



Beneficios  
demostrados  
en desarrollo  
cognitivo y visual

EVIDENCIA  
CIENTÍFICA

# Blemil<sup>®</sup>

*Optimum*  
EVOLUTION

Evidencia  
clínica propia  
en inmunidad

INMUNO

ProTech



# Blemil<sup>®</sup>

SIEMPRE MÁS  
[www.blemil.com](http://www.blemil.com)



## Inmunidad

<b>1</b>	Una fórmula infantil enriquecida con Membrana del Glóbulo Graso Lácteo (MFGM), Ácidos Grasos Poliinsaturados de Cadena Larga, simbióticos, gangliósidos, nucleótidos y ácido siálico <b>reduce las infecciones durante los primeros 18 meses de vida</b>	5
<b>2</b>	La suplementación con <i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>infantis</i> CECT7210 de las fórmulas infantiles reduce la diarrea en lactantes sanos: <b>ensayo controlado aleatorizado</b>	9
<b>3</b>	<i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>infantis</i> CECT7210 ( <i>B. infantis</i> IM-1®) <b>muestra actividad in vitro contra algunos patógenos intestinales</b>	13
<b>4</b>	Evaluación de los efectos de la combinación simbiótica de <i>Bifidobacterium longum</i> subsp. <i>infantis</i> CECT 7210 e inulina enriquecida con oligofructosa <b>contra infecciones bacterianas digestivas en un modelo de lechón</b>	17

## Desarrollo cognitivo visual

<b>5</b>	Potenciales evocados visuales corticales y crecimiento en lactantes alimentados con una fórmula infantil enriquecida con compuestos bioactivos: <b>Resultados del ensayo clínico aleatorizado COGNIS</b>	23
<b>6</b>	Efectos de una fórmula infantil enriquecida con Membrana del Glóbulo Graso Lácteo (MFGM), Ácidos Grasos Poliinsaturados de Cadena Larga y simbióticos en el <b>comportamiento infantil hasta los 2,5 años de edad</b>	27
<b>7</b>	Influencia de una fórmula infantil enriquecida con <b>nutrientes funcionales en el desarrollo del lenguaje</b> en niños sanos a los cuatro años	31
<b>8</b>	<b>Una fórmula suplementada con simbióticos, Ácidos Grasos Poliinsaturados de Cadena Larga y Membranas de Glóbulos de Grasa Láctea (MFGM), modula la maduración de la microbiota y el neurodesarrollo</b>	35
<b>9</b>	Una fórmula infantil suplementada con <b>Membranas de Glóbulos de Grasa Láctea (MFGM), Ácidos Grasos Poliinsaturados de Cadena Larga y simbióticos se asocia con la función neurocognitiva y la estructura cerebral de niños sanos a los 6 años</b>	39
<b>10</b>	Efectos a largo plazo e impacto potencial de la <b>nutrición temprana con leche materna o fórmula infantil en el control de la homeostasis de la glucosa en niños sanos a los 6 años</b> : un seguimiento del estudio COGNIS	43
<b>11</b>	Efecto de una fórmula infantil suplementada con <b>AA y DHA sobre los niveles de ácidos grasos de lactantes</b> con diferentes genotipos de FADS	47

# Inmunidad

---

1

Una fórmula infantil enriquecida con Membrana del Glóbulo Graso Lácteo (MFGM), Ácidos Grasos Poliinsaturados de Cadena Larga, simbióticos, gangliósidos, nucleótidos y ácido siálico **reduce las infecciones durante los primeros 18 meses de vida**

---

2

La suplementación con *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* CECT7210 de las fórmulas infantiles reduce la diarrea en lactantes sanos: **ensayo controlado aleatorizado**

---

3

*Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* CECT7210 (*B. infantis* IM-1<sup>®</sup>) **muestra actividad in vitro contra algunos patógenos intestinales**

---

4

Evaluación de los efectos de la combinación simbiótica de *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* CECT 7210 e inulina enriquecida con oligofruktosa **contra infecciones bacterianas digestivas en un modelo de lechón**



# 1

Una fórmula infantil enriquecida con Membrana del Glóbulo Graso Lácteo (MFGM), Ácidos Grasos Poliinsaturados de Cadena Larga, simbióticos, gangliósidos, nucleótidos y ácido siálico **reduce las infecciones durante los primeros 18 meses de vida**



**EFICACIA DEMOSTRADA**  
EN LA REDUCCIÓN DE LAS INFECCIONES

Herrmann, F., Nieto-Ruiz, A., Sepúlveda-Valbuena, N., Miranda, M. T., Diéguez, E., Jiménez, J., ... & Campoy, C. Infant formula enriched with milk fat globule membrane, long-chain polyunsaturated fatty acids, synbiotics, gangliosides, nucleotides and sialic acid reduces infections during the first 18 months of life: The COGNIS study. *Journal of Functional Foods*. 2021;83:104529. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S175646462100178X>

---

## Introducción

La **leche materna** incluye diferentes **nutrientes funcionales con diversos roles beneficiosos**, promoviendo **desarrollo y maduración óptimos del sistema inmunitario del lactante**.

Por esta razón, a nivel de investigación se realizan grandes esfuerzos para **transferir los beneficios nutricionales e inmunológicos de la leche materna a las fórmulas para lactantes**, con la finalidad de garantizar una nutrición óptima, en caso de que la lactancia materna no sea posible. Diversos nutrientes funcionales, especialmente pre y probióticos, así como MFGM, han demostrado individualmente o en diferentes combinaciones, **influir de forma positiva en la reducción del riesgo de infecciones habituales durante los primeros meses de vida**.

Existe evidencia de que la **suplementación con nutrientes funcionales** durante la primera infancia podría **influir en el desarrollo de la microbiota intestinal** influyendo en la respuesta inmune de forma positiva. Tanto **scGOS** (galactooligosacáridos de cadena corta) como **lcFOS** (fructooligosacáridos de cadena larga) han demostrado tener **efecto prebiótico e inmunomodulador** reduciendo cierto tipo de infecciones particularmente del **tracto respiratorio superior** (ITR).

Algunos probióticos también han mostrado un efecto beneficioso sobre las infecciones infantiles y enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario; la bibliografía existente sugiere que los AGPI-CL también contribuyen a una mejor respuesta inmunitaria en lactantes, y por otro lado, la Membrana del Glóbulo Graso Lácteo (MFGM), una estructura compleja presente en la leche humana y bovina, contiene una amplia variedad de proteínas integrales y periféricas (butirofilina, lactoadherina o mucinas), enzimas, y lípidos con efectos antimicrobianos y antivirales.

---

## Objetivo

El objetivo del presente estudio fue **analizar los efectos de una nueva fórmula enriquecida en una combinación de nutrientes bioactivos** (MFGM, simbióticos (pre y probióticos), LC-PUFA, gangliósidos, nucleótidos y ácido siálico) **sobre el número y la duración de las infecciones, y la necesidad de buscar atención médica y utilizar medicamentos relacionados con las mismas** durante los **primeros 18 meses de vida** en lactantes sanos, en comparación con los alimentados con una fórmula infantil estándar o leche materna.

---

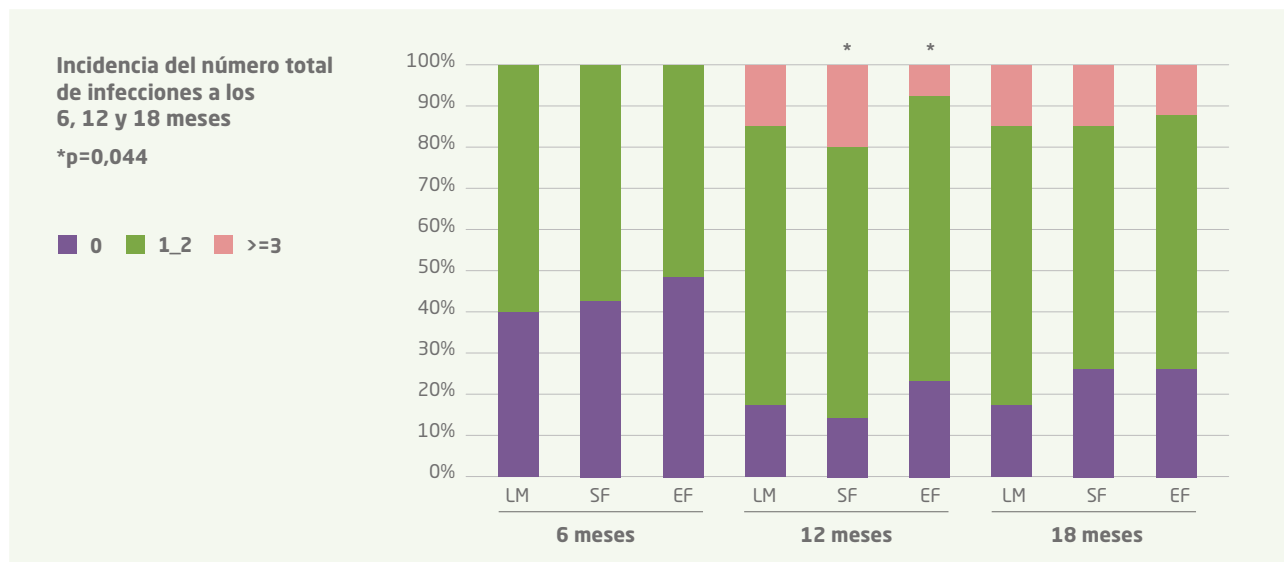
## Materiales y Métodos

El **estudio COGNIS (Estudio neurocognitivo e inmunológico de una nueva fórmula para lactantes sanos)** se diseñó como un estudio **prospectivo y aleatorizado a doble ciego de intervención nutricional** basado en la alimentación de los lactantes con una fórmula infantil enriquecida en compuestos bioactivos durante sus **18 primeros meses de vida** (registrada en [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) con el identificador: NCT02094547). El análisis de la muestra incluyó a 171 lactantes que acudieron a la visita de los 6 meses (fórmula estándar (SF) = 60; fórmula experimental (EF) = 69; lactancia materna (LM) = 42), 152 en la visita a los 12 meses (SF = 51; FE = 63; LM = 38) y 141 lactantes en la visita de 18 meses (SF = 48; EF=56; LM = 37).

Los lactantes fueron **seguidos a los 3, 4, 6, 12 y 18 meses de edad**, y se sometieron a un examen físico por un pediatra experto. Con respecto a los episodios infecciosos, los parámetros registrados fueron los siguientes: 1) **número y duración de los episodios infecciosos**, clasificados en ITR (infecciones del tracto respiratorio), OMA (otitis media aguda), IGI (infecciones gastrointestinales) e infecciones del tracto urinario (ITU), así como otros episodios infecciosos; 2) **días de fiebre**, 3) **días de tratamiento antibiótico**; 4) **necesidad de asistencia sanitaria**; y 5) **días de hospitalización**.

## Resultados

De forma global, **en el grupo alimentado con la fórmula experimental hubo más niños sin infecciones y menos niños con más de 3 infecciones** a los 12m que en el grupo alimentado con la fórmula estándar (**p=0,044**). A nivel específico, a los 12 meses de edad se observaron **menos infecciones respiratorias (p=0,046) y digestivas (p=0,033)** en el grupo alimentado con la fórmula experimental respecto al alimentado con la fórmula estándar, lo que reduce el riesgo en un 30,2 % y un 32,5 %, respectivamente.



Para evaluar la **asociación de variables de confusión en las infecciones gastrointestinales y respiratorias** en los grupos alimentados con las diferentes fórmulas, se aplicó un **modelo de regresión logística (método de Wald)**, ajustado por factores de confusión (asistencia al jardín de infancia, nivel educativo paterno y materno, lactancia materna tras el parto).

**El tipo de alimentación temprana se asoció positivamente con menor incidencia de ITR a los 12 meses de vida.** Los bebés que se alimentaron con la **fórmula experimental** mostraron una **disminución del riesgo de sufrir ITR** [OR: 0,366 (IC 95%: 0,145-0,918), P = 0,030] e **IGI** [OR: 0,325 (IC 95 %: 0,130-0,811), p = 0,016] en comparación con los lactantes alimentados con la fórmula estándar. Además, la asistencia al jardín de infancia aumentó el riesgo de sufrir ITR a los 6 meses de vida [OR: 14,812 (95% IC: 3,137-69,947), p = 0,001], así como las infecciones por ITR e IGI a los 12 meses [OR: 3,447 (IC 95%: 1,281-9,117), p = 0,014; OR: 2,561 (95% IC: 1,036-6,331), p = 0,042; respectivamente], y el riesgo de ITR a los 18 meses [OR: 2,565 (IC 95%: 1,120-5,876), p = 0,026].

### Asociación del tipo de alimentación temprana y la asistencia al jardín de infancia y el riesgo de sufrir infecciones gastrointestinales y respiratorias a los 6, 12 y 18 meses de edad

IC: Intervalo de Confianza;  
OR: Odds ratio;  
N/A: No disponible;  
ITR: Infecciones del tracto respiratorio;  
IGI: Infecciones gastrointestinales

\* Tomando al grupo de fórmula estándar como referencia.

	ITR		IGI	
	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
<b>6 meses de edad</b>				
Asistencia al jardín de infancia	14,812 (3,137-69,947)	<b>0,001</b>	N/D	N/D
Fórmula experimental*	0,765 (0,326-1,795)	0,539	0,497 (0,154-1,600)	0,241
<b>12 meses de edad</b>				
Asistencia al jardín de infancia	3,417 (1,281-9,117)	<b>0,014</b>	2,561 (1,036-6,331)	<b>0,042</b>
Fórmula experimental*	0,366 (0,145-0,918)	<b>0,032</b>	0,325 (0,130-0,811)	<b>0,016</b>
<b>18 meses de edad</b>				
Asistencia al jardín de infancia	2,565 (1,120-5,876)	<b>0,026</b>	2,246 (0,909-5,550)	0,080
Fórmula experimental*	0,581 (0,242-1,393)	0,233	0,673 (0,282-1,608)	0,373



---

## Conclusiones

La combinación única de nutrientes bioactivos analizada en el estudio actual parece prevenir episodios infecciones habituales en los lactantes durante sus primeros 12 meses de vida, probablemente a través de la modulación de la respuesta inmune de manera positiva.







# 2

La suplementación con *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* CECT7210 de las fórmulas infantiles reduce la diarrea en lactantes sanos: **ensayo controlado aleatorizado**



**EFICACIA DEMOSTRADA**  
EN LA REDUCCIÓN DE LAS DIARREAS

---

## Introducción

La nutrición infantil tiene un gran impacto en el equilibrio de la microbiota intestinal y, específicamente, en los efectos beneficiosos de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Una mayor presencia tanto de *Bifidobacterium* como de *Lactobacillus* se asocia con una menor incidencia de infecciones gastrointestinales. La microbiota intestinal de los lactantes alimentados con leche materna incluye proporciones más elevadas de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* que la de los lactantes alimentados con fórmulas infantiles. Estudios previos y una revisión sistemática del Comité de Nutrición de la European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) concluyeron que la suplementación con probióticos de fórmulas infantiles no tiene efectos adversos sobre el crecimiento infantil y, sin embargo, puede producir importantes beneficios.

Por otra parte, el grupo de trabajo sobre probióticos y prebióticos de ESPGHAN demostró que los efectos de los probióticos eran específicos de la cepa. *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* CECT7210 (*B. infantis* IM1®) ha demostrado *in vitro* que inhibe la replicación del rotavirus y protege contra la infección viral en modelos animales. Este estudio se basa en la hipótesis de que ***B. infantis* IM1® podría tener un impacto en la función inmunológica, al mejorar tanto los biomarcadores específicos como la incidencia de infecciones.**

---

## Objetivos

Los objetivos primarios del presente estudio fueron determinar si suplementar la leche infantil con *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* CECT7210 (*B. infantis* IM1®) es eficaz para reducir la incidencia de diarrea en lactantes sanos a término sin afectar el crecimiento y con buena tolerancia digestiva. Los objetivos secundarios fueron analizar la incidencia de otras infecciones, la respuesta inmune y la composición de la microbiota.

---

## Materiales y método

Se trata de un ensayo clínico controlado, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, donde lactantes (<3 meses) alimentados con leches infantiles recibieron una suplementación con  $10^7$  ufc/g de *B. infantis* IM1® (probiótico) o no (control) durante 12 semanas. Las visitas de estudio se realizaron a las 4, 8 y 12 semanas de la intervención. Se evaluaron las diarreas, el crecimiento, los síntomas digestivos, las bifidobacterias en heces y la composición de la microbiota en heces.

---

## Resultados

Se incluyeron 190 lactantes en el estudio, de los cuales 151 (73 y 78 en los grupos probiótico y control, respectivamente) completaron las 12 semanas de intervención. La edad media de reclutamiento fue de  $7,3 \pm 13,3$  días. Las características basales fueron similares entre los grupos. La incidencia de cólico infantil fue mayor en el grupo control (9,5 % frente a 2,2 %,  $p = 0,034$ ).

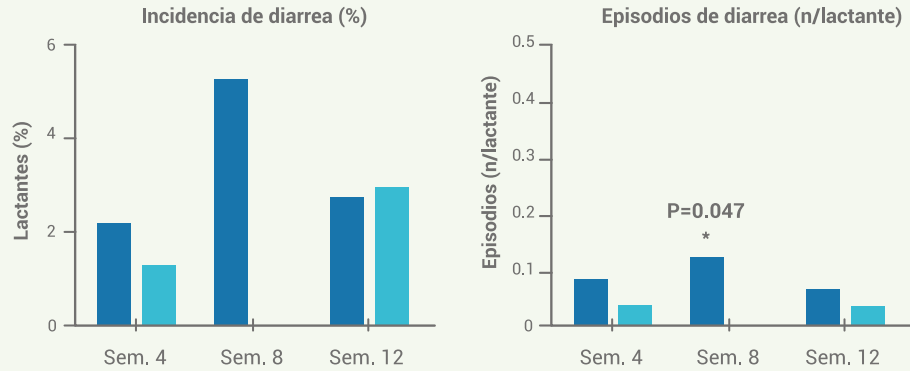
### Efecto de la intervención sobre las infecciones

Aunque el porcentaje de lactantes que sufrieron diarrea no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (4,1 % en probióticos frente a 9,0 % en control;  $p = 0,230$ ; *odds ratio* 0,44 [0,11-1,75]), **el número de episodios fue significativamente mayor en el grupo de control** (23 eventos en comparación con 4 en el grupo de probióticos) (figura 1).

Figura 1.

Lactantes con episodios de diarrea y número de episodios a lo largo del período de estudio según el grupo de alimentación

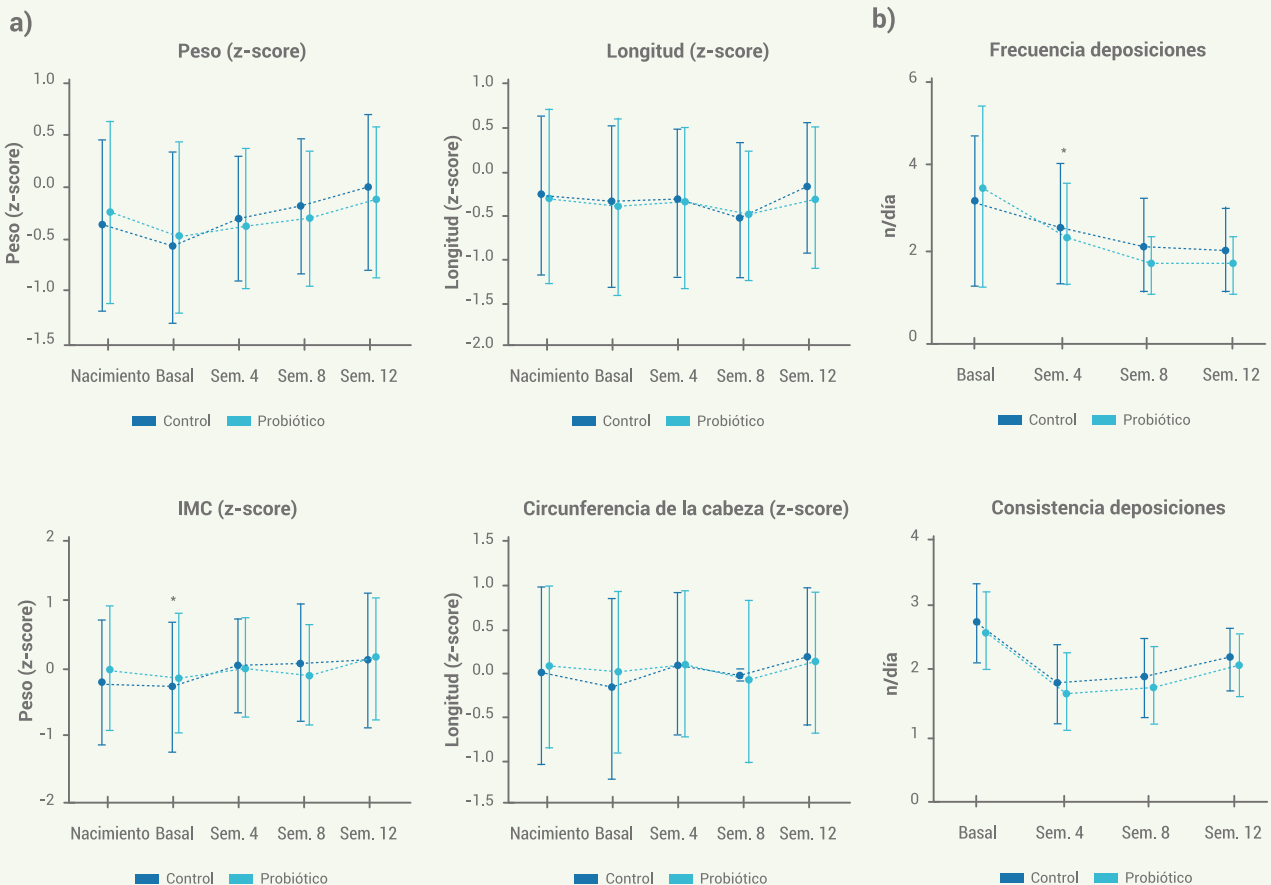
■ Control  
■ Probiótico



## Efecto de la intervención sobre el crecimiento infantil, los síntomas digestivos y la ingesta de fórmula

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos respecto a los datos antropométricos a lo largo del período de estudio (figura 2) ni se observaron diferencias en términos de síntomas digestivos, comportamiento o ingesta diaria total de fórmula. El porcentaje de lactantes que presentaron estreñimiento fue menor en el grupo de probióticos, siendo del 22,6 % frente al 9,9 % del grupo control a las 4 semanas ( $p = 0,027$ ) y del 13 % frente al 2,8 % en el grupo control a las 12 semanas ( $p = 0,033$ ).

Figura 2. Parámetros de seguridad y eficacia. Características antropométricas (a) y frecuencia y consistencia de las deposiciones (b) de los lactantes por grupo de alimentación en cada momento del estudio

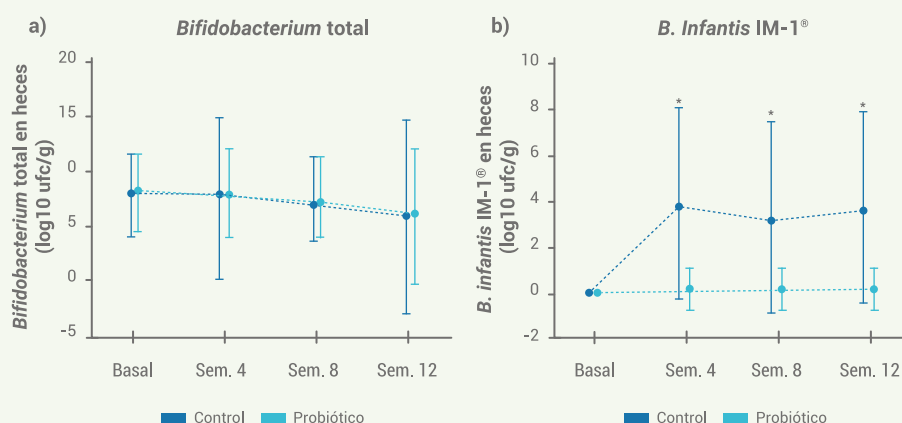


## Efecto de la intervención sobre la microbiota en heces y parámetros inmunológicos

Los resultados de la PCR en tiempo real no mostraron diferencias en los niveles totales de *Bifidobacterium* en las heces entre los grupos (figura 3a). Sin embargo, sí hubo un **aumento significativo en los recuentos de *B. infantis* IM-1® en el grupo suplementado con probióticos** (figura 3b). Estas diferencias aparecieron a las cuatro semanas de la intervención y se mantuvieron durante todo el período de estudio. Este efecto se reprodujo en el análisis de microbiota, donde se detectó un aumento de *B. longum* en la semana 12 en el grupo probiótico ( $p = 0,023$ ) que no se observó en el grupo control ( $p = 0,45$ ). Por otra parte, también se demostró una relación entre las concentraciones de IgA total y el contenido de *B. infantis* IM-1 en la microbiota fecal.

Figura 3.

Análisis de muestras de heces. *Bifidobacterium* total (a) y *B. infantis* IM1 (b) detectado por RT-PCR en muestras de heces



\* $p < 0,05$  respecto al valor basal.

## Conclusiones

Este estudio sugiere que la suplementación con *B. infantis* IM-1 de las leches infantiles puede prevenir los episodios de diarrea y se asocia con una menor incidencia de estreñimiento, así como con una mayor frecuencia de deposiciones en comparación con el grupo de control. Además, la tasa de crecimiento y la tolerancia digestiva de la fórmula suplementada son adecuadas y similares a las de la fórmula no suplementada. Por lo tanto, se concluye que las fórmulas infantiles suplementadas que contienen  $10^7$  ufc/g de *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* CECT7210 (*B. infantis* IM-1®) pueden reducir los episodios de diarrea, y son seguras, bien toleradas y asociadas con una menor prevalencia de estreñimiento.





# 3

*Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* CECT7210 (*B. infantis* IM-1<sup>®</sup>) **muestra actividad in vitro contra algunos patógenos intestinales**



**EFICACIA DEMOSTRADA**  
FRENTE AL CRECIMIENTO DE PATOGENOS

---

## Introducción

Las evidencias científicas sobre la influencia de la microbiota intestinal en la salud humana son cada vez mayores, especialmente en el periodo perinatal. La microbiota autóctona interviene en la prevención de la colonización bacteriana por parte de los microorganismos patógenos al competir por la adhesión al epitelio, produciendo compuestos antimicrobianos específicos como bacteriocinas y sintetizando metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y los ácidos orgánicos para favorecer un ambiente desfavorable para el crecimiento de muchos patógenos entéricos.

Debido a estas circunstancias, hoy en día existe un interés creciente hacia el desarrollo de alternativas nutricionales con la capacidad de modular de forma beneficiosa la composición del ecosistema intestinal, siendo el caso por ejemplo de la adición de compuestos prebióticos, probióticos o simbióticos (combinación de los anteriores) a las leches infantiles. En el caso de los lactantes alimentados al pecho, las bifidobacterias pueden llegar a representar el 91% de la población microbiana del intestino grueso, por lo que las cepas de *Bifidobacterium* originalmente aisladas de lactantes amamantados resultan muy valoradas como alternativas probióticas para la suplementación de las leches infantiles con la finalidad de reproducir los efectos beneficiosos de los mismos en los lactantes amamantados, así como la utilización de prebióticos o simbióticos que favorezcan su crecimiento.

---

## Objetivo

El objetivo del presente estudio fue identificar una fórmula simbiótica adecuada para la alimentación de los lactantes mediante el análisis de la capacidad de la cepa probiótica *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* CECT7210 (en lo sucesivo, *B. infantis* IM-1<sup>®</sup>) para utilizar una amplia gama de oligosacáridos, o mezcla de oligosacáridos, y el análisis del potencial de la misma para inhibir el crecimiento e inhibir la adhesión al epitelio intestinal de patógenos intestinales.

---

## Materiales y Métodos

**Ensayos de crecimiento celular:** Para comprobar los efectos de los diferentes prebióticos sobre el crecimiento celular, se utilizó como medio basal el caldo de Man, Rogosa y Sharpe sin ninguna fuente de carbono agregada, que se complementó con 0,05% de L-cisteína, hidrócloruro monohidrato (MRSFc). Además, se añadieron dos fórmulas infantiles comerciales en polvo de la marca Blemil, una de ellas con lactosa y una segunda sin lactosa, de Laboratorios Ordesa.

**Desplazamiento de patógenos y prevención de la adhesión de patógenos a enterocitos:** Se utilizaron cultivos en monocapa de la línea celular HT29. Para el estudio del desplazamiento de patógenos se utilizaron cultivos de las cepas de enteropatógenos *C. difficile*, *Cr. sakazakii*, *Y. enterocolitica*, *Sh. sonnei*, *S. enterica* y *E. coli*.

**Análisis estadístico:** El análisis estadístico de los datos se realizó mediante la versión 3.2.5. versión del software R gratuito (The R Foundation, Boston, MA, EE. UU.).

---

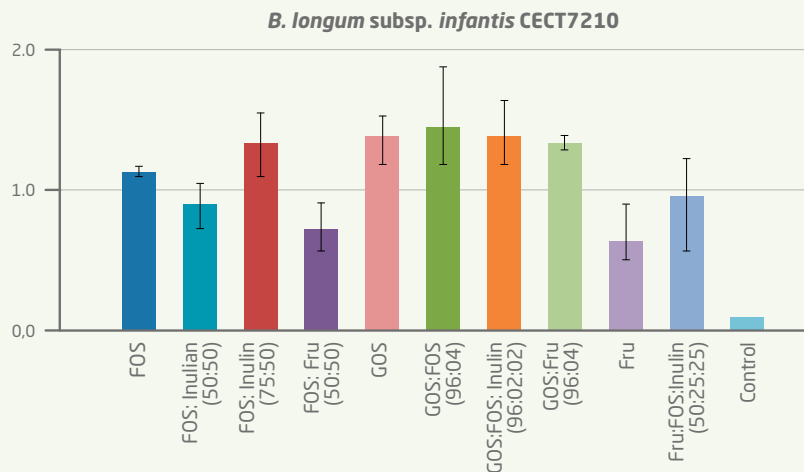
## Resultados

De forma preliminar, se definió la formulación óptima del medio basal, la dosis de inóculo bacteriano, y el período de incubación para lograr un crecimiento consistente y reproducible de *B. infantis* IM-1<sup>®</sup>, así como para detectar diferencias en el crecimiento que pudieran atribuirse a la fermentación de los diferentes oligosacáridos prebióticos utilizados, sin encontrarse diferencias entre los medios enriquecidos con leches infantiles con o sin lactosa. El crecimiento de los diferentes microorganismos fue determinado por espectrofotometría mediante la medición de la densidad óptica (DO). *B. infantis* IM-1<sup>®</sup> fue capaz de utilizar todos los prebióticos examinados. La DO más alta se observó con la utilización de GOS como fuente prebiótica y todas las combinaciones que incluían este oligosacárido: GOS: FOS, GOS: FOS: inulina y GOS: oligofrutosa (Figura 1). La DO de los cultivos de *Bifidobacterium* también aumentó en presencia de FOS o FOS: combinaciones de inulina, mientras que el menor crecimiento se logró cuando se adicionaba oligofrutosa como única fuente de carbono.



Figura 1.

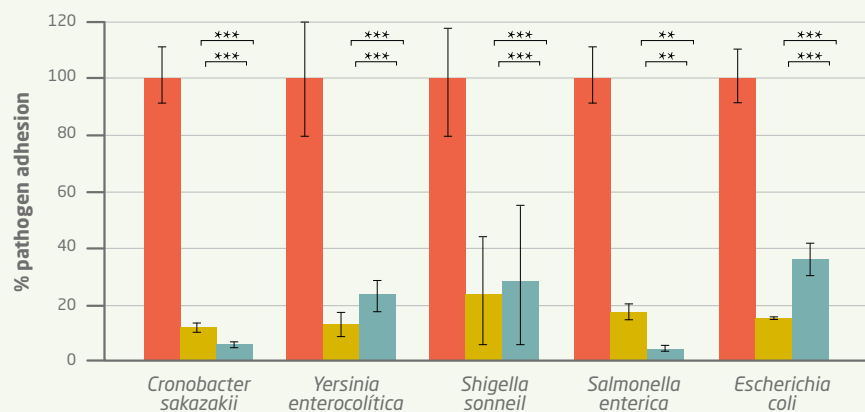
Valoración del efecto de los prebióticos sobre el crecimiento de *B. infantis* IM-1<sup>®</sup> mediante la determinación de la densidad óptica (DO660 nm) de los cultivos de la cepa *B. infantis* IM-1<sup>®</sup> cultivada en presencia de diferentes fuentes prebióticas.



La mejor combinación simbiótica se utilizó para examinar *in vitro* la actividad antimicrobiana de la cepa *B. infantis* IM-1<sup>®</sup> frente a varios patógenos intestinales como *Escherichia coli*, *Cronobacter sakazakii*, *Listeria monocytogenes* y *Clostridium difficile* en experimentos de cocultivo después de 24 horas de incubación. El mayor grado de inhibición del crecimiento fue observado en *C. difficile*, y en segundo lugar en de *Cr. sakazakii* sin encontrarse diferencias significativas en el crecimiento de *E. coli* y *L. monocytogenes*. Complementando los estudios anteriores, se analizó también la capacidad de *B. infantis* IM-1<sup>®</sup> para desplazar o prevenir la adhesión de algunos patógenos al epitelio intestinal en comparación con *B. animalis* subsp. *lactis* Bb12 cepa extensamente utilizada a nivel industrial que exhibe una adhesión relativamente alta *in vitro* a modelos de células intestinales, y cuya capacidad de prevenir la adhesión de ciertos patógenos ya ha sido documentada. Los resultados pusieron de manifiesto que la cepa IM-1<sup>®</sup> fue capaz de desplazar a *Cr. sakazakii* y *Salmonella enterica*, y cuando se administra de forma previa es capaz de inhibir la adhesión de *Cr. sakazakii* y *Shigella sonnei*.

Figura 2.

Adhesión de patógenos a células HT29 previamente expuestas a *B. infantis* IM-1<sup>®</sup> (\*\*\*)  $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*  $p < 0,05$ ).



---

## Conclusiones

En conclusión, el simbiótico formado por la combinación de la cepa probiótica *B. infantis* IM-1® (bifidobacteria originalmente aislada del tracto digestivo de las heces de lactantes amamantados) y GOS o mezclas de prebióticos que incluyan GOS en su composición, parece ser potencialmente beneficioso para mantener la salud infantil, gracias a su capacidad para prevenir la adhesión de microorganismos patógenos a la mucosa intestinal y favorecer su desplazamiento una vez unidos.





# 4

Evaluación de los efectos de la combinación simbiótica de *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* CECT 7210 e inulina enriquecida con oligofruktosa **contra infecciones bacterianas digestivas en un modelo de lechón**



**EFICACIA DEMOSTRADA**  
COMO INMUNOMODULADOR INTESTINAL

Rodríguez-Sorrento A, Castillejos L, López-Colom P, Cifuentes-Orjuela G, Moreno-Muñoz JA, Martín-Orúe SM. Assessment of the Effects of the Synbiotic Combination of *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* CECT 7210 and Oligofruktose-Enriched Inulin Against Digestive Bacterial Infections in a Piglet Model. *Front Microbiol.* 2022;13:831737. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2022.831737/full>

---

## Introducción

Los recién nacidos y los niños pequeños son particularmente susceptibles a las enteritis agudas porque sus sistemas inmunológicos no están maduros y no son completamente inmunocompetentes. Una forma importante de protección la proporciona la madre a través de la leche, ya que se ha demostrado que la lactancia materna disminuye la incidencia y la gravedad de la diarrea infecciosa.

Los probióticos son microorganismos benéficos vivos que, cuando se administran en fórmulas infantiles, pueden ayudar a reducir el número de episodios y la duración de la diarrea asociada con infecciones agudas. *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* CECT 7210 es una bifidobacteria aislada de heces infantiles que, cuando se administra como suplemento a niños sanos, se ha asociado con una reducción de los episodios de diarrea. Los prebióticos como la inulina o sus derivados pueden beneficiar potencialmente la supervivencia y la multiplicación de las bifidobacterias y combatir los patógenos entéricos.

---

## Objetivos

Determinar la eficacia de una combinación simbiótica de *B. longum* subsp. *infantis* CECT 7210 e inulina enriquecida con oligofruktosa frente a *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli* F4 enterotoxigénica en la reducción de enfermedades bacterianas digestivas en un modelo animal.

---

## Material y métodos

Se llevaron a cabo dos experimentos diferentes para evaluar la eficacia de la combinación simbiótica frente a una exposición oral con *Salmonella* entérica serotipo *Typhimurium* (ensayo *Salmonella*) o *Escherichia coli* enterotoxigénico F4 (ensayo ETEC F4). Se incluyó un total de 168 lechones macho: 72 para el ensayo *Salmonella* y 96 para el ensayo ETEC F4. La duración de ambos experimentos fue de 15 días.

---

## Resultados

### Parámetros de rendimiento

La combinación simbiótica frente al patógeno provocó una disminución de la ingesta diaria de alimento (ADFI) y de la media de ganancia de peso (ADG) en el ensayo de *Salmonella*. Los efectos frente a ETEC F4 fueron más leves, detectándose tan solo una tendencia numérica para un ADFI más bajo en el período posterior a la inoculación. No se registraron cambios significativos en ADFI ni ADG que pudieran estar asociados con el tratamiento simbiótico independientemente del ensayo. Además, en el ensayo de *Salmonella*, se observó una reducción en la relación ganancia:alimentación (G:F) después del período de adaptación.

### Signos clínicos

En el día 1 posinoculación (PI), la prueba de *Salmonella* provocó un aumento de 1 °C en la temperatura rectal, mientras que la prueba de ETEC F4 no alteró la temperatura de los lechones. No se encontraron diferencias significativas relacionadas con la administración del simbiótico.

En relación con la consistencia fecal, en ambos ensayos se alteró significativamente la consistencia fecal, con un aumento en la incidencia de diarrea. No se encontraron diferencias significativas en relación con el tratamiento simbiótico. En cuanto a la consistencia del bolo intestinal ileal y colónico, la inoculación no provocó cambios significativos en ninguno de estos parámetros, aunque se observaron algunos efectos en la consistencia en el bolo intestinal colónico tras la administración del simbiótico; en el ensayo de *Salmonella* el tratamiento simbiótico se asoció con una mejor consistencia en el día 8 PI.

## Análisis microbiológico

En relación con la administración del simbiótico, solo se encontró una tendencia en el día 1 PI, donde las heces revelaron que los animales que recibieron el simbiótico presentaron menor excreción en comparación con el grupo control ( $p = 0,145$ ). Además, con respecto al bolo fecal, el 25 % de los lechones tratados con el simbiótico se volvieron negativos a la excreción de *Salmonella* (frente al 0 % del control) el día 8 PI. En cuanto al ensayo ETEC F4, no se encontraron efectos significativos relacionados con la suplementación con simbióticos en ninguno de los parámetros analizados. Sin embargo, se pudo identificar una tendencia hacia la interacción en los recuentos de enterobacterias ( $p = 0,057$ ) y coliformes ( $p = 0,104$ ) en los raspados ileales en el día 7 PI. Ese día, los animales no inoculados que recibieron el simbiótico presentaron recuentos más bajos que el grupo control, mientras que los lechones inoculados mostraron el efecto contrario.

Los resultados correspondientes a la qPCR dirigida al gen codificante de la fimbria F4 de *Escherichia coli* F4 mostraron que el efecto de la inoculación oral se evidenció claramente el día 3 PI a través de un aumento significativo en el porcentaje de animales que mostraban un número elevado o muy elevado de copias en contenido colónico o raspados ileales. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas relacionadas con la administración del simbiótico.

## Fermentación intestinal

La inoculación con *Salmonella* estimuló un aumento significativo en los niveles de amoníaco en el colon en el día 8 PI. No influyó en la cantidad total de SCFA (*Short-Chain Fatty Acids*) o ácido láctico, pero los animales inoculados presentaron un mayor porcentaje de ácido valérico en el colon el día 4 PI y también más ácidos grasos de cadena ramificada el día 8 PI. La administración del simbiótico no modificó las concentraciones de amoníaco, ácido láctico o SCFA, pero promovió un mayor porcentaje de ácido valérico en el colon el día 8 PI y tuvo un efecto en los porcentajes de ácido acético y propiónico. Mientras que en lechones no expuestos la administración de la mezcla simbiótica redujo el porcentaje de ácido acético y aumentó el de ácido propiónico, en los animales expuestos el efecto fue el contrario.

En el ensayo ETEC F4, los efectos de la inoculación en términos de actividad fermentativa fueron más evidentes. En el colon, el reto fue responsable de una caída en el pH en el día 3 PI y un aumento en la cantidad total de SCFA en el día 7 PI. La proporción molar de propiónico también se incrementó en el día 3 PI, especialmente en el grupo simbiótico. En relación con los efectos del simbiótico sobre los parámetros de fermentación, no se encontró interacción en el íleon el día 4 PI respecto a la concentración de ácido acético y ácido láctico como principales productos de la fermentación. El ácido acético mostró la mayor concentración en los animales no inoculados que no recibieron el simbiótico, mientras que el ácido láctico presentó los valores más altos en los animales no inoculados y no suplementados. A nivel colónico no se encontraron efectos para el pH, concentración total de SCFA o ácido láctico, pero sí cambios en el perfil de fermentación. El porcentaje de ácido acético disminuyó en el día 3 y en el día 7 en consonancia con un aumento del ácido valérico y una tendencia hacia un mayor porcentaje molar de ácido butírico.

## Respuesta inmune

No se encontraron diferencias significativas relacionadas con el tratamiento simbiótico en los niveles séricos de TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor  $\alpha$* ) o Pig-MAP (*Pig Major Acute-phase Protein*). Sin embargo, se observaron cambios asociados con la inoculación del patógeno. En cuanto a TNF- $\alpha$ , los animales inoculados con ETEC F4 presentaron concentraciones más altas que los no inoculados el día 7 PI y un patrón similar se encontró tras la provocación con *Salmonella*, aunque en este caso las diferencias no alcanzaron significación estadística.



## Histología intestinal

Respecto al impacto de la administración de simbióticos en la histomorfología ileal, se encontraron diferentes resultados según el ensayo. En el ensayo ETEC F4, la altura de las vellosidades fue mayor el día 3 PI en los animales que recibieron el simbiótico, pero solo en el grupo sin exposición. Sin embargo, se observó el efecto numérico opuesto en el segundo día de muestreo en ambos ensayos. La profundidad de la cripta mostró una tendencia creciente debido a la administración del simbiótico el día 4 PI en el ensayo *Salmonella* y, por el contrario, una tendencia decreciente el día 3 en el ensayo ETEC F4. El simbiótico mejoró la presencia de linfocitos intraepiteliales a nivel ileal en el día 8 PI en el ensayo de *Salmonella* y se observó la misma tendencia en el día 3 PI en el ensayo ETEC F4, aunque solo en los animales no expuestos. El simbiótico redujo la mitosis en el día 8 PI en el ensayo de *Salmonella* ( $p = 0,008$ ), especialmente en los animales inoculados. En cambio, en el ensayo ETEC F4, la mitosis aumentó gracias al simbiótico en el día 3 PI (tabla 1).

**Tabla 1. Efectos de los tratamientos sobre los parámetros histomorfológicos en los días 4 y 8 (ensayo *Salmonella*) y 3 y 7 (ensayo ETEC F4) posinoculación.**

	Día PI	Tratamiento				DER	Valor de p		
		IC	IS	NI	NIS		Reto	Tratamiento	Interacción
<b>Ensayo <i>Salmonella</i></b>									
Altura vellosidades ( $\mu\text{m}$ )	4	128	149	230	228	50,4	<0,001*	0,532	0,604
	8	215	202	227	270	44,7	0,061	0,716	0,150
Profundidad cripta ( $\mu\text{m}$ )	4	290	314	240	277	24,4	0,013*	0,076	0,665
	8	327	327	282	296	40,1	0,042*	0,769	0,705
LIV (n.º cél./100 $\mu\text{m}$ )	4	1,22	1,28	1,19	0,69	0,636	0,276	0,626	0,320
	8	1,01	1,41	1,14	1,53	0,443	0,510	0,039*	0,994
Mitosis (n.º cél./100 $\mu\text{m}$ )	4	0,90	0,93	0,60	0,85	0,136	0,171	0,598	0,310
	8	0,84	0,59	0,63	0,60	0,408	0,142	0,008*	0,094
<b>Ensayo ETEC F4</b>									
Altura vellosidades ( $\mu\text{m}$ )	3	256 <sup>ab</sup>	267 <sup>ab</sup>	287 <sup>b</sup>	216 <sup>a</sup>	50,8	0,584	0,106	0,032*
	7	285	261	261	294	55,1	0,830	0,825	0,156
Profundidad cripta ( $\mu\text{m}$ )	3		231	249	201	47,8	0,475	0,081	0,308
	7		219	217	245	24,8	0,264	0,178	0,068
LIV (n.º cél./100 $\mu\text{m}$ )	3		0,45	0,43	0,62	0,252	0,871	0,705	0,086
	7		0,40	0,45	0,43	0,131	0,885	0,243	0,452
Mitosis (n.º cél./100 $\mu\text{m}$ )	3		0,33	0,27	0,40	0,084	0,546	0,006*	0,173
	7		0,38	0,33	0,32	0,091	0,014*	0,332	0,483

DER: desviación estándar residual; IC: animales inoculados que recibieron placebo; IS: animales inoculados que reciben el simbiótico; LIV: linfocitos intraepiteliales vellosos; NI: animales no inoculados que recibieron placebo; NIS: animales no inoculados que recibieron el simbiótico; PI: posinoculación.

N = 8 para todos los grupos, excepto para los animales no inoculados en el ensayo de *Salmonella* (N = 4).

<sup>ab</sup>p < 0,05.

\*Diferencia estadística.



## Conclusiones

En resumen, la combinación de *B. longum* subsp. *infantis* CECT 7210 con inulina y oligofruktosa no pudo reducir las cargas de *Salmonella* o coliformes en el intestino, como se había reportado anteriormente para la cepa probiótica única. No obstante, **esta combinación simbiótica fue capaz de modificar la actividad fermentativa del intestino** con efectos diferenciales según el patógeno, muy probablemente perturbando los procesos de alimentación cruzada esperados entre las bifidobacterias y las bacterias colónicas butirógenas autóctonas. **La combinación de esta cepa probiótica con inulina y oligofruktosa incrementó el número de linfocitos intraepiteliales a nivel ileal, lo que sugiere ciertas propiedades inmunomoduladoras.**

## IM1® PRO

Combinación única de probióticos.

Un paso más hacia la diversidad de la microbiota de la leche materna.

Aporte probiótico total similar a la leche de mujer.



# Desarrollo cognitivo visual

5

Potenciales evocados visuales corticales y crecimiento en lactantes alimentados con una fórmula infantil enriquecida con compuestos bioactivos: **Resultados del ensayo clínico aleatorizado COGNIS**

6

Efectos de una fórmula infantil enriquecida con Membrana del Glóbulo de Graso Lácteo (MFGM), ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga y simbióticos en el **comportamiento infantil hasta los 2,5 años de edad**

7

Influencia de una fórmula infantil enriquecida con **nutrientes funcionales en el desarrollo del lenguaje** en niños sanos a los cuatro años

8

**Una fórmula suplementada con simbióticos, Ácidos Grasos Poliinsaturados de Cadena Larga y Membranas de Glóbulos de Grasa Láctea (MFGM), modula la maduración de la microbiota y el neurodesarrollo**

9

Una fórmula infantil suplementada con **Membrana del Glóbulo Graso Lácteo (MFGM), Ácidos Grasos Poliinsaturados de Cadena Larga y simbióticos se asocia con la función neurocognitiva y la estructura cerebral de niños sanos a los 6 años**

10

Efectos a largo plazo e impacto potencial de la **nutrición temprana con leche materna o fórmula infantil en el control de la homeostasis de la glucosa en niños sanos a los 6 años**: un seguimiento del estudio COGNIS

11

Efecto de una fórmula infantil suplementada con **AA y DHA sobre los niveles de ácidos grasos de lactantes** con diferentes genotipos de FADS



# 5

Potenciales evocados visuales corticales  
y crecimiento en lactantes alimentados  
con una fórmula infantil enriquecida  
con compuestos bioactivos:

## **Resultados del ensayo clínico aleatorizado COGNIS**



**EFICACIA DEMOSTRADA**  
SOBRE EL DESARROLLO VISUAL

Nieto-Ruiz A, García-Santos JA, Bermúdez MG, Herrmann F, Diéguez E, Sepúlveda-Valbuena N, García S, Miranda MT, De-Castellar R, Rodríguez-Palmero M, Catena A, Campoy C. Cortical Visual Evoked Potentials and Growth in Infants Fed with Bioactive Compounds-Enriched Infant Formula: Results from COGNIS Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2019;11(10):2456. <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/10/2456>

---

## Introducción

La evidencia científica respalda cada vez más el concepto de “programación nutricional temprana” mediante la cual la nutrición durante los **primeros 1000 días de vida puede determinar el estado de salud en la vida adulta**, en términos de neurodesarrollo, crecimiento, metabolismo y riesgo reducido de enfermedades comunes no transmisibles. Por esa razón, en la actualidad se dedican grandes esfuerzos al **desarrollo de leches infantiles** que incluyan los compuestos presentes en la leche materna relacionados en una correcta maduración y desarrollo, con la finalidad de reducir la brecha existente con la misma.

---

## Objetivo

Analizar **la influencia de una nueva fórmula infantil** enriquecida con compuestos bioactivos como MFGM,  $\alpha$ -lactoalbúmina, probióticos, prebióticos, nucleótidos y AGPI-CL sobre el crecimiento, el desarrollo neurológico y la función visual (FV) en lactantes sanos durante sus primeros **18 meses de vida**.

---

## Materiales y métodos

Un total de **170 lactantes de entre 0 y 2 meses** fueron asignados al azar en el ensayo clínico aleatorizado COGNIS (ECA) a recibir una fórmula infantil estándar (n = 85) o la nueva fórmula infantil experimental complementada con nutrientes funcionales (n = 85). Como control, se incluyeron 50 lactantes amamantados de entre 0 y 6 meses de edad.

Se evaluaron los **patrones de crecimiento hasta los 18 meses de vida**; el neurodesarrollo se evaluó mediante movimientos generales a los 2, 3 y 4 meses; La FV, la cual se considera un indicador óptimo del desarrollo neurológico en la población infantil, se midió a través de potenciales evocados visuales corticales a los 3 y 12 meses.

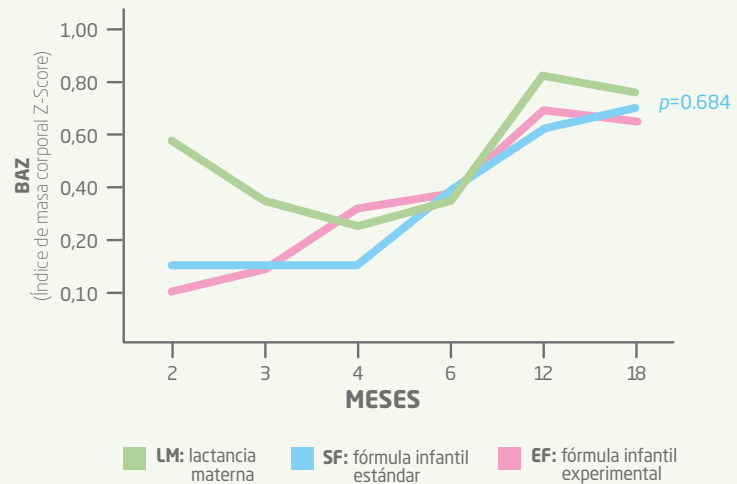
Los potenciales evocados son **técnicas diagnósticas** que, mediante estímulos sensitivos (visuales, auditivos o táctiles eléctricos) y el registro de las respuestas cerebrales que éstos provocan, valoran la integridad de las vías sensitivas estimuladas.

---

## Resultados

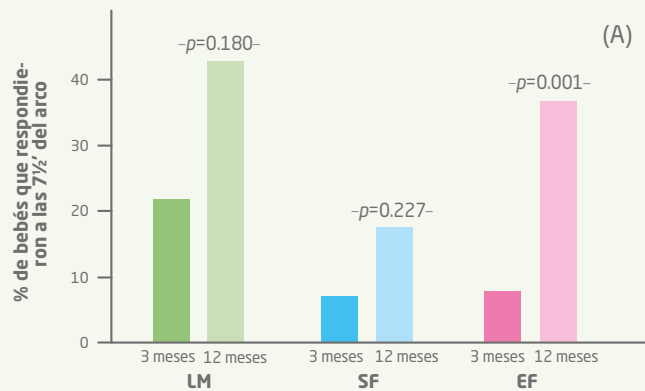
- No se encontraron diferencias en el crecimiento (peso, talla e IMC) entre los grupos durante los primeros meses de vida de los lactantes.
- Todos los lactantes presentaron un desarrollo neurológico adecuado a los 4 meses de vida.

**Modelo mixto lineal generalizado de medidas repetidas para puntuaciones z-score para el índice de masa corporal (IMC)/edad (BAZ) en los lactantes del estudio COGNIS.**

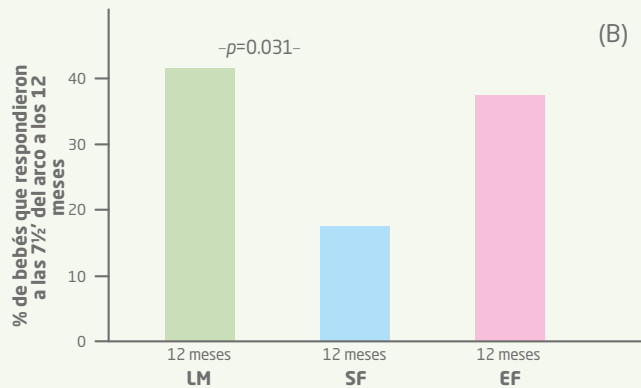


- La función visual, indicador del desarrollo neurológico, se midió a través de la respuesta al mínimo ángulo de resolución, siendo las frecuencias evaluadas 2°, 1°, 30', 15' y 7½'.
- En el grupo experimental, un porcentaje más alto de bebés presentó respuesta a 7½' de arco a los 12 meses en comparación con los 3 meses de edad. Una proporción similar de lactantes amamantados y del grupo experimental presentaron respuestas a 7½' de arco a los 12 meses de edad.
- Teniendo en cuenta que la mielinización neuronal se mantiene durante los primeros 2 años de vida, los resultados encontrados sugieren un efecto beneficioso al año de edad de la fórmula experimental en el proceso de mielinización que tiene lugar durante el desarrollo cerebral postnatal.

**% de lactantes que presentaron respuesta a 7½' de arco visual a los 12 meses de edad en comparación con 3 meses de edad en los tres grupos de estudio.**



**% de lactantes que mostraron una respuesta a los 7½' de arco en los tres grupos a los 12 meses de edad.**



---

## Conclusiones

- 1** La nueva fórmula infantil experimental enriquecida con nutrientes funcionales parece tener un efecto similar en los patrones de crecimiento a la lactancia materna, estándar de oro, durante los primeros 18 meses de vida.
- 2** La maduración cerebral, evaluada como función visual, mejoró en los lactantes alimentados con fórmula experimental en comparación con los que recibieron fórmula estándar, imitando a los lactantes amamantados.







# 6

Efectos de una fórmula infantil enriquecida con Membrana de Glóbulos de Grasa Láctea (MFGM), Ácidos Grasos Poliinsaturados de Cadena Larga y simbióticos en el **comportamiento infantil hasta los 2,5 años de edad**



**EFICACIA DEMOSTRADA**  
SOBRE EL DESARROLLO CONDUCTUAL

Nieto-Ruiz A, Diéguez E, Sepúlveda-Valbuena N, Herrmann F, Cerdó T, López-Torrecillas F, De-Castellar R, Jiménez J, Pérez-García M, Miranda MT, Catena A, García-Santos JA, Bermúdez MG, Campoy C. The Effects of an Infant Formula Enriched with Milk Fat Globule Membrane, Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids and Synbiotics on Child Behavior up to 2.5 Years Old: The COGNIS Study. *Nutrients*. 2020;12(12):3825. <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/12/3825>

---

## Introducción

Las fórmulas infantiles se mejoran continuamente tratando de parecerse a la leche materna en términos de crecimiento y neurodesarrollo óptimo de los niños. Las fórmulas enriquecidas con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) han sido aprobadas y recomendadas por las autoridades internacionales debido a su asociación con mejor agudeza visual y desarrollo cognitivo. Sin embargo, los posibles efectos a largo plazo de este tipo de fórmulas infantiles sobre el neurodesarrollo y el comportamiento son todavía un tema en discusión.

También hay un creciente interés científico en las fórmulas infantiles enriquecidas con Membrana de Glóbulo de Grasa Láctea (MFGM), una estructura de membrana compleja compuesta de proteínas (1-4 % del contenido total de proteína láctea), enzimas y lípidos. Los niños alimentados con una fórmula infantil suplementada con MFGM muestran puntuaciones más altas en los dominios cognitivos que aquellos alimentados con una fórmula estándar a los 12 meses de edad. Además, niños en edad preescolar de 2,5 a 6 años que recibieron diariamente fórmula MFGM rica en fosfolípidos durante cuatro meses mostraron puntuaciones reducidas en problemas de conducta internos, externos y totales. Otros componentes bioactivos importantes de la leche humana son los prebióticos y los probióticos, que facilitan un desarrollo estructural y funcional saludable de la microbiota intestinal en la descendencia. Se sabe que la microbiota intestinal podría contribuir a la formación de redes neuronales y la respuesta a los neurotransmisores, probablemente modulando el desarrollo cerebral y la función neurocognitiva.

---

## Objetivos

Analizar los efectos de una fórmula infantil suplementada con nutrientes funcionales específicos sobre el desarrollo conductual en niños sanos de hasta 2,5 años, en comparación con aquellos alimentados con una fórmula estándar o con leche materna.

---

## Material y métodos

El estudio COGNIS es un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego que consiste en una intervención nutricional basada en una fórmula infantil experimental (FE) suplementada con nutrientes bioactivos. Originalmente, se incluyeron 170 niños con edades entre 0 y 2 meses y fueron aleatorizados (proporción 1:1) para recibir, durante sus primeros 18 meses de vida, una fórmula infantil estándar (FS) o una FE enriquecida con MFGM, simbióticos, LC-PUFA (incluidos ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico), gangliósidos, nucleótidos y ácido siálico. Además, se incluyeron 50 lactantes alimentados exclusivamente con leche materna (LM) como grupo control. El análisis actual se realizó con 103 niños a los 18 meses de edad (FS = 29; FE = 41; LM = 33).

---

## Resultados

### Características de los participantes de hasta 2,5 años de edad

A los 18 meses de vida, las madres de lactantes con LM presentaron un mayor nivel educativo y un coeficiente intelectual más alto en comparación con las madres de ambos grupos de fórmula. El nivel educativo paterno también fue mayor en el grupo de LM en comparación con el grupo de FE. Los participantes de LM residían con mayor frecuencia en áreas rurales. A los 2,5 años, se encontraron diferencias significativas en el nivel educativo materno, el lugar de residencia y el nivel socioeconómico entre los grupos de estudio. Las madres de lactantes de LM mostraron un mayor nivel educativo con respecto a las madres de ambos grupos de fórmulas infantiles. Los padres cuyos hijos fueron alimentados con LM tenían un estatus más alto en comparación con los padres de los lactantes alimentados con FE.

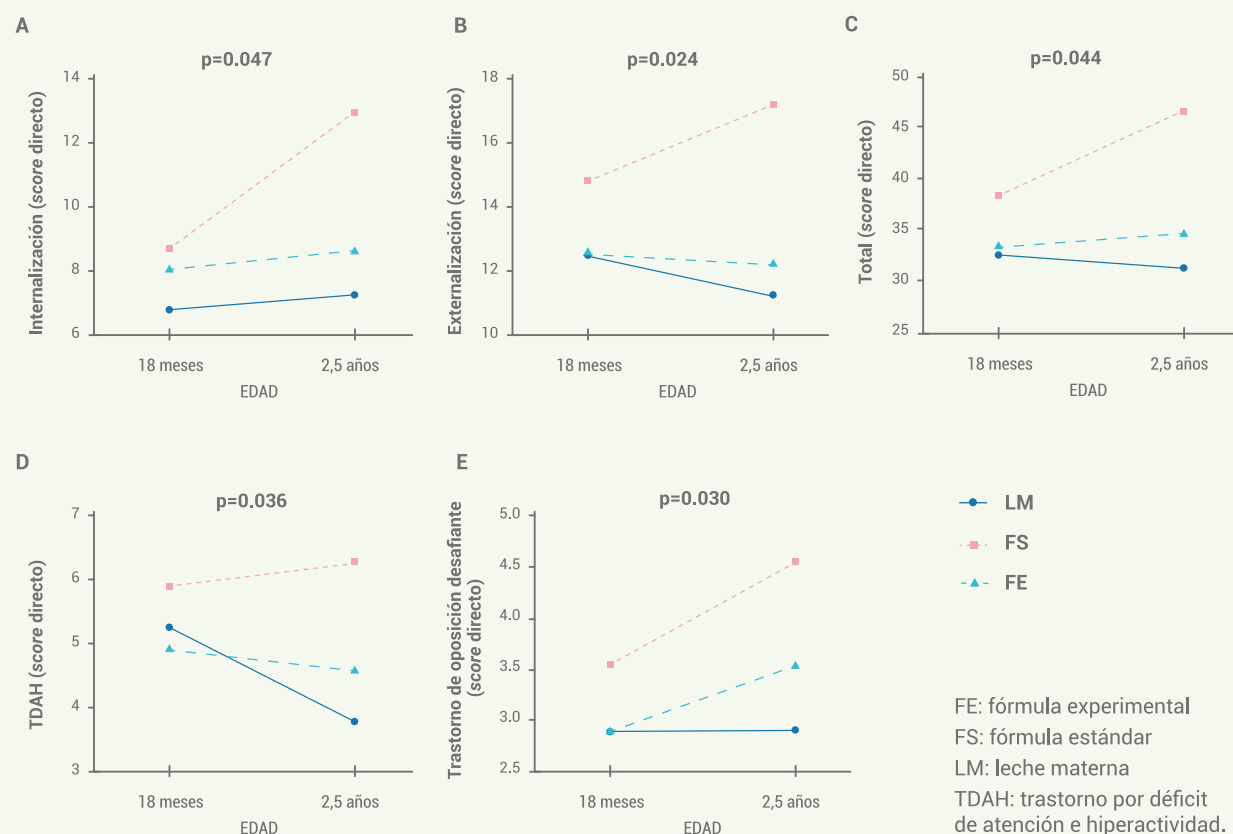
## Efecto del tipo de nutrición temprana en el desarrollo del comportamiento en lactantes a los 18 meses y a los 2,5 años de edad

No se encontraron diferencias entre los grupos a los 18 meses de vida. Sin embargo, a los 2,5 años, los niños alimentados con FS se clasificaron con mayor frecuencia en el límite de problemas de internalización que los niños con LM. Por otra parte, los niños con FE presentaron con menos frecuencia problemas afectivos clínico-patológicos en comparación con los niños alimentados con FS a los 2,5 años. En general, el porcentaje de niños con FE que fueron clasificados como de comportamiento normal fue similar al de los niños con LM.

A los 18 meses de vida, no se encontraron diferencias entre los lactantes con FS, FE y LM. Sin embargo, a los 2,5 años, los resultados mostraron que los niños que recibieron FS presentaron puntuaciones más altas en internalización y problemas totales, así como en trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), en comparación con los que fueron alimentados con LM. Los niños que recibieron FE o LM mostraron puntuaciones más bajas en relación con problemas de externalización que los niños alimentados con FS. En general, las puntuaciones de la prueba Child Behavior Checklist (CBCL) no difirieron entre los niños que recibieron FE y los alimentados con LM.

Se realizó también un estudio longitudinal del desarrollo de la conducta hasta los 2,5 años de edad. Se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio en problemas de internalización, externalización, total, TDAH y trastornos de oposición desafiante. Como se muestra en la figura 1, los niños de FS presentaron índices aumentados en internalización (figura 1A), total (figura 1C), TDAH (figura 1D) y problemas negativistas desafiantes (figura 1E) en comparación con los niños con LM durante sus primeros 2,5 años de vida. Estos resultados sugieren un aumento de puntuación similar entre los niños con FE y aquellos con LM. Además, los niños alimentados con FS mostraron un aumento de puntuación significativamente mayor en problemas de externalización que los alimentados con FE o LM (figura 1B). **Las puntuaciones más bajas de CBCL están asociadas con un mejor desarrollo del comportamiento, es decir, menos problemas de comportamiento.**

Figura 1. Estudio longitudinal de la escala Child Behavior Checklist a los 18 meses y a los 2,5 años



## Posibles factores de confusión en el desarrollo del comportamiento en lactantes a los 18 meses y a los 2,5 años

Un análisis multivariado realizado a los 18 meses de vida de los lactantes incluyó el nivel educativo y el coeficiente intelectual de la madre, el tabaquismo durante el embarazo, el nivel educativo del padre, el lugar de residencia y el grupo de estudio. Un mayor coeficiente intelectual materno se asoció con un menor riesgo de internalización y problemas totales en los hijos. Además, un menor nivel educativo materno (nivel educativo secundario) se relacionó con un mayor riesgo de que los niños sufrieran problemas de TDAH. Por otra parte, el nivel educativo materno se asoció positivamente con el desarrollo conductual de sus hijos a los 2,5 años: los niños cuyas madres tenían un nivel educativo más bajo (nivel educativo primario) mostraron un mayor riesgo de sufrir problemas de comportamiento, incluido el de internalización y externalización, así como problemas totales y problemas de ansiedad.

## Conclusiones

Los resultados muestran que **la FE con compuestos bioactivos podría tener un efecto beneficioso sobre el desarrollo del comportamiento en la primera infancia en comparación con los niños que recibieron una FS. Además, el desarrollo del comportamiento en los niños que recibieron FE con compuestos bioactivos durante sus primeros 18 meses de vida se pareció mucho al de los que fueron alimentados con LM.** Por otra parte, el coeficiente intelectual materno y el nivel educativo parecen desempeñar un papel clave en el desarrollo del comportamiento de los niños a los 2,5 años de edad.







# 7

Influencia de una fórmula infantil enriquecida con **nutrientes funcionales en el desarrollo del lenguaje** en niños sanos a los cuatro años



**EFICACIA DEMOSTRADA**  
SOBRE EL DESARROLLO DEL LENGUAJE

---

## Introducción

**El desarrollo del lenguaje** depende de la maduración del cerebro, que se modula, entre otros factores ambientales, por la alimentación infantil. En este sentido, los factores dietéticos tempranos parecen influir en los procesos del neurodesarrollo.

**La nutrición** durante los primeros años de vida es esencial para la maduración del cerebro y sienta las bases para el desarrollo de habilidades cognitivas, incluidas las habilidades lingüísticas para entender y hablar un idioma.

**La lactancia materna**, en comparación a la alimentación con fórmulas infantiles, se ha asociado tradicionalmente con un aumento de las puntuaciones del neurodesarrollo hasta la edad adulta temprana, en parte debido a los compuestos que forman parte de su composición relacionados con este proceso.

Por esta razón, **se considera que la adición a las leches infantiles de compuestos relacionados con la maduración cerebral podría mejorar el desarrollo del lenguaje**, como marcador del nivel de desarrollo cognitivo.

---

## Objetivo

Analizar los efectos a largo plazo de una nueva fórmula infantil enriquecida con compuestos bioactivos como **MFGM,  $\alpha$ -lactoalbúmina, probióticos, prebióticos, nucleótidos y AGPI-CL** en el desarrollo del lenguaje de niños sanos a los cuatro años de edad.

---

## Materiales y Métodos

Un total de 122 niños de las cohortes del proyecto COGNIS sobre la influencia a corto y medio plazo de una fórmula infantil consumida durante los primeros 18 meses de vida sobre **el desarrollo psicomotor, cognitivo, socioemocional y comportamental** fueron visitados de nuevo a los 4 años de edad.

En lo que respecta a la distribución de la muestra, 43 niños pertenecían al grupo alimentado con la fórmula experimental (EF), 46 al grupo alimentado con la fórmula control o estándar (SF) y 33 al grupo alimentado con leche materna (LM).

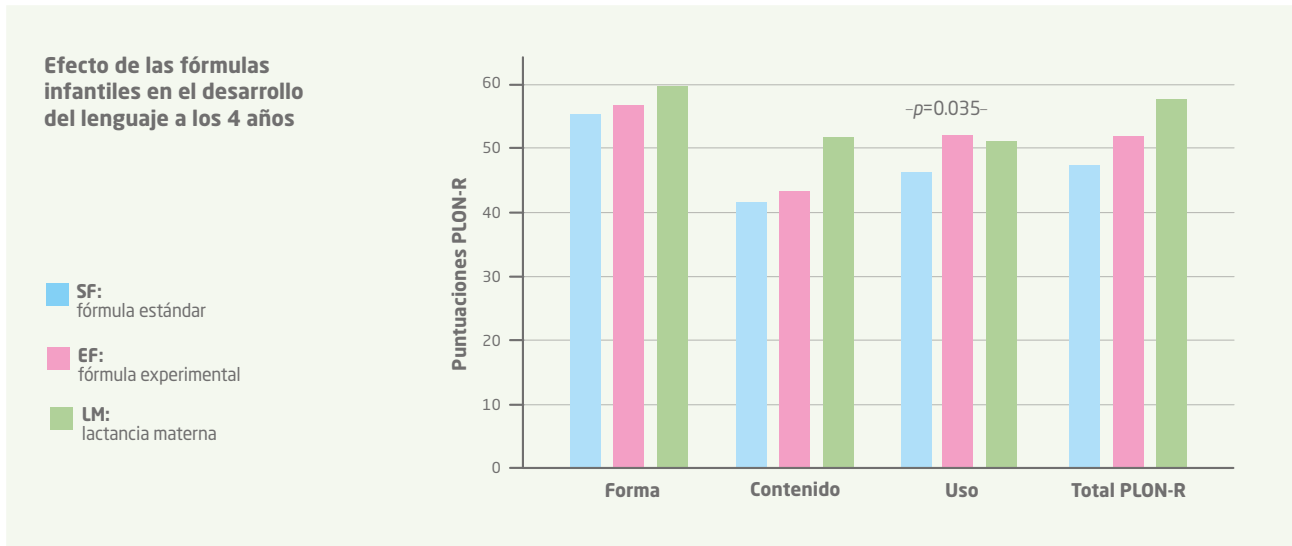
Para el análisis del desarrollo del lenguaje se utilizó la Prueba de Lenguaje Oral Navarra-Revisada PLON-R.

**La PLON-R es una prueba estandarizada que permite una detección o cribado precoz del desarrollo del lenguaje oral en niños de jardín de infancia.** Con un enfoque en las diferentes dimensiones del lenguaje (forma, contenido, y uso), con actividades específicas para cada dimensión, las puntuaciones de cada una de las dimensiones son transformadas en puntuaciones típicas organizadas en tres categorías por edad: "Retraso" (forma  $\leq 25$ ; contenido  $\leq 22$ ; uso  $\leq 28$ ; total  $\leq 27$ ), "Necesidad de mejorar" (forma = 36; contenido: 33-47; uso = 39; total: 39-45) y "normal" (forma  $\geq 50$ ; contenido  $\geq 67$ ; uso  $\geq 59$ ; total  $\geq 54$ ). Las puntuaciones más altas están relacionadas con mejor desarrollo del lenguaje. Esta prueba permite además, obtener una puntuación total respecto al desarrollo del lenguaje.

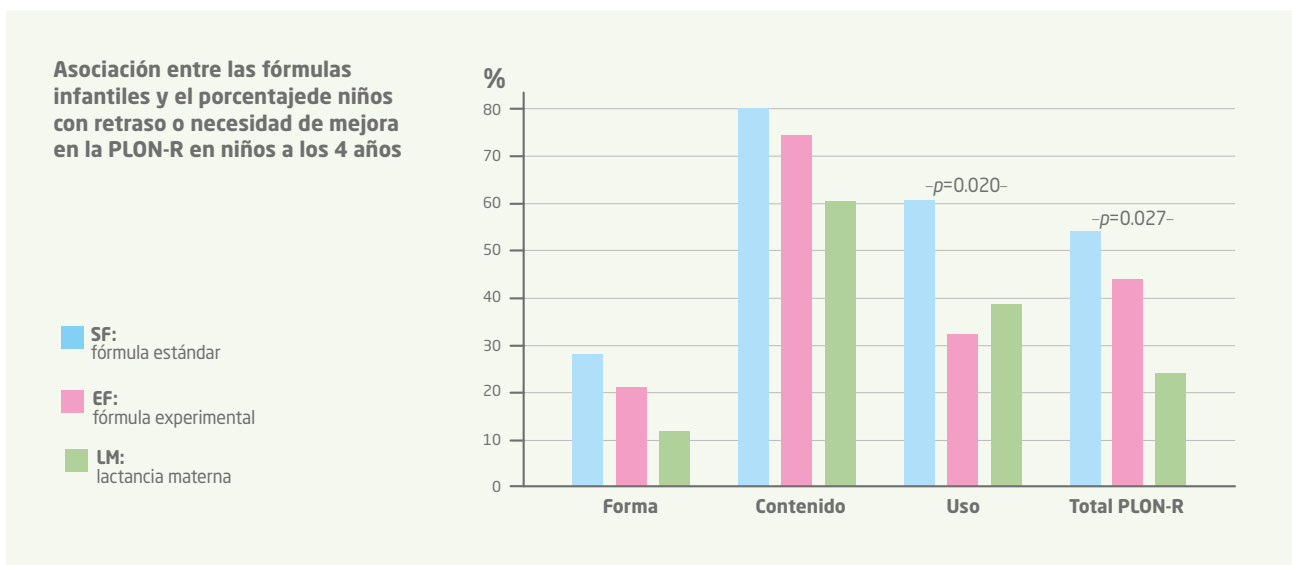


## Resultados

Los niños que recibieron la fórmula experimental (EF) mostraron puntuaciones más altas en el uso del lenguaje ( $p = 0,033$ ) y expresión oral espontánea ( $p = 0,024$ ) que los niños que recibieron la fórmula estándar (SF). Después del ajuste de diferentes variables de confusión como la edad, nivel educativo y IQ materno y paterno, sexo del niño y nivel socioeconómico, el uso del lenguaje ( $p = 0,035$ ) y la expresión oral espontánea ( $p = 0,014$ ) siguieron siendo significativos.



Se evaluó también la asociación entre el tipo de alimentación y los resultados de las puntuaciones PLON-R categorizadas en normal o necesita mejorar/retraso. El análisis sugirió que los niños alimentados con la fórmula estándar (SF) fueron categorizados con mayor frecuencia en retraso/necesidad de mejorar en el uso del lenguaje ( $p=0,020$ ) en comparación con los niños alimentados con la fórmula experimental (EF). Además, el grupo alimentado con la fórmula estándar parecía presentar con más frecuencia retrasos/necesidad de mejorar en la puntuación global del PLON-R que los niños que fueron amamantados (LM) ( $p = 0,027$ ).

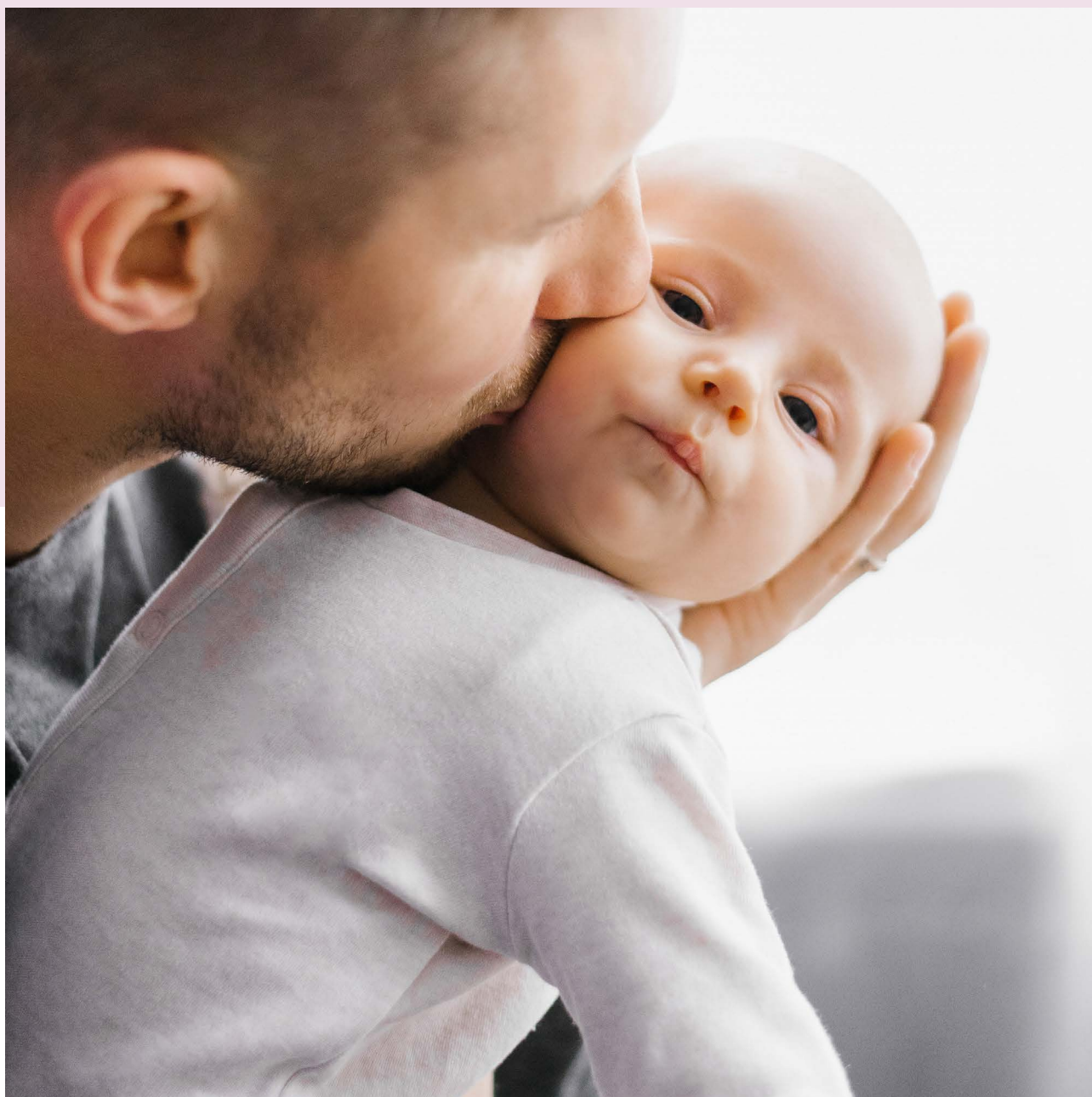


---

## Conclusiones

Los resultados del estudio COGNIS sugieren que la nueva fórmula infantil experimental que incorpora AGPI-CL, MFGM, simbióticos y otros nutrientes funcionales presenta efectos beneficiosos a largo plazo en el desarrollo del lenguaje en niños sanos a los cuatro años de edad. Por lo tanto, esta nueva fórmula infantil podría promover un desarrollo cerebral óptimo de forma similar a la leche materna.

Los factores socioeconómicos también parecen estar involucrados en el desarrollo del lenguaje durante la infancia, aunque en mucho menor grado.





# 8

## Una fórmula suplementada con simbióticos, Ácidos Grasos Poliinsaturados de Cadena Larga y Membranas de Glóbulos de Grasa Láctea (MFGM), modula la maduración de la microbiota y el neurodesarrollo



**EFICACIA DEMOSTRADA**  
SOBRE EL DESARROLLO DEL LENGUAJE

Sustituir por: Cerdó T, Ruíz A, Acuña I, Nieto-Ruiz A, Diéguez E, Sepúlveda-Valbuena N, Escudero-Marín M, García-Santos JA, García-Ríbaraza M, Herrmann F, Moreno-Muñoz JA, De Castellar R, Jiménez J, Suárez A, Campoy C. A synbiotics, long chain polyunsaturated fatty acids, and milk fat globule membranes supplemented formula modulates microbiota maturation and neurodevelopment. Clin Nutr. 2022 Aug;41(8):1697-1711. Cerdó T, Ruíz A, Acuña I, Nieto-Ruiz A, Diéguez E, Sepúlveda-Valbuena N, Escudero-Marín M, García-Santos JA, García-Ríbaraza M, Herrmann F, Moreno-Muñoz JA, De Castellar R, Jiménez J, Suárez A, Campoy C. A synbiotics, long chain polyunsaturated fatty acids, and milk fat globule membranes supplemented formula modulates microbiota maturation and neurodevelopment. Clin Nutr. 2022;41(8):1697-1711. [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(22\)00171-6/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(22)00171-6/fulltext)

---

## Introducción

La colonización microbiana del tracto gastrointestinal de un recién nacido es un proceso de importancia crucial para el procesamiento de nutrientes, la obtención de energía y la maduración del sistema inmunitario del huésped. Al mismo tiempo, se establece la formación y el refinamiento de redes neuronales responsables de un vasto repertorio de comportamientos y procesos de aprendizaje. Las conexiones fisiológicas entre ambos procesos sugieren la existencia de un eje microbiota-intestino-cerebro bidireccional. El aporte de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) prenatal y posnatal influye en la composición microbiana intestinal y mejora las puntuaciones de agudeza visual y de desarrollo psicomotor, así como el funcionamiento de la red cerebral en estado de reposo. Los oligosacáridos prebióticos, los probióticos o su combinación (simbióticos) mejoran el crecimiento infantil e influyen en el comportamiento cognitivo y adaptativo, así como en el déficit de atención con hiperactividad y en los resultados neuroconductuales. Las membranas de glóbulos de grasa láctea (MFGM) han mostrado efectos beneficiosos sobre el ecosistema microbiano y la cognición infantil. Se ha sugerido, por lo tanto, que **una fórmula infantil que combine los efectos beneficiosos de los simbióticos, LC-PUFA y MFGM puede promover selectivamente la maduración microbiana intestinal y el neurodesarrollo de manera similar a los de los lactantes alimentados con leche materna.**

---

## Objetivos

Los objetivos del estudio fueron: 1) comparar la dinámica de sucesión de consorcios microbianos y miembros individuales de la comunidad en la microbiota intestinal en lactantes alimentados con una fórmula estándar complementada con simbióticos, LC-PUFA y MFGM comparados con lactantes alimentados con fórmula estándar sin suplementos; 2) determinar los factores maternos, perinatales, antropométricos, ambientales, de estilo de vida y dietéticos que influyen en la maduración de la comunidad microbiana intestinal; 3) explorar la asociación entre la maduración de la microbiota intestinal y el neurodesarrollo a los 12 meses y el desarrollo del lenguaje a los 4 años.

---

## Material y métodos

El estudio COGNIS es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego prospectivo con una intervención nutricional basada en una fórmula infantil enriquecida con nutrientes bioactivos y seguimiento a largo plazo. Los lactantes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir una fórmula infantil estándar (FS) o una fórmula experimental (FE) que consistió en la FS complementada con MFGM, LC-PUFA (ácidos araquidónico y docosahexaenoico) y simbióticos (mezcla de fructooligosacáridos: inulina y ácido siálico, *B. infantis* IM1® [*Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* cepa CECT 7210] y *Lactobacillus rhamnosus* LCS-742). Se incluyeron en el estudio 170 lactantes en grupos de alimentación con fórmula (FS o FE) y 50 lactantes alimentados con leche materna (LM) que fueron considerados como grupo control.

---

## Resultados

### Características basales

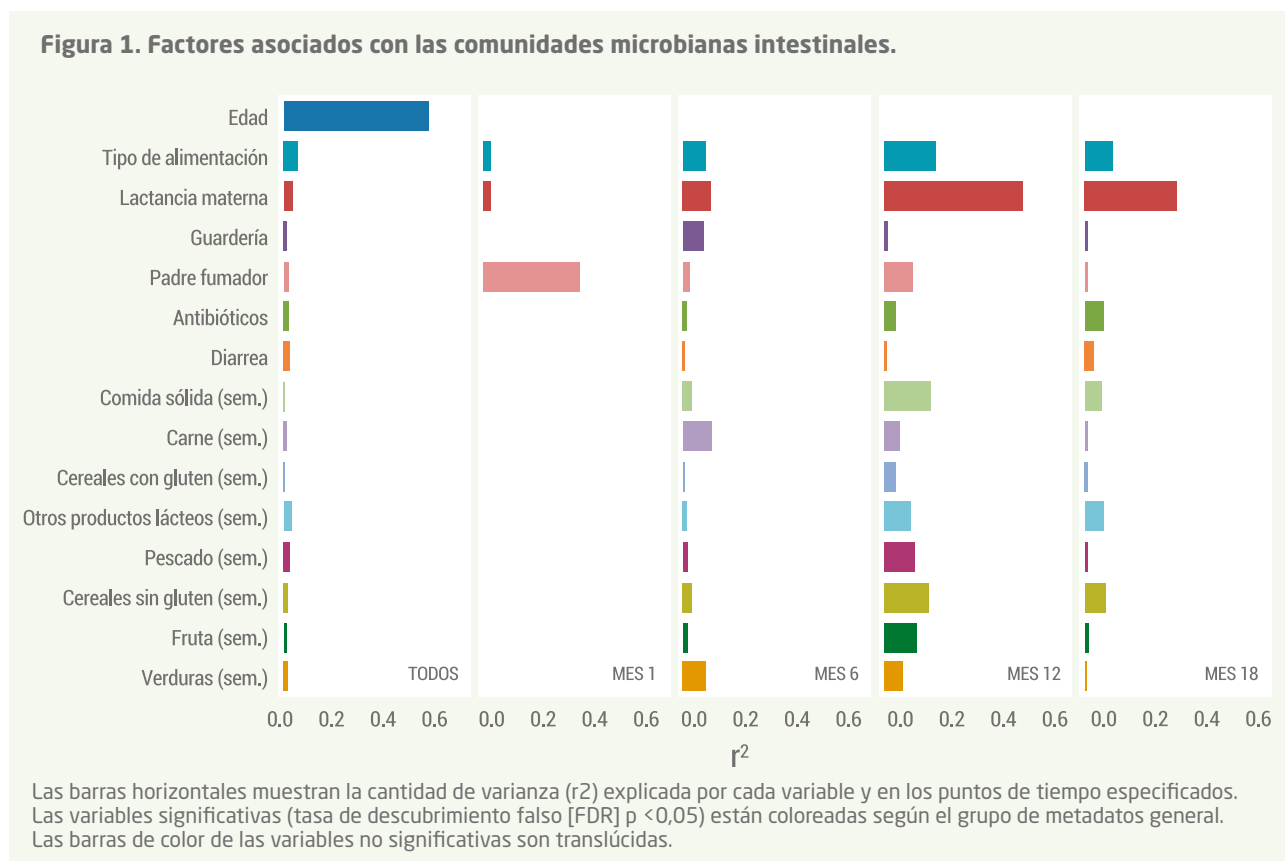
No existieron diferencias entre los grupos de estudio en los datos antropométricos de los bebés al nacer. No se observaron diferencias en cuanto a episodios de diarrea, tratamiento antibiótico ni episodios febriles entre los grupos.

### Perfil taxonómico y factores que conforman la microbiota intestinal

La composición de la microbiota intestinal mostró que los taxones más abundantes a nivel de género fueron *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Lachnospiraceae incertae sedis* y dos géneros no asignados dentro de las familias *Enterobacteriaceae* y *Lachnospiraceae*.

Respecto a los factores significativos asociados con las comunidades microbianas intestinales, **la edad de muestreo explicó la mayor cantidad de variación en la composición de la microbiota intestinal, seguida por el tipo de alimentación.** En el mes 1, solo el hábito de fumar del padre influyó en los ensamblajes microbianos

intestinales. La lactancia materna y el tipo de alimentación tuvieron un efecto significativo en la varianza residual a los 6 meses y, especialmente, a los 12 y 18 meses, lo que subraya el impacto de la intervención nutricional en los patrones microbianos intestinales. En el mes 6, la exposición a la guardería y la edad de introducción de carnes y vegetales explicaron el 22,7 % de la variación residual. La mayor influencia de la alimentación complementaria se observó a los 12 meses, cuando la edad de inicio del consumo de alimentos sólidos y la ingesta de cereales, frutas, otros lácteos y pescado sin gluten representaron un tamaño del efecto aditivo total del 25,1 %. Finalmente, el tratamiento antibiótico tuvo un efecto significativo (8,9 %) sobre la composición de la microbiota a los 18 meses de edad (figura 1).



## Cinética posnatal de la diversidad de la microbiota intestinal en grupos experimentales

La riqueza microbiana fue significativamente mayor en FS y FE en comparación con los lactantes con LM a los 6 y 18 meses. Curiosamente, la riqueza microbiana fue significativamente mayor en FS que en FE y LM en el mes 12.

## Estratificación de enterotipos de la microbiota intestinal de los lactantes

Los perfiles microbianos intestinales se organizaron en dos enterotipos altamente abundantes y variables y dos enterotipos homogéneos menos abundantes. Los análisis indicaron que pertenecer a cualquier enterotipo estaba fuertemente asociado con la edad del lactante y el grupo de alimentación. A medida que los lactantes crecían, su microbiota intestinal se diversificaba.

## Trayectorias evolutivas de los enterotipos

Hubo diferencias en la frecuencia de las transiciones de enterotipo independientes del sujeto (cambios en el enterotipo) entre los grupos experimentales con preferencias por las transiciones según el tipo de alimentación. Las transiciones de autoenterotipo fueron significativamente más frecuentes en los lactantes con LM (62 %), en comparación con aquellos con FS (30 %) y FE (38 %), lo que sugiere que la lactancia materna se asoció con una mayor estabilidad de la comunidad microbiana. La introducción de alimentos complementarios no afectó las transiciones de enterotipo en lactantes con LM.



## Los factores maternos y perinatales determinan las trayectorias de los enterotipos en los lactantes con fórmula experimental

Cuando se clasifican las trayectorias progresivas por enterotipo, se observa la existencia de dos trayectorias evolutivas diferentes en los lactantes con FE: a los 6 meses (trayectoria «rápida») o a los 12 o incluso 18 meses (trayectoria «lenta»). Se reveló una relación significativa entre los hermanos y la exposición a la guardería, la edad gestacional y el índice de masa corporal materno antes del embarazo, y entre el género y la residencia en las trayectorias de los enterotipos.

## Neurodesarrollo y maduración de la microbiota a los 12 meses y a los 4 años

El estudio demostró que las puntuaciones cognitivas, motoras y de lenguaje fueron más bajas en lactantes con LM y maduración microbiana intestinal «lenta», en comparación con lactantes con maduración microbiana intestinal «rápida», aunque ninguno alcanzó significación estadística (tabla 1). **Las puntuaciones de lenguaje y expresividad fueron significativamente diferentes en los lactantes con maduración microbiana intestinal «rápida» en comparación con la LM. A los 4 años no se observaron diferencias significativas en el rendimiento del lenguaje entre los grupos de maduración y LM**, incluso después del ajuste por factores de confusión.

**Tabla 1. Desarrollo neurológico a los 12 meses en lactantes con maduración lenta y rápida de la microbiota intestinal alimentados con fórmula experimental, incluyendo lactantes con LM<sup>a</sup> como referencia.**

	P (P ajustada) <sup>b</sup>					
	Lenta <sup>c</sup>	Rápida	LM	Lenta vs. rápida	Lenta vs. LM	Rápida vs. LM
Cognitiva	133,0 (10,8) <sup>d</sup>	135,0 (7,8)	127,8 (12,3)	0,56 (0,56)	0,28 (0,42)	0,09 (0,27)
Motricidad	109,1 (15,1)	115,1 (12,5)	104,7 (14,6)	0,24 (0,36)	0,48 (0,48)	0,08 (0,23)
Motricidad fina <sup>e</sup>	12,0 (4,0)	13,7 (3,1)	11,2 (4,2)	0,21 (0,32)	0,65 (0,65)	0,12 (0,32)
Motricidad gruesa <sup>e</sup>	11,0 (2,5)	11,3 (3,6)	10,3 (1,9)	0,76 (0,76)	0,48 (0,72)	0,44 (0,72)
Lenguaje	122,7 (15,4)	124,5 (9,5)	112,6 (11,6)	0,69 (0,69)	0,10 (0,15)	<b>0,015 (0,046)</b>
Receptiva <sup>e</sup>	14,1 (2,7)	14,7 (2,3)	12,9 (2,9)	0,66 (0,51)	0,32 (0,48)	0,11 (0,33)
Expresiva <sup>e</sup>	13,6 (3,3)	13,7 (2,0)	11,3 (1,9)	0,95 (0,95)	0,08 (0,11)	<b>0,014 (0,042)</b>

FE: fórmula experimental; LC-PUFA: ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga; LM: leche materna.

<sup>a</sup>LM, lactantes alimentados exclusivamente con leche humana durante al menos 2 meses; FE, lactantes alimentados con una fórmula estándar complementada con simbióticos, LC-PUFA y membranas de glóbulos de grasa láctea. <sup>b</sup>Ajustado por género, hermanos, edades materna y paterna, nivel educativo materno y paterno, CI materno y tabaquismo durante el embarazo. Los valores de  $p < 0,05$  están resaltados en negrita. <sup>c</sup>Lenta  $n = 33$ ; rápida  $n = 34$ ; LM  $n = 15$ . <sup>d</sup>Todos los valores de los grupos se muestran como media (DE).

<sup>e</sup>Puntuaciones escaladas.

## Efecto bifidogénico y lactogénico de la fórmula experimental

Focalizándose en el efecto de la alimentación con fórmula en los géneros característicos de las configuraciones de enterotipos, la abundancia de *Blautia* estuvo influenciada por la ingesta de FS, mientras que la ingesta de FE se asoció con abundancias significativamente más altas en *Lactobacillus*, impulsor del enterotipo mixto. Los hallazgos respaldan que la FE afectó más el crecimiento de *Lactobacillus* en lugar de *Bifidobacterium* en el intestino.

## Conclusiones

Estos hallazgos respaldan que **la combinación de simbióticos, LC-PUFA y MFGM posee un efecto bifidogénico y lactogénico e induce una maduración de la microbiota intestinal con unos resultados en relación con el lenguaje similares a los de los lactantes alimentados exclusivamente con LM, lo que implica un avance en el escenario de la nutrición infantil actual.** Todos los lactantes toleraron bien las fórmulas y la satisfacción general de los pediatras y los padres fue excelente.





# 9

La fórmula infantil suplementada con **Membrana de Glóbulos de Grasa Láctea (MFGM), Ácidos Grasos Poliinsaturados de Cadena Larga y simbióticos se asocia con la función neurocognitiva y la estructura cerebral de niños sanos de 6 años**



**EFICACIA DEMOSTRADA**  
SOBRE EL DESARROLLO CEREBRAL

Nieto-Ruiz A, García-Santos JA, Verdejo-Román J, Diéguez E, Sepúlveda-Valbuena N, Herrmann F, Cerdó T, De-Castellar R, Jiménez J, Bermúdez MG, Pérez-García M, Miranda MT, López-Sabater MC, Catena A, Campoy C. Infant Formula Supplemented With Milk Fat Globule Membrane, Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids, and Synbiotics Is Associated With Neurocognitive Function and Brain Structure of Healthy Children Aged 6 Years: The COGNIS Study. *Front Nutr.* 2022;9:820224. doi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.820224/full>

---

## Introducción

Está bien establecido que la lactancia materna está relacionada con la maduración óptima del cerebro y el neurodesarrollo. **Cuando la lactancia materna no es posible, las fórmulas infantiles están disponibles para satisfacer las necesidades nutricionales y energéticas del lactante.** Sin embargo, sus propiedades funcionales y nutricionales varían considerablemente de la leche materna (LM), y se están agregando nuevos compuestos bioactivos para reducir la brecha funcional y nutricional con la LM. En este sentido, la suplementación de las fórmulas infantiles con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA), principalmente con ácidos docosahexaenoico y araquidónico (DHA y ARA, respectivamente), parece estar relacionada con efectos beneficiosos a corto y largo plazo sobre el desarrollo cognitivo y visual, el aprendizaje, el vocabulario, la inteligencia, el procesamiento de la información y los sistemas de atención e inhibición. Por otro lado, la suplementación con fórmulas infantiles con membrana de glóbulo de grasa láctea (MFGM) también ha ganado interés debido a su contenido en componentes bioactivos y lípidos polares complejos que podrían tener un papel potencial en el neurodesarrollo infantil. Por otra parte, los simbióticos se están agregando también a las fórmulas infantiles para garantizar un establecimiento saludable de la microbiota intestinal y la comunicación a lo largo del eje microbiota-intestino-cerebro, modulando así el neurodesarrollo, la función cerebral y el comportamiento durante toda la vida.

---

## Objetivos

El objetivo de este estudio es analizar los efectos a largo plazo de una fórmula infantil suplementada con MFGM, LC-PUFA y simbióticos (mezcla de fructooligosacáridos: inulina y ácido siálico, *B. infantis* IM1® [*Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* cepa CECT 7210] y *Lactobacillus rhamnosus* LCS-742) sobre la función neurocognitiva y la estructura cerebral en niños sanos de 6 años en comparación con los que recibieron una fórmula infantil estándar (FS) o lactancia materna.

---

## Materiales y método

El análisis actual incluyó a 108 niños de 6 años que participan en el estudio COGNIS, un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego que consiste en una intervención nutricional basada en una fórmula infantil experimental (FE) suplementada con nutrientes bioactivos. Originalmente 170 niños, con edades entre 0 y 2 meses fueron aleatorizados (proporción 1:1) para recibir, durante sus primeros 18 meses de vida, FS o FE enriquecida con MFGM, simbióticos, LC-PUFA (incluidos DHA y ARA), gangliósidos, nucleótidos y ácido siálico. Además, se incluyeron 50 lactantes alimentados exclusivamente con leche materna (LM) como grupo control.

---

## Resultados

### Características de los padres y los niños participantes del estudio a los 6 años

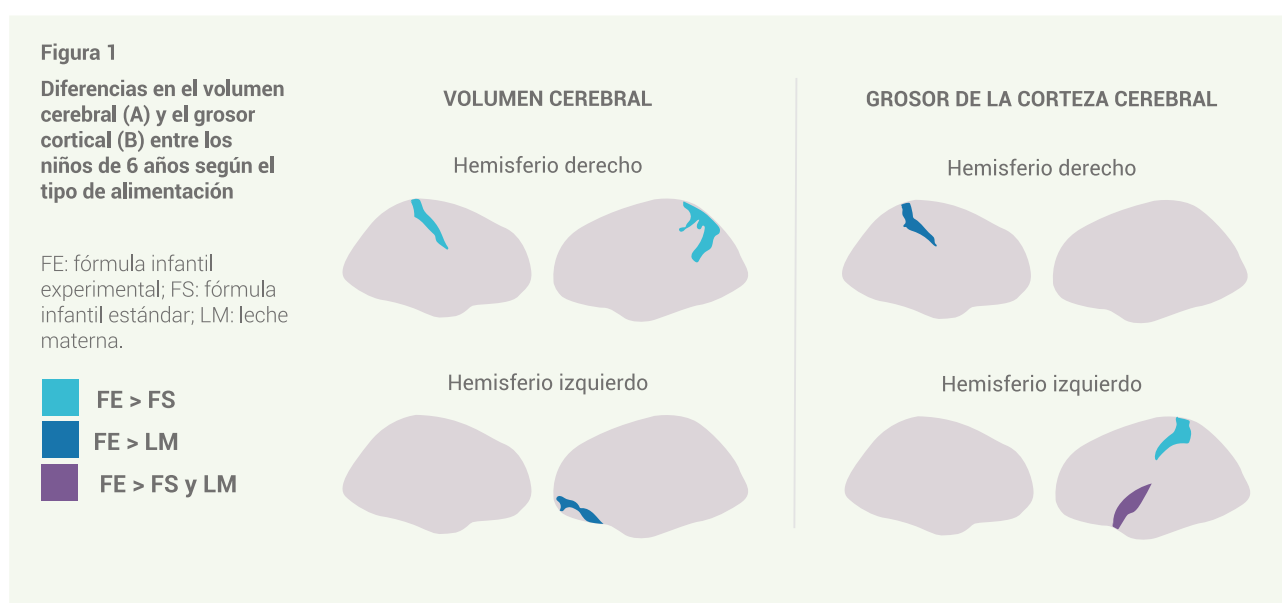
Las madres del grupo de LM eran mayores y mostraban mayor nivel educativo que las de niños con FS y FE. Los padres del grupo de LM eran mayores en comparación con los de los lactantes con FS y presentaban un nivel educativo más alto que los padres de aquellos alimentados con FE. Los padres cuyos hijos fueron alimentados con LM tenían un estatus socioeconómico más alto en comparación con los de los lactantes alimentados con FS o FE. Los niños de los tres grupos de estudio no difirieron en sus características antropométricas, incluido el índice de masa corporal y las circunferencias de la cabeza y la cintura.

## Tipo de alimentación temprana y función neurocognitiva en los niños de 6 años

Los niños del grupo FE mostraron una puntuación estándar de coeficiente intelectual y vocabulario más alta que los niños de LM. Además, tanto los niños de FS como los de FE presentaron menos errores en la tarea de ejecución continua de la batería neuropsicológica BENCI, en comparación con los niños LM. No se encontraron diferencias significativas en las dimensiones del lenguaje infantil a los 6 años entre los tres grupos.

## Volumen cerebral y grosor cortical en niños de 6 años y efectos de la nutrición temprana

Los niños alimentados con FE presentaron volúmenes cerebrales más altos que aquellos alimentados con FS. Los niños del grupo FE también mostraron un volumen orbital izquierdo más alto que aquellos del grupo LM. Los niños alimentados con FE presentaron mayores espesores en el surco insular circular inferior izquierdo, en comparación con los alimentados con FS y LM. Además, los niños alimentados con FE presentaron mayor aumento del grosor cortical



## Asociación entre la estructura cerebral y la función neurocognitiva en niños mayores 6 años

El estudio mostró que los niños alimentados con FE o LM presentaban mayor volumen en las regiones asociadas con una mejor comprensión verbal y mejor memoria de trabajo. Los niños que fueron alimentados con FE también mostraron significativamente mayor grosor cortical en esta región y mejor puntuación en la prueba BENCI (sin significación estadística en este caso).

## Estado de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga del lactante durante los primeros 18 meses

A los 6 meses de vida, los lactantes del grupo LM presentaron mayores concentraciones de ARA, ácido adrenico (AdA) y DHA, en comparación con los alimentados con fórmula en las células de la mucosa bucal. Además, como se esperaba, las concentraciones de ARA, DHA y ácido eicosapentaenoico (EPA) también aumentaron en los lactantes del grupo FE en comparación con los del grupo FS. Las concentraciones de AdA también fueron más altas en el grupo LM en comparación con el grupo FE a los 12 meses de vida, mientras que los niños de LM y FE mostraron niveles más altos de DHA que los del grupo FS. A los 18 meses de vida, los lactantes alimentados con fórmula presentaron niveles más altos de ARA y AdA que los lactantes LM y las concentraciones de DHA fueron mayores en el grupo FE en comparación con el grupo FS. Finalmente, el índice ARA/DHA, que refleja tanto la síntesis endógena como el suministro exógeno, fue menor en los lactantes de los grupos LM y FE, comparados con los del grupo FS a los 6, 12 y 18 meses de vida.

## Diferencias en la ingesta dietética entre los tres grupos de estudio

Se encontraron diferencias significativas en la ingesta dietética entre los tres grupos. Los lactantes alimentados con fórmula mostraron una mayor ingesta de proteínas, carbohidratos, n-3-PUFA, calcio, hierro y zinc en comparación con los del grupo LM. Sin embargo, la ingesta diaria de lípidos totales y varios LC-PUFA fue mayor en el grupo de LM en comparación con los lactantes FS y FE. También es importante señalar que la ingesta diaria de ARA y DHA fue diferente entre los tres grupos: mayor en los lactantes de LM y menor en los que recibieron FS.

A los 12 meses de vida, los lactantes LM presentaron una mayor ingesta de lípidos totales y ácido alfa-linoleico (LNA) que los lactantes FS. Además, se encontró una mayor ingesta de ácido linoleico (LA) y n-6-PUFA en los lactantes alimentados con FE en comparación con los alimentados con LM. Los lactantes con FE y LM presentaron una ingesta diaria similar de ARA y DHA, pero tuvieron una mayor ingesta que los lactantes con FS. Por el contrario, los lactantes alimentados con fórmula mostraron una ingesta diaria más baja de EPA y DPA, pero una ingesta más alta de n-3 PUFA, en comparación con los del grupo LM. Con respecto a los minerales, los lactantes alimentados con FE presentaron una mayor ingesta diaria de calcio y ambos grupos alimentados con fórmula mostraron una mayor ingesta de hierro y zinc, en comparación con el grupo LM.

A los 18 meses de vida la ingesta diaria de energía fue mayor en los lactantes alimentados con FE en comparación con los alimentados con LM y su ingesta de proteínas fue mayor en comparación tanto con FS como con LM. En cuanto a la ingesta total de lípidos, el análisis reveló que los lactantes del grupo FS mostraron una ingesta menor que los de los grupos FE y LM. Sin embargo, la ingesta de carbohidratos fue significativamente mayor en ambos grupos de fórmula en comparación con el grupo de LM. También se encontraron diferencias significativas para la ingesta diaria de PUFA específicos. Respecto a los minerales, se encontró una mayor ingesta diaria de hierro y zinc en los niños del grupo FE en comparación con los alimentados con LM. A los 2,5 y 6 años no se encontraron diferencias en cuanto a la ingesta dietética entre los tres grupos.

## Relación entre el estado de ácidos grasos durante los primeros 18 meses de vida y la estructura cerebral a los 6 años

El estudio mostró una asociación positiva entre el volumen parietal derecho a los 6 años y las concentraciones de DHA presentadas en lactantes a los 6, 12 y 18 meses de edad, mientras que el índice ARA/DHA a estas edades se relacionó negativamente con el volumen parietal derecho. También se encontró una asociación positiva entre el volumen parietal derecho tardío y los niveles de ARA a los 6 meses.

## Influencia a largo plazo de la ingesta temprana de nutrientes en la estructura cerebral de los niños a los 6 años

La ingesta diaria de ciertos macro y micronutrientes durante los primeros años de vida se relacionó positivamente con el volumen de la región del cerebro derecho; en concreto, ARA, DHA y hierro a los 6 meses de vida; LNA, ARA, DHA, n-3-PUFA y calcio a los 12 meses y la ingesta diaria de proteínas a los 18 meses. En cuanto al grosor cortical, el estudio reveló una asociación positiva con la ingesta de n-6 PUFA y LA a los 12 meses de vida y proteínas y zinc a los 18 meses.

---

## Conclusiones

Estos hallazgos sugieren que **la fórmula infantil suplementada con componentes MFGM, LC-PUFA y simbióticos podría estar asociada con efectos beneficiosos a largo plazo sobre el desarrollo neurocognitivo y la estructura cerebral en términos de volúmenes cerebrales y grosor cortical en niños de 6 años**. Los niños que recibieron esta fórmula durante sus primeros 18 meses de vida mostraron **puntuaciones más altas en coeficiente intelectual, vocabulario y atención que los que fueron alimentados con LM**.





# 10

Efectos a largo plazo e impacto potencial de la **nutrición temprana con leche materna o fórmula infantil en el control de la homeostasis de la glucosa en niños sanos a los 6 años:** seguimiento del estudio COGNIS



**EFICACIA DEMOSTRADA**  
SOBRE EL CONTROL DE LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

Diéguez E, Nieto-Ruiz A, Sepúlveda-Valbuena N, Herrmann F, Agil A, De-Castellar R, Jiménez J, Azaryah H, García-Santos JA, García-Bermúdez M, Campoy C. Long-Term Effects and Potential Impact of Early Nutrition with Breast Milk or Infant Formula on Glucose Homeostasis Control in Healthy Children at 6 Years Old: A Follow-Up from the COGNIS Study. *Nutrients*. 2023;15:852. <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/4/852>



---

## Introducción

El período de lactancia constituye una ventana de oportunidad para intervenir y reducir el riesgo de enfermedades metabólicas futuras. La homeostasis de la glucosa depende de funciones concertadas de distintos órganos, órganos que continúan su diferenciación y crecimiento durante el período de lactancia y, por lo tanto, son influenciados durante la ventana de lactancia. Un ambiente intrauterino con exceso de glucosa podría promover la adipogénesis, lo que resultaría en un riesgo metabólico a largo plazo para la descendencia. Por lo tanto, los cambios tanto en la cantidad como en la calidad de los nutrientes durante este período pueden influir de forma permanente en la maduración y la función de los órganos (programación nutricional temprana). La nutrición posnatal temprana puede determinar un riesgo de obesidad de por vida, independientemente de la exposición en el útero; se ha relacionado la nutrición infantil temprana (fórmula infantil frente a lactancia materna) con el riesgo de obesidad en adultos. Cuando la lactancia materna no es posible, **es necesario complementar las fórmulas infantiles con diferentes nutrientes bioactivos**. Entre estos nutrientes, los lípidos de la dieta constituyen la principal fuente de energía en los lactantes. Por lo tanto, **la calidad y la cantidad de lípidos dietéticos en las fórmulas infantiles son muy importantes si consideramos su impacto en los resultados de salud a lo largo de la vida**.

---

## Objetivos

El objetivo primario del estudio fue analizar los efectos a largo plazo de la nutrición temprana sobre la variabilidad glucémica según los datos de la monitorización continua de glucosa y la masa de grasa corporal (MGC) en niños sanos. Como objetivo secundario, se analizó la relación entre los datos de monitorización continua de glucosa y MGC con la ingesta dietética a los 6 años.

---

## Material y métodos

El estudio COGNIS es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego prospectivo con una intervención nutricional basada en una fórmula infantil enriquecida con nutrientes bioactivos durante 18 meses y seguimiento a largo plazo. Los lactantes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir una fórmula infantil estándar (FS) o una fórmula experimental (FE) que consistió en la FS complementada con membranas de glóbulos de grasa láctea, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (ácidos araquidónico y docosahexaenoico) y simbióticos (mezcla de fructooligosacáridos: inulina y ácido siálico, *B. infantis* IM1® [*Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* cepa CECT 7210] y *Lactobacillus rhamnosus* LCS-742). Se incluyeron en el estudio 170 lactantes en grupos de alimentación con fórmula (FS o FE) y 50 lactantes alimentados con leche materna (LM) que fueron considerados como grupo control. Tras 6 años de seguimiento, 110 niños continuaron en el estudio.

---

## Resultados

### Características basales de los niños de 6 años que participaron en el estudio COGNIS y sus padres

Las madres de lactantes de LM eran significativamente mayores que las madres de lactantes de FE y tenían un nivel educativo más alto en comparación con ambos grupos de fórmula infantil (FS y FE). Los padres de lactantes con LM tenían mayor nivel educativo en comparación con el grupo FE. Los padres de lactantes con LM tenían un nivel socioeconómico más alto en comparación con ambos grupos de fórmula. No se observaron diferencias en relación con ninguna otra variable ni epidemiológica ni antropométrica basal.

## Análisis de la entropía multiescala en niños de 6 años

### Análisis de entropía multiescala según los grupos de estudio a los 6 años

Los niños del grupo LM tenían niveles medios y niveles medios ajustados de glucosa significativamente más bajos en comparación con los niños del grupo FS. El cálculo de la entropía multiescala (MSE) en pares (FS vs. FE, FS vs. LM, FE vs. LM) para diferentes series de tiempo de glucosa mostró que **no había diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de FS ni de FE en comparación con los niños de LM** (tabla 1). **Estos resultados sugieren una mayor similitud en cuanto a la homeostasis de la glucosa entre los niños alimentados con FE y los alimentados con LM.**

**Tabla 1. Análisis de entropía multiescala\* de los niños a los 6 años según su tipo de alimentación durante los primeros 18 meses de edad**

Minutos	FS (n = 32)	FE (n = 32)	LM	p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>
MSE 3'	0,175 ± 0,057	0,186 ± 0,047	0,196 ± 0,043	0,40	0,11	0,40
MSE 6'	0,217 ± 0,071	0,233 ± 0,059	0,249 ± 0,059	0,31	0,059	0,30
MSE 9'	0,244 ± 0,084	0,267 ± 0,074	0,285 ± 0,072	0,25	<b>0,045</b>	0,33
MSE 12'	0,270 ± 0,094	0,296 ± 0,086	0,321 ± 0,089	0,25	<b>0,034</b>	0,28
MSE 15'	0,290 ± 0,106	0,319 ± 0,097	0,343 ± 0,100	0,24	<b>0,048</b>	0,35
MSE 18'	0,304 ± 0,109	0,344 ± 0,105	0,364 ± 0,107	0,14	<b>0,037</b>	0,47
MSE 21'	0,316 ± 0,109	0,363 ± 0,117	0,388 ± 0,113	0,10	<b>0,016</b>	0,41
MSE 24'	0,342 ± 0,124	0,390 ± 0,126	0,407 ± 0,120	0,13	<b>0,045</b>	0,59
MSE 27'	0,361 ± 0,128	0,407 ± 0,129	0,428 ± 0,134	0,15	0,054	0,56
MSE 30'	0,369 ± 0,132	0,423 ± 0,135	0,450 ± 0,132	0,11	<b>0,021</b>	0,45

Los datos se presentan como media ± DS. Valores de p para las diferencias generales entre los grupos de estudio: p<sup>1</sup> FS vs. FE; p<sup>2</sup> FS vs. LM; p<sup>3</sup> FE vs. ML. En negrita, valores p < 0,05.

\*MSE no tiene unidades de medida; valores bajos implican una mayor regularidad en una serie temporal, mientras que valores elevados implican una fluctuación sustancial en los pacientes diabéticos.

## Análisis de entropía multiescala en niños según la velocidad y la recuperación del crecimiento durante los primeros meses de vida

Desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, se halló una MSE más alta en aquellos niños que tenían una velocidad de aumento de peso normal, en comparación con aquellos que mostraban una velocidad de aumento de peso rápido. Además, se demostró una MSE más alta en niños con velocidad de ganancia de peso lenta, en comparación con los niños que mostraron una velocidad rápida en los primeros 6 meses de vida, mientras que se encontraron datos de MSE similares entre los niños con velocidad normal y lenta. El aumento de peso infantil se conoce como el principal indicador de un crecimiento saludable; las mayores ganancias de peso entre los 3 y los 12 meses de edad se han relacionado con un mayor riesgo de obesidad y otros trastornos metabólicos.

## Análisis de entropía multiescala en niños de 6 años considerando los grupos de estudio según su masa de grasa corporal calculada mediante las ecuaciones de Slaughter

Con la intención de conocer si el tipo de alimentación recibida durante los primeros 18 meses de vida podría afectar la homeostasis de la glucosa en niños de 6 años, se realizó un análisis MSE para cada grupo de estudio según el porcentaje de MGC. Los niños con normopeso (NN) que recibieron FS tuvieron una MSE significativamente menor en comparación con los NN del grupo de LM. No obstante, no se halló ninguna diferencia entre los grupos de estudio en niños con exceso de peso (NEP).

### **Análisis de entropía multiescala en niños de 6 años sin considerar los grupos de estudio según su masa de grasa corporal calculada mediante las ecuaciones de Slaughter**

Los niveles medios ajustados de glucosa fueron significativamente más altos en los NN en comparación con los NEP. Además, también se encontraron diferencias significativas en la MSE entre ambos grupos de MGC.

### **Análisis de entropía multiescala en niños de 6 años considerando los grupos de estudio según su masa de grasa corporal medida por impedancia bioeléctrica (TANITA®)**

En cuanto a los niveles medios de glucosa ajustados, no se encontraron diferencias significativas en el grupo de FS o el grupo LM. Del mismo modo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos con respecto a MSE y MGC medidas con bioimpedancia.

### **Análisis de entropía multiescala de niños según su masa de grasa corporal medida con TANITA®**

Al clasificar la población de estudio por el porcentaje de MGC, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles medios de glucosa entre los grupos. Por lo tanto, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los NN y los NEP.

## **Análisis de ingesta dietética en los niños a los 6 años**

El análisis mostró que la energía suministrada por azúcares simples a la ingesta energética diaria total fue significativamente mayor en el grupo de LM en comparación con el grupo de FE. Por otra parte, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en la ingesta de azúcares simples. En cuanto a la ingesta de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico (DHA) (g/día), el grupo de FE tuvo ingestas más altas en comparación con el grupo FS.

## **Asociación entre medidas antropométricas, datos de glucosa e ingesta dietética a los 6 años**

El índice de masa corporal para el **z-score** de la edad tuvo una correlación positiva con las proteínas en el Intervalo Aceptable de Distribución de Macronutrientes (IADN %). El **z-score** de altura para la edad también tuvo una correlación positiva con las proteínas en el IADN (%), el ácido docosapentaenoico e ingestas de DHA. La MGC de los pliegues cutáneos también mostró una correlación positiva con las proteínas en el IADN (%). El coeficiente de variación de la glucosa mostró una correlación positiva con la ingesta total de carbohidratos. Por el contrario, se encontró una correlación negativa entre los niveles medios de glucosa y proteínas totales, lípidos totales e ingesta de ácidos grasos saturados.

---

## **Conclusiones**

La LM y la velocidad de ganancia de peso normal/lenta durante los primeros años de vida parecen proteger contra la desregulación de la homeostasis de la glucosa a los 6 años. **La FE muestra similitudes funcionales con la LM en cuanto a la variabilidad de la glucosa en niños.** La detección de la desregulación de la glucosa en niños sanos ayudaría a desarrollar estrategias para prevenir la aparición de trastornos metabólicos en la edad adulta.



# 11

Efecto de una fórmula infantil  
suplementada con **AA y DHA** sobre  
**los niveles de ácidos grasos de  
lactantes** con diferentes genotipos  
de FADS



**EFICACIA DEMOSTRADA**  
EN EL CORRECTO APORTE DE AGPI-CL

---

## Introducción

Tal y como se ha destacado en numerosos estudios, los **ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga** (AGPI-CL), tienen un papel esencial en el desarrollo de múltiples sistemas y tejidos, como es la regulación del sistema inmunológico, coagulación, neurotransmisión, metabolismo del colesterol y en la estructura de los fosfolípidos de la membrana del cerebro y la retina. Durante el periodo fetal y postnatal temprano destacan en especial el ácido araquidónico (AA) y el ácido docosahexaenoico (DHA).

La **lactancia materna** suele ser la única fuente externa de AA y DHA de los lactantes durante los primeros meses de vida, y cuando la misma no es posible, deberían serlo las leches infantiles.

Los **AGPI-CL** también pueden ser sintetizados de forma endógena a partir de los ácidos grasos esenciales (AGE): el ácido linoleico (AL) y el ácido alfa-linolénico (ALA). La síntesis de AGPI-CL requiere reacciones de desaturación y elongación, siendo las desaturasas D6 y D5 (D6D y D5D) dos enzimas clave que catalizan la síntesis introduciendo dobles enlaces cis en posiciones específicas.

Sin embargo, la síntesis endógena de AA y DHA a partir de sus precursores es limitada en humanos, y se calcula por ejemplo que en adultos únicamente el 1,2% de AA deriva directamente de la ingesta de AL.

Numerosos trabajos demuestran el enorme impacto de las **variantes genéticas** del grupo de genes FADS en la composición de AG de sangre, tejidos y leche humana. Polimorfismos de un solo nucleótido en el gen FADS, por ejemplo, modulan la capacidad de síntesis endógena de AGPI-CL al comprometer la actividad desaturasa de las enzimas involucradas.

Se ha demostrado que los **alelos menores de FADS disminuyen la actividad desaturasa**, comprometiendo la producción de AGPI-CL, siendo la síntesis de ácido araquidónico (AA) la más afectada. Se ha observado que hasta un 28% de la variación de los niveles de AA en sangre se debe a variantes genéticas de FADS.

Aunque existe una amplia evidencia del efecto de las variantes genéticas de FADS en las concentraciones de AG en diferentes tejidos biológicos, en el caso de los lactantes de menos de un año de edad es limitada, pese a ser un período crítico en la programación de la vida temprana en el que los AGPI-CL juegan un papel importante.

Estudiar su influencia, **ayudaría a identificar grupos vulnerables en la población pediátrica** y contribuir a redefinir las recomendaciones y legislaciones actuales con respecto a la suplementación infantil con AA y DHA.

---

## Objetivo

El objetivo de este estudio fue para **determinar el efecto de una fórmula infantil suplementada con AA y DHA** sobre los niveles de AG de lactantes con diferentes genotipos de FADS.

---

## Materiales y Métodos

Se analizaron un total de 176 lactantes del total de 220 participantes en el **estudio COGNIS (Estudio neurocognitivo e inmunológico de una nueva fórmula para lactantes sanos)**, estudio de intervención, aleatorizado y a doble ciego, registrado en [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov) con la referencia NCT02094547. Después de la inclusión, los lactantes se asignaron al azar al grupo alimentado con una fórmula estándar (SF;n=61) o una fórmula experimental (EF;n=70) suplementada con AA y DHA, además de MFGM, alfa-lactoalbúmina, probióticos, prebióticos y nucleótidos. Más tarde, se agregó un tercer grupo con lactantes que fueron amamantados exclusivamente durante al menos 2 meses como grupo control (LM;n=45).

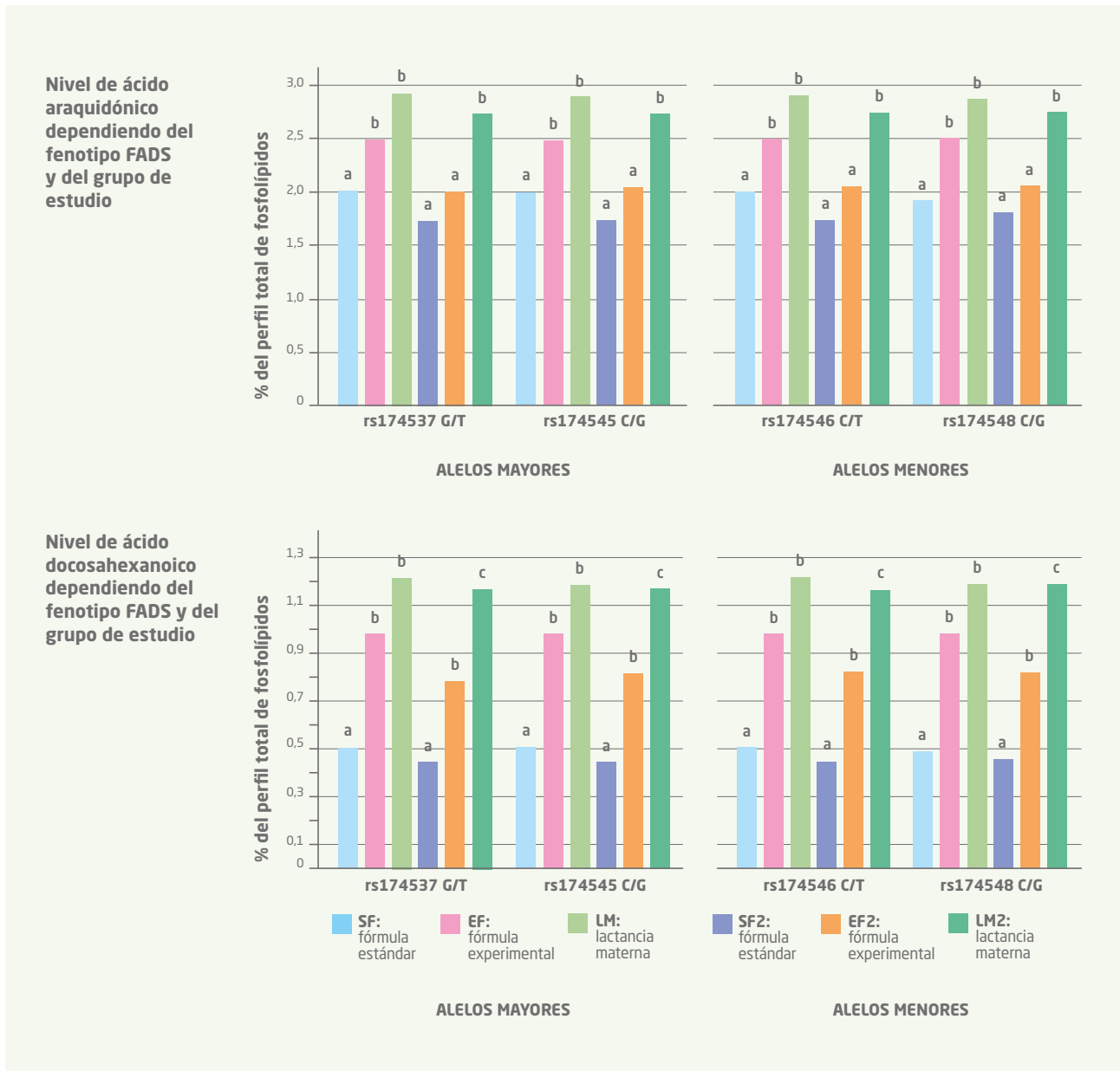
A los 3 meses de edad, se recolectaron muestras de células de la mejilla para analizar los niveles de AG y genotipo FADS. Las muestras se recolectaron 1 h después de la alimentación raspando el interior de las mejillas. El paquete de software estadístico SPSS para Windows (versión 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) fue utilizado para realizar los análisis estadísticos.



# Resultados

En los lactantes alimentados con fórmula, ser portadores de alelos menores de FADS, se asoció con una actividad desaturasa disminuida y niveles más bajos de AA y DHA. La suplementación aumentó los niveles de AA y DHA, pero sobre todo en los portadores de alelos mayores. Los lactantes amamantados no vieron tan afectados sus niveles de AGPI-CL dependiendo del genotipo, posiblemente debido al alto contenido de AA y DHA en la leche materna, que reduce la influencia sobre los niveles totales de estos compuestos de la síntesis endógena de los mismos a partir de sus precursores.

En ambas gráficas, diferentes letras en superíndice indican qué grupos son diferentes a los demás. En todos los casos, las diferencias estadísticas entre los grupos fueron <0,001.



## Conclusiones

Este estudio pone de manifiesto que los portadores de alelos menores de FADS son un grupo potencialmente vulnerable ya que el mismo nivel de suplementación con AGPI-CL puede no ser suficiente para ellos, especialmente en el caso del AA.

Por esta razón, la determinación del genotipo FADS de los lactantes podría contribuir a reducir la brecha de concentraciones de AA y DHA entre los bebés amamantados y los alimentados con fórmula.

La utilización de leches infantiles con concentraciones superiores de estos compuestos evitaría la disminución de los niveles de AG observada en los lactantes portadores de alelos menores de FADS.







ENTRA EN LA PROTECCIÓN DEL FUTURO

Descubre más



NUEVO  
**Blemil**<sup>®</sup>  
*Optimum*  
**EVOLUTION**

EVOLUTION ES DAR LO MEJOR QUE TENEMOS



INMUNO  
**ProTech**

PROTEÍNAS BIOACTIVAS  
OPN + MFGM + ALFA-LACTOALBÚMINA

5 HMOs\*  
OLIGOSACÁRIDOS PRESENTES  
EN LA LECHE MATERNA

IM1<sup>®</sup> PRO  
MEZCLA ÚNICA DE PROBIÓTICOS

PROTEÍNA A2  
PARA PROTEGER  
EL BIENESTAR DIGESTIVO



ALCANZA EL MÁXIMO EFECTO SINÉRGICO DE PROTECCIÓN



**AVISO IMPORTANTE:** La leche materna es el mejor alimento para el lactante. Información destinada al profesional de la salud.

**Blemil**<sup>®</sup>

SIEMPRE MÁS  
www.blemil.com

\*5 HMO's en fórmula de etapas 2 y 3, 4 HMO's en fórmula de etapa 1.