérminos, esta capacidad podría ser insuficiente para cubrir sus necesidades. Las recomendaciones actuales indican que estas fórmulas deberían contener al menos un 0,35% del total de ácidos grasos como DHA y un 0,4% como ARA²⁹. Si la proporción entre ambos LCPUFA es la adecuada, se produce un crecimiento similar al obtenido con la leche materna y unos niveles de desarrollo neurológico y de agudeza visual parecidos a los de recién nacidos pretérmino alimentados con leche materna enriquecida³⁰⁻³².

La cuestión no es tan sencilla en el caso de los recién nacidos a término. La concentración de DHA es mayor en el plasma y en las membranas de los hematíes e incluso en el cerebro de los lactantes que reciben leche materna o una fórmula enriquecida con LCPUFA cuando se los compara con los lactantes que reciben fórmulas no suplementadas. Los lactantes que reciben leche materna tienen una agudeza visual y un desarrollo intelectual superior al de los lactantes que reciben una fórmula convencional. Los resultados comparando fórmulas suplementadas frente a las convencionales arrojan resultados dispares. En estas discordancias influ-

yen notablemente las diferencias en las metodologías empleadas, tanto en el modo y duración de la suplementación como en las medidas utilizadas para contrastar la eficacia³³⁻⁴¹.

Aunque un reciente panel de expertos sugiere que las fórmulas para recién nacidos a término deberían contener al menos un 0,2% de los ácidos grasos como DHA y un 0,35% como ARA²⁵, el comité de expertos encargados de la revisión de la composición de las fórmulas para lactantes no encuentra suficientes datos científicos como para recomendar un nivel mínimo de LCPUFA en las fórmulas⁴². Recomiendan que el contenido de n-6 LCPUFA no debe sobrepasar el 2% del total de ácidos grasos y que los LC-PUFAS n-3 no deben superar el 1%. Varias fórmulas en el mercado español contienen distintas cantidades de LCPUFA. Como afirma W.C. Heird, "como existe cierta evidencia de que los LCPUFA de la dieta (DHA, ARA o ambos) como componentes de la leche materna o en las fórmulas infantiles confieren, al menos, ventajas transitorias sobre el desarrollo, se puede argumentar a favor de la suplementación de las fórmulas con estos ácidos grasos, siempre que se demuestre su seguridad"⁴³.

La suplementación con LCPUFA excede, con mucho, su posible papel sobre el

desarrollo intelectual y la agudeza visual ya desde la primera infancia. Así, se ha señalado su papel en la prevención de la dermatitis atópica en niños con riesgo familiar elevado⁴⁴; en la prevención de enfermedades degenerativas del adulto como la hipertensión arterial o la enfermedad cardiovascular⁴⁵. También se ha sugerido un papel protector frente a la diabetes mellitus^{46,47}. Los LCPUFA parecen tener, pues, un papel activo en la prevención o en el tratamiento de enfermedades diversas, aunque no debemos olvidar que debe verse dentro del contexto de un componente de la alimentación y no como un nutriente aislado⁴⁸.

Enriquecimiento en ácido palmítico en posición β

El ácido palmítico representa un 25% de los ácidos grasos de la fracción lipídica en la leche materna y más del 70% está esterificado en la posición 2 (beta) de la molécula del triglicérido. Esta configuración favorece la absorción y disponibilidad de los lípidos y una menor formación de sales cálcicas en las heces con el consiguiente beneficio sobre la absorción del calcio de la dieta. La mayoría de las fórmulas infantiles, por el contrario, tiene la mayoría de su ácido palmítico en posiciones 1 y 3 de la molécula del triglicérido. Durante la diges-

ción de las grasas, los ácidos grasos en posición 1 y 3 de los triglicéridos quedan libres en la luz intestinal. Precipitan así con el calcio presente en el tubo digestivo, formando jabones cálcicos insolubles. El uso de las fórmulas infantiles se asocia tradicionalmente a una composición más dura de las heces y a una disminución en la frecuencia de las deposiciones⁴⁹.

Las modificaciones en el cuerpo graso de la fórmula, imitando el contenido en ácido palmítico de la leche materna, producen un efecto sobre la consistencia de las deposiciones, al tiempo que aumentan la disponibilidad de calcio para su absorción y modifican el patrón de lipoproteínas plasmáticas y la concentración de apoproteínas⁵⁰⁻⁵².

Efecto bifidogénico en las fórmulas infantiles

El mantenimiento de una flora bifidogénica en el tubo digestivo del lactante tiene consecuencias importantes para la salud. La colonización se produce desde el nacimiento y en ella van a influir tanto el tipo de parto –vaginal o por cesárea– como el tipo de alimentación –leche materna o fórmula–. La leche humana favorece la proliferación de una flora rica en *Lactobacillus bifidus* y otros lactobacilos.

Para obtener un mismo efecto en los lactantes alimentados con fórmula tenemos a priori dos posibilidades: la administración de sustancias favorecedoras del crecimiento de una flora bifidógena (prebióticos) o mediante el uso de bifidobacterias y lactobacilos vivos (probióticos) o la combinación de ambos (simbióticos)^{53,54}.

Prebióticos

Los prebióticos son ingredientes de la dieta que no son digeridos en el intestino delgado y que pueden afectar de una forma beneficiosa al huésped estimulando el crecimiento y/o la actividad selectiva de una o un número determinado de bacterias. Esa acción está mediada fundamentalmente por su fermentación por las bacterias del colon. La leche materna es rica en oligosacáridos (8-12 g/L), con más de 130 especies conocidas; éstos constituyen el tercer componente principal de la leche. Una cierta cantidad de lactosa "escapa" también a la digestión en el intestino delgado y llega al colon donde es fermentada⁵⁵.

A causa de esta variedad y complejidad de los oligosacáridos de la leche materna, no es posible añadir oligosacáridos similares a las fórmulas infantiles y, como alternativa, se añaden otros, fun-

damentalmente fructo-oligosacáridos (FOS) y galacto-oligosacáridos (GOS) e inulina. La adición de entre 4 y 8 g/L de una combinación de GOS (90%) y FOS (10%) a las fórmulas infantiles se ha demostrado segura⁵⁶ y produce un aumento significativo en la población de bifidobacterias y lactobacilos en las heces^{57,58}.

Desde el punto de vista clínico se ha demostrado que la adición de estos prebióticos produce un aumento en el número de deposiciones y una reducción en el pH y la consistencia de las heces. Tienen, por tanto, un papel beneficioso en el grupo de lactantes con heces duras y estreñimiento.

Probióticos

Los probióticos son suplementos microbianos de los alimentos que afectan favorablemente al huésped mejorando el equilibrio de su microflora intestinal⁵⁹.

Las directrices sobre fórmulas infantiles no hacen recomendaciones específicas sobre la adición de bacterias vivas a las fórmulas y, sin embargo, desde hace unos cuantos años encontramos en el mercado europeo varias fórmulas con bacterias vivas incorporadas. En 2002 la FDA aceptó como sustancias reconocidas generalmente como seguras (GRAS) al *Bifidobacterium lactis* Bb12 y

al *Streptococcus thermophilus* Th4 para su incorporación a las fórmulas infantiles⁶⁰.

El *Scientific Committee of Food* en su propuesta del año 2003, a la vista de los datos científicos disponibles, declara que no existe inconveniente para la incorporación de probióticos a las fórmulas de continuación y señala que antes de recomendar su inclusión en las fórmulas de inicio deben demostrarse su seguridad y sus efectos beneficiosos³⁸.

Aunque queda un largo camino hasta

conseguir que las fórmulas infantiles imiten a la leche materna⁶¹, debemos estimular el desarrollo de fórmulas infantiles con nuevas propiedades funcionales que imiten el efecto favorable de la leche humana en el crecimiento, el desarrollo y el metabolismo en los lactantes. La introducción de alguna modificación en una fórmula infantil debe evaluarse desde el punto de vista de la seguridad y de la eficacia nutricional de acuerdo con los estándares científicos al uso⁶².

Bibliografía

1. Fomon SJ. Infant feeding in the 20th century: formula and breast. *J Nutr.* 2001;suppl 131:S409-420.

2. Rivero Urgell M, Santamaría Orleáns A, Rodríguez-Palmero Seuma M. La importancia de los ingredientes funcionales en las leches y cereales infantiles. *Nutr Hosp.* 2005;20:135-146.

3. Commission Directive of May 14, 1991, on infant formulae and follow-on formulae (91/321/EEC): OJEC L175, 4.7.1991.

4. Commission Directive 96/4/EC of February 16, 1996 amending Directive 91/321/EEC on infant formulae and follow-on formulae: OJEC L49, 28.02.1996.

5. Commission Directive 1999/50/EC of May 25, 1999, amending Directive 91/321/EEC, on infant formulae and follow-on formulae: OJEC L139; 02.06.1999.

6. Koletzko B, Ashwell M, Beck B, Bronnar A, Mathioudakis B. Characterisation of infant food

modifications in the European Union. *Ann Nutr Metab.* 2002;46:231-242.

7. Fein SB, Falci CD. Infant formula preparation, handling, and related practices in the United States. *J Am Diet Assoc.* 1999;99:1234-1240.

8. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrouf M, et al. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow-up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19:573-578.

9. Dupont C. Protein requirements during the first year of life. *Am J Clin Nutr.* 2003;77 (suppl):S1544-1549.

10. Heine W, Radke M, Wutze KD, Peters E, Kundt G. α -lactoalbumin-enriched low-protein infant formulas: a comparison to breast milk feeding. *Acta Paediatr.* 1996;85:1024-1028.

11. Lönnerdal B, Lien EL. Nutritional and physiologic significance of α -lactoalbumin in infants. *Nutr Rev.* 2003;61:295-305.

13. Lien EL. Infant formulas with increased concentrations of α -lactoalbumin. *Am J Clin Nutr.* 2003;77 (suppl):S1555-1558.
14. R  ih   NCR, Fazzolari-Nesci A, Cajozzo C, et al. Whey predominant, whey modified infant formula with protein/energy ratio of 1.8 g/100 kcal: adequate and safe for term infants from birth to four months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:275-281.
15. Lien EL, Davis AM, Euler AR, and the Multicenter Study Group. Growth and safety in term infants fed reduced-protein formula with added bovine alpha-lactalbumin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38:170-176.
16. Hernell O, Lönnerdal B. Nutritional evaluation of protein hydrolyzate formulae in healthy term infants: plasma amino acid, hematology, and trace elements. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:296-301.
17. Committee on Nutrition. Soy protein-based formulas: recommendations for use in infant feeding. *Pediatrics.* 1998;101:148-153.
18. Merritt RJ, Jenks BH. Safety of soy-based infant formulas containing isoflavones: the clinical evidence. *J Nutr.* 2004;suppl 134:S1220-1224.
19. Carver JD. Dietary nucleotides: effects on the immune and gastrointestinal systems. *Acta Paediatr.* 1999;430 (suppl):S83-88.
20. Brunser O, Espinosa J, Araya M, Crochet S, Gil A. Effect of dietary nucleotide supplementation on diarrheal disease in infants. *Acta Paediatr.* 1994;82:188-191.
21. Lama RA, Gil-Alberdi B. Efecto de la suplementación con nucleótidos sobre la diarrea en el lactante sano. *An Esp Pediatr.* 1998;48:371-375.
22. Pickering LK, Cranoff DM, Eriksen JR, et al. Modulation of the immune system by human and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics.* 1998;101:242-249.
23. Pita ML, Fernández MR, DeLucchi C, et al. Changes in the fatty acid pattern of the red blood cell phospholipids induced by type of milk, dietary nucleotide supplementation, and postnatal age in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7:740-747.
24. Cosgrove M, Davies DP, Jenkins HR. Nucleotide supplementation and the growth of small for gestational age children. *Arch Dis Child Neonatol.* 1996;74:122-125.
25. Fayad IM, Hashem M, Hussein A, et al. Comparison of soy-based formulas with lactose and with sucrose in the treatment of acute diarrhea in infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153:675-680.
26. Abrams SA, Griffin IJ, Davila PM. Calcium and zinc absorption from lactose-containing and lactose-free infant formulas. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:442-446.
27. Fiochi A, Restani P, Leo G, et al. Clinical tolerance to lactose in children with cow's milk allergy. *Pediatrics.* 2003;112:359-362.
28. Lauritzen L, Hansen HS. Which of the n-3 FA should be called essential? *Lipids.* 2003;38:889-991.
29. Qi K, May M, Deckelbaum RJ. Long-chain polyunsaturated fatty acid accretion in brain. *Curr Opin Nutr Metab Care.* 2002;5:133-138.
30. Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE, et al. Long Chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr.* 2001;90:460-464.
31. Rodríguez A, Raederstorff D, Sarch P, Lauret C, Mendy F, Descomps B. Preterm infant formula supplementation with α -linoleic acid and docosahexaenoic acid. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:727-734.
32. Innis SM, Adamkin DH, Hall RT, et al. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid enhance growth with no adverse effects in pre-

term infants fed formula. *J Pediatr.* 2002;140:547-554.

33. Fewtrell MS, Abbott RA, Kennedy K, et al. Randomized, double-blind trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation with fish oil and borage oil in preterm infants. *J Pediatr.* 2004;144:471-479.

34. Birch EE, Hoffman DR, Castañeda YS, Fawcett SL, Birch DG, Uauy RD. A comparison controlled trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula in term infants after weaning at 6 wk of age. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:570-580.

35. Birch E, Garfield S, Hoffman D, Uauy R, Birch D. A randomized controlled trial of early dietary supply of long chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42:174-181.

36. SanGiovanni JP, Barkey CS, Dwyer JT, Col-ditz GA. Dietary essential fatty acids, long-chain polyunsaturated fatty acids, and visual resolution acuity in healthy full-term infants: a systematic review. *Early Hum Dev.* 2000;57:165-188.

37. Birch EE, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG, Prestidge C. Visual acuity and the essentiality of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants. *Pediatr Res.* 1998;44: 201-209.

38. Uauy R, Hoffman DR, Mena P, Llanos A, Birch EE. Term infants studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment: results of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2003;suppl 143:S17-25.

39. Hoffman DR, Birch EE, Castañeda YS, et al. Visual function in breast-fed term infants weaned to formula with or without long-chain polyunsaturated at 4 to 6 months: a randomized clinical trial. *J Pediatr.* 2003;142:669-677.

40. Balistreri WF. Formula for a bright baby? *J Pediatr.* 2004;144:1A.

41. Koo WWK. Efficacy and safety of docosa-hexaenoic acid and arachidonic acid addition to infant formulas: can one buy better vision and intelligence. *J Am Coll Nutr.* 2003;22:101-107.

42. Innis SM. Perinatal biochemistry and physiology of long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr.* 2003;143:51-58.

43. Scientific Committee on Food. Report of the Scientific Committee on food on the revision of essential requirements of infant formulae and follow-on formulae. SCF/SC/NUT/IF/65 Final, 18 de mayo de 2003.

44. Heird WC. *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48:173-188.

45. Van Goal CJAW, Thijs C, Henquet JM, et al. γ -linolenic acid supplementation for prophylaxis of atopic dermatitis: a randomized controlled trial in infants at high familial risk. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:943-951.

46. Forsyth JS, Willats P, Agostoni C, Bissenden J, Casaer P, Boehm A. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infant formula and blood pressure in later childhood: follow-up of a randomized controlled trial. *BMJ.* 2003;326:953-957.

47. Stene LC, Joner G and the Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:1128-1134.

48. Dan UN. Can perinatal supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids prevent diabetes mellitus? *Eur J Clin Nutr.* 2003; 57:218-226.

49. Sinclair AJ, Attar-Bashi NM, Li D. What is the role of α -linolenic acid for mammals? *Lipids.* 2002;37:1113-1123.

50. Lloyd B, Alter RJ, Kuchan MJ, et al. Formula tolerance in postbreastfed and exclusively

formula-fed infants. *Pediatrics*. 1999;103:e7 [En línea] [Fecha de consulta 1 aug 2005]. Disponible en www.pediatrics.org/cgi/content/full/103/1/e7

51. López López A, Castellote Bargalló AI, Campoy Folgoso C, et al. The influence of dietary palmitic acid triacylglyceride position on the fatty acid, calcium and magnesium contents of a term newborn faeces. *Early Hum Dev*. 2001; suppl 65:S83-94.

52. Kennedy K, Fewtrell MS, Morley R, et al. Double-blind, randomised trial of a synthetic triacylglycerol in formula-fed term infants: effects on stool biochemistry, stool characteristics, and bone mineralization. *Am J Clin Nutr*. 1999;70:920-927.

53. Alarcón PA, Tressler RL, Mulvaney A, Lam W, Comer GM. Gastrointestinal tolerance of a new infant milk formula in healthy babies: an international study conducted in 17 countries. *Nutrition*. 2002;18:484-489.

54. Marteau P, Boutron-Ruault MC. Nutritional advantages of probiotics and prebiotics. *Br J Nutr*. 2002;suppl 87:S153-157.

55. Bengmark S. Pre-, pro- and synbiotics. *Curr Opin Nutr Metab Care*. 2001;4:571-579.

56. Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr*. 2000;20:699-722.

57. Scientific Committee for Food. Statement on the use of resistant short chain carbohydrates (oligofructose and oligogalactose) in infant formulae and in follow-on formulae. 26 sep 2001.

58. Van Loo J, Cummings J, Delzenne N. Functional food properties of non-digestible oligosaccharides: a consensus report from the ENDO project. *Br J Nutr*. 1999;81:121-132.

59. Schmelzle H, Wirth S, Skopnik H, et al. Randomised double-blind study of the nutritional efficacy and bifidogenicity of a new infant formula containing partially hydrolysed protein, a high β -palmitic acid level and non digestible saccharides. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 36:343-351.

60. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol*. 1989;66:365-378.

61. FDA. Agency response letter to GRAS notice n° GRN 000049; 2002.

62. Weaver LT. Improving infant milk formulas: near the end of the trail for the Holy Grail? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36:307-310.

