



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría

EFFECTO DE LA NUTRICIÓN TEMPRANA SOBRE EL CRECIMIENTO, DESARROLLO NEUROCOGNITIVO Y CONDUCTUAL EN NIÑOS SANOS DURANTE LOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA

TESIS DOCTORAL

Ana María Nieto Ruiz

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

Granada 2020

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Ana María Nieto Ruiz
ISBN: 978-84-1306-499-4
URI: <http://hdl.handle.net/10481/62286>

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Ana María Nieto Ruiz
ISBN: 978-84-1306-499-4
URI: <http://hdl.handle.net/10481/62286>

MEMORIA PRESENTADA POR LA DOCTORANDA

ANA MARÍA NIETO RUIZ

**PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTORA EN PSICOLOGÍA**

Esta Tesis Doctoral ha sido dirigida por:

Prof. Dra. Dña. Cristina Campoy Folgoso

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Prof. Dra. Dña. Francisca López Torrecillas

DEPARTAMENTO DE PERSONALIDAD,

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO PSICOLÓGICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

La doctoranda **Ana María Nieto Ruiz** y las directoras de la Tesis: **Cristina Campoy Folgoso y Francisca López Torrecillas**

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo dirección de las directoras de la Tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Lugar y fecha:

Granada a 10 de Febrero de 2020

Directoras de la Tesis:

Doctoranda:

Cristina Campoy Folgoso Francisca López Torrecillas

Ana María Nieto Ruiz

"El conocimiento y la habilidad suman, pero la actitud multiplica"

Victor Küppers

FINANCIACIÓN

Los resultados presentados en esta Tesis Doctoral se enmarcan dentro del Proyecto COGNIS titulado: *"Evaluación del efecto de una nueva fórmula con ingredientes específicos sobre el desarrollo neurocognitivo en lactantes"*, financiado por Laboratorios Ordesa, S.L. Contrato de la Fundación General de la Universidad de Granada, Nº 3349 y SMARTFOODS (CIEN), Nº 4003, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad de España; y parcialmente financiado por el Proyecto Europeo HORIZON 2020 DynaHEALTH (GA No. 633595).



UNIVERSIDAD
DE GRANADA



AGRADECIMIENTOS

Con la "mochila" cargada de incertidumbre, miedo, inseguridad, ilusión, entusiasmo y muchas ganas de demostrarme que era capaz de hacerlo, decidí iniciar este trabajo y que formara parte de mi vida. Cuando los caminos que elegimos no son fáciles, la clave es recorrerlos acompañados, porque en definitiva, son las personas que realmente te dan la mano y caminan junto a ti las que consiguen que se llegue al final. Y si miro hacia atrás, muchas personas forman parte de este trabajo, esta historia, mi historia. Gracias a todas y cada una de ellas por estar.

En primer lugar quiero agradecer a la Profesora Cristina Campoy, directora de esta Tesis Doctoral, por enseñarme lo que es el trabajo duro, los plazos imposibles y la realidad de lo que son grandes proyectos de investigación. Aunque hemos pasado momentos muy difíciles de estrés y agobio, siempre ha primado su entusiasmo, optimismo y la excelencia de su trabajo. Pero sobre todo me gustaría destacar el plano más personal, ya que el cariño y confianza que me ha transmitido han conseguido que siguiera avanzando y que este trabajo se termine.

A mi co-directora, la Profesora Francisca López-Torrecillas, por darme la oportunidad de empezar en el mundo de la investigación. Iniciamos dando terapias en el servicio de prevención de riesgos, y desde entonces muchas horas de trabajo, proyectos redactados e ilusiones compartidas crearon el vínculo que ahora tenemos. Siempre me ha hecho sentir capaz y válida, dándome fuerza y confianza cuando ni siquiera yo la tenía. Me quedo con sus enseñanzas académicas, pero sobre todo con las personales.

Al Profesor Andrés Catena, porque me dejó volar sola, confiando en mí, pero siempre dispuesto a tenderme la mano y enseñarme cuando más perdida estaba. Porque he sentido que no estaba sola. Gracias por preocuparte por mí, en todos los sentidos. Gracias también a su grupo de trabajo (Leandro, Antonio, Carolina, Antonio...), que me acogieron de la mejor forma.

A la Profesora María Teresa Miranda, con todo mi afecto y admiración, porque siempre me ha enseñado con mucho cariño y paciencia. Hemos pasado muchas horas trabajando juntas, agobios y prisas para entregar a tiempo, pero llegar a su despacho, aunque tuviéramos mil tareas por hacer, siempre era sinónimo de tranquilidad, de bienestar, de un abrazo y de sentirme como en casa.

A laboratorios Ordesa, promotor del estudio, por hacer posible este proyecto. A Mireia y Marta, por el gran trabajo realizado, sobre todo en los momentos iniciales, donde todo se hacía mucho más duro. A María y Jesús por

su experiencia y conocimientos, y a Roser, Gloria y Eulalia por el apoyo en estos últimos años.

A mis compañeros/as de EURISTIKOS, a los que están y a algunos de los que se marcharon (Ángela, Miriam, Luz, Juan Carlos, Cristina, María Carmen, Concha), por ayudarme directa o indirectamente. Cuando entré en el grupo, con la dificultad de cualquier inicio, la primera persona que habló conmigo fue Maite, con su tono conciliador y tranquilo. Hoy, agradezco muchísimo que fuera ella esa primera compañera la que me dijo "bienvenida". Gracias por conocerme fuera del laboratorio, por esos paseos en nuestro intento de hacer deporte, por los cafés y conversaciones, por prestarme a fotos "inadecuadas con frases desafortunadas", por tu apoyo siempre. Aún a km de aquí sigues haciéndome reír con "canciones absurdas" a media mañana. A Estefanía Parejo, por compartir el duro trabajo de los primeros años, donde todo era más ameno si estaba cerca. A Natalia, porque aunque empezó siendo alumna, era una trabajadora más, y se convirtió en un pilar y en una de las personas que más confiaba en mí. Por todo lo que me ha enseñado, profesional y personalmente. Por darme esa fuerza, por estar, aunque estuviera al otro lado del mundo. Por tantas horas de trabajo y por los buenos momentos dentro de un espacio en el que reinaban carpetas y datos. A Estefanía Diéguez, porque llegó con todas las ganas de aprender, por demostrarme cada día lo que significa ser buena compañera, siempre dispuesta a ayudar, con una palabra amable, con un "no te preocupes" en los días más feos. Porque me ha enseñado el significado de ser

fuerte, y que a pesar de las adversidades, la actitud es lo más importante. Por no ser sólo compañera y convertirse en amiga. A Mercedes, por compartir conocimiento y experiencia, por enseñarme tanto, pero sobre todo, por la tranquilidad de trabajar a su lado, con un cariño especial. Eres un ejemplo como trabajadora y persona. A Santos, por venir el día de la "fiesta COGNIS" casi por obligación. Por animarme, motivarme y saber darme esos abrazos cuando más los necesitaba. Por todo lo que me has enseñado, por tu forma de trabajar, tu experiencia, tus consejos, por empujarme para seguir, por ser tan buen compañero y mejor persona. A Elvira, porque llegó con su fuerza para amenizar las tardes de revisiones y despejarnos del agobio de trabajo. Por su ayuda, tanto en el laboratorio como fuera de él, porque la parte emocional también hay que cuidarla. Por los momentos compartidos fuera del laboratorio. A Erika y Facundo, por todos los buenos momentos y risas que hemos compartido. A María, porque se ha preocupado por mí, por esta Tesis, y porque siempre está dispuesta a ayudar con la mejor actitud. A Flo, por ayudarme y aconsejarme, por el trabajo codo con codo, por transmitir su calma en momentos de agobio y porque siempre ha estado cuando lo he necesitado. A Tomás, que siempre ha sabido relativizar los problemas y compartir risas necesarias. A Hatim, por motivarme y ayudarme. A Dani y Mireia, que siempre me han tendido la mano cuando lo he necesitado. A Clara, por su disposición a ayudar y sus "paseos" al laboratorio para traernos material o cualquier cosa que necesitáramos. A Paco, por su trabajo en las diferentes revisiones de otros proyectos.

A todos los alumnos/as que han pasado por el laboratorio participando en el proyecto, ya que también han aportado su granito de arena. María, Elvira, Gema, Candela, Ana María, Diana, Rosa, Julia, Silvia, Xiomara, Juanita, Francisco, gracias.

A las familias participantes en el proyecto, por su implicación y acudir a las revisiones con la mejor actitud. Gracias a los niños/as participantes, por sus abrazos desde el corazón y que tantas sonrisas me han arrancado.

A mis niñas de Granada, Elvira, María y Gema, mi familia en esta ciudad. Por vuestro apoyo incondicional, las tapas, las noches de juegos, las "cenas perlas", los viajes, las risas, los abrazos y las mil historias vividas juntas. Os quiero mucho. Bonita "casualidad" coincidir todas. Estoy segura de que sin vosotras no habría sido capaz de conseguirlo. A Cami, por ser como mi hermana, cuidarme y animarme. Por el año vivido en Granada, donde todo era más fácil contigo en casa.

A mis amigas de Córdoba, Ro, Laura y Lali, por aguantar mis agobios, mi desconexión. Porque me habéis dado fuerza y confianza, aguantando mi versión más "dark". Gracias por entenderme. Ro, gracias por ser mi "incondicional", quererme así y apoyarme durante tantos años. Por las veces que me levantasteis cuando me caí.

Pero sobre todo, **gracias a mis padres**, por el apoyo y amor incondicional en cada decisión tomada. Mamá, gracias por regalarme tantos valores, por

enseñarme la vida desde tus ojos y porque siempre has estado orgullosa de mi. Aunque a veces las cosas no han sido fáciles, un abrazo y un te quiero lo arreglaba todo. Siempre dispuesta a darlo todo por nosotros, ayudándonos desde ese corazón tan grande que tienes. Papá, gracias por cuidarme y respetarme siempre, porque sé que eres feliz si yo lo soy. Porque has sido siempre más fuerte que todo. Aún recuerdo lo que me dijiste cuando decidí volver a Granada: "Si te vas, no vuelvas", y aquí sigo, terminando una Tesis Doctoral. Estoy muy orgullosa de vosotros. Gracias por vuestro ejemplo. Os quiero mucho. A mis **hermanos**, en los que siempre he encontrado una palabra de consuelo. Javi, aunque a veces nos "tiramos los trastos" y no coincidimos en muchas opiniones, has ejercido tu papel de hermano mayor de la mejor manera. Siempre preocupado por mí, entendiendo mi forma de vivir y compartiendo muchos momentos no solo como hermano, sino como amigo. Aunque en ocasiones las circunstancias no te han dejado mostrarte, tienes un corazón enorme. Te admiro profesionalmente, pero aún más como hermano. Alfonso, luchador incansable, siempre con una sonrisa y una palabra amable. Aunque eres el pequeño, demuestras cada día lo grande que eres como persona. Ojalá hubiera más personas como tú en el mundo. Has conseguido sobreponerte a los golpes, y te has convertido en un gran profesional en tu trabajo. Gracias por cuidarme. Gracias a los dos por quererme tanto. Os quiero mucho. "Toñita", gracias por querer y "aguantar" a mi hermano, que no es poco. Por entrar en nuestras vidas de esa forma tan casual y quedarte para darnos el regalo más

bonito, junto con el "Grinch". Hemos vivido muchos momentos, muchas risas, muchas cervecitas en la playa. Te quiero como una hermana. Ana, gracias por darme cariño, entusiasmate con mis "historias" y apoyarme siempre que lo he necesitado. Te quiero mucho. Y por último, mi niño, **mi pequeña gran revolución**, que llegó para llenar mi vida y convertir cada segundo a su lado en el más feliz, con su sonrisa, sus orejitas, sus manos y pies grandes. Porque contigo el amor y la felicidad se convirtieron en indescriptibles.

Y en especial gracias a **ti**, porque has sabido poner la música que me faltaba, y *"como si llevaras aquí una eternidad, en mi trinchera para la batalla final"* me has cogido la mano con toda la fuerza para terminar. Gracias por arriesgarte, por ver más allá de lo que muestro, por tu curiosidad, por las noches en los miradores, los abrazos nerviosos, los días de playa, los días de lluvia, los viajes, los conciertos, los planes y no planes. Gracias por escucharme, entenderme, aguantar mi versión más "aburrida" y aun así sacarme sonrisas cuando ni siquiera yo sabía que estaban, por confiar en mí y levantarme en los momentos más duros. Porque haces que mis días a tu lado sean perfectos, y *"si vienes, por ejemplo, a las 4 de la tarde, a partir de las 3 empezaré a ser feliz"*. Gracias también a tus padres, Lola y Blas, personas increíbles (no podían ser de otra forma), por el cariño que me dan, porque me siento "en casa" con ellos. A tus hermanas, Lourdes y Esperanza, por ser tan bonitas conmigo, por los momentos compartidos, por los karaokes, los días de tapas, de playa, de París!. Gracias a toda tu familia por la confianza que tienen en mí. Y en definitiva,

porque la banda sonora más bonita la estás poniendo tú, a pesar de que *"no soportas que nadie amanse tu fiera y que podrías elegir a quién quisieras, te quedas conmigo"*. Gracias por ser, por estar, por quedarte. Gracias por este *Ni nunca Ni siempre*. Te quiero muchísimo.

GRACIAS a todas las personas bonitas que están en mi vida.

"Por si un día el mundo se olvida de mí, escribo mi nombre en los árboles".

TABLA DE CONTENIDOS

| | |
|--|----|
| ABREVIATURAS | 1 |
| RESUMEN | 7 |
| INTRODUCCIÓN | 15 |
| 1. Nutrición y Crecimiento..... | 23 |
| 2. Desarrollo Neurocognitivo..... | 27 |
| 2.1. Etapas del desarrollo del sistema nervioso central..... | 27 |
| 2.2. Nutrición y desarrollo cognitivo..... | 38 |
| 2.3. Nutrición y desarrollo visual..... | 48 |
| 3. Desarrollo Conductual..... | 50 |
| 3.1. Trastornos psiquiátricos durante la infancia..... | 50 |
| 3.2. Nutrición y desarrollo conductual..... | 55 |
| HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 59 |
| Hipótesis..... | 61 |
| Objetivos..... | 61 |
| MATERIALES Y MÉTODOS | 65 |
| 1. Comité de Ética y consentimientos..... | 67 |
| 2. Diseño y población del estudio..... | 67 |
| 2.1. Cálculo del tamaño muestral..... | 69 |
| 2.2. Criterios de inclusión y exclusión..... | 70 |
| 2.3. Reclutamiento, entrega de alimentación y seguimiento..... | 72 |
| 2.4. Evaluación y recopilación de datos..... | 76 |
| 2.4.1. Crecimiento infantil: Datos antropométricos..... | 78 |
| 2.4.2. Neurodesarrollo..... | 79 |
| 2.4.3. Desarrollo neurocognitivo..... | 84 |
| 2.4.4. Desarrollo conductual y emocional..... | 87 |
| 2.5. Análisis estadístico..... | 88 |
| RESULTADOS | 91 |

| | |
|---|-----|
| a) Estudio 1. <i>Análisis del crecimiento, desarrollo neurológico y visual hasta los 18 meses de vida en lactantes alimentados con la nueva fórmula infantil enriquecida con compuestos bioactivos, en comparación con lactantes alimentados con la fórmula infantil estándar o al pecho de forma exclusiva.....</i> | 93 |
| b) Estudio 2. <i>Estudio de los efectos a largo plazo de la nueva fórmula infantil en el desarrollo del lenguaje en niños sanos a los 4 años de edad.....</i> | 104 |
| c) Estudio 3. <i>Impacto de la nueva fórmula infantil sobre el desarrollo del comportamiento en niños sanos a los 2,5 años de edad, en comparación con aquellos alimentados con una fórmula estándar o lactancia materna exclusiva.....</i> | 114 |
| DISCUSIÓN..... | 129 |
| 1. Influencia de la nueva fórmula infantil sobre el crecimiento somático hasta los 18 meses de vida..... | 132 |
| 2. Impacto de la nutrición recibida durante los primeros 18 meses de vida sobre la función visual y el lenguaje | 138 |
| 3. Efecto de la nueva fórmula experimental sobre el desarrollo conductual a los 2,5 años de edad..... | 147 |
| CONCLUSIONES..... | 157 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 161 |
| ANEXOS..... | 191 |
| Publicaciones asociadas a la Tesis Doctoral..... | 193 |
| Otras publicaciones relacionadas con el tema de esta Tesis Doctoral..... | 195 |
| Comunicaciones en Congresos Internacionales..... | 197 |
| Comunicaciones en Congresos Nacionales..... | 207 |

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

| | |
|----------|--|
| AEP | Asociación Española de Pediatría |
| AGPI-CL | Ácidos Grasos Poliinsaturados de Cadena Larga |
| ALA | Ácido α -linolénico |
| ALSPAC | <i>Avon Longitudinal Study of Parents and Children</i> |
| ANCOVA | Análisis de la Covarianza |
| ANOVA | Análisis de la Varianza |
| ARA | Ácido Araquidónico |
| BAZ | <i>Z-Score</i> IMC/edad |
| BF | Grupo de referencia: lactancia materna exclusiva |
| BSID III | Escala de Bayley para el Desarrollo Infantil versión III |
| CBCL | <i>Check Behavior Checklist</i> |
| CHOP | <i>European Childhood Obesity Program</i> |
| CI | Cociente Intelectual |
| CIMCYC | Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento |
| cVEPs | Potenciales Corticales Visuales Evocados |
| DHA | Ácido Docosahexaenoico |
| DSM | <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> |
| EDPS | Escala de depresión posparto de Edimburgo |

| | |
|-------------|--|
| EF | Grupo Fórmula Experimental |
| EFSA | Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria |
| EG | Edad Gestacional |
| ESPGHAN | Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica |
| EPA | Ácido Eicosapentaenoico |
| FOS | Fructooligosacáridos |
| GLA | Ácido gamma linolénico |
| GLMM | Modelo Lineal General Mixto |
| <i>GM's</i> | <i>General Movements</i> |
| GOS | Galactooligosacáridos |
| HMOs | Oligosacáridos de la leche materna |
| IC | Intervalos de Confianza |
| IQR | Rango intercuartil |
| IMC | Índice de Masa Corporal |
| LA | Ácido Linoleico |
| LAZ | <i>Z-Score</i> longitud/edad |
| MFGM | Membrana del Glóbulo Graso de la Leche |
| n-3 | Ácidos Grasos Omega-3 |
| n-6 | Ácidos Grasos Omega-6 |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |

| | |
|-------------|---|
| OR | <i>Odds Ratio</i> |
| PLON-R | Prueba de Lenguaje Oral de Navarra - Revisada |
| SD | Desviación típica |
| SF | Grupo Fórmula Estándar |
| SIA | Ácido Siálico |
| SNC | Sistema Nervioso Central |
| TDAH | Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad |
| TEA | Trastorno del Espectro Autista |
| WAZ | <i>Z-Score</i> peso/edad |
| WLZ | <i>Z-Score</i> peso/longitud |
| X | Media |
| χ^2 | Test de Chi-Cuadrado |
| \emptyset | Perímetro |

RESUMEN

RESUMEN

Durante la infancia es posible detectar numerosos factores de riesgo que podrían afectar al estado de salud a largo plazo. Diferentes investigaciones han demostrado que el exceso de peso y la velocidad de crecimiento durante los primeros años de vida aumentan el riesgo de padecer síndrome metabólico, de resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares y determinarían el índice de masa corporal en edades posteriores. Factores biológicos, como el sexo, pueden determinar una mayor predisposición a desarrollar estas enfermedades, sin embargo, factores ambientales y nutricionales, pueden condicionar su aparición estableciendo un crecimiento adecuado durante la vida temprana.

Cada vez existe más evidencia sobre la influencia de la alimentación infantil durante los primeros meses de vida en el desarrollo cerebral, estableciendo las bases para el desarrollo de las funciones cognitivas y el sistema conductual. De hecho, durante la infancia, ocurren muchos problemas de conducta clínicamente significativos (problemas de comportamiento, hiperactividad, problemas emocionales, etc.), que pueden condicionar la aparición de diferentes patologías en edades más avanzadas.

Se ha demostrado un efecto positivo directo de la alimentación al pecho sobre el desarrollo psicomotor, cognitivo y de la conducta del niño, que a su vez depende del estado nutricional materno y de la duración de la lactancia. Para

conseguir un desarrollo óptimo, las fórmulas infantiles se suplementan con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, y otros muchos nutrientes presentes en la leche materna. Avances recientes en los últimos años han permitido innovar en la composición de las fórmulas infantiles y adicionar componentes bioactivos capaces de aportar beneficios funcionales al lactante, contribuyendo a mejorar la salud y el desarrollo del sistema nervioso central. Por tanto, el objetivo de acercarnos en las fórmulas infantiles a la composición de la leche materna es el de conseguir un crecimiento y neurodesarrollo óptimos y más parecidos al de los niños alimentados al pecho.

La presente Tesis Doctoral se ha realizado en el marco del proyecto COGNIS, que se trata de un estudio prospectivo mediante intervención nutricional, con un diseño aleatorizado y a doble ciego. Participaron 220 bebés a término que cumplieron todos los criterios de inclusión, de los cuales, 170 bebés se distribuyeron de forma aleatoria, a uno de los siguientes grupos, para recibir durante los primeros 18 meses de la vida, la alimentación asignada:

- **Grupo fórmula estándar (SF) (n=85):** Lactantes que recibieron una fórmula infantil estándar.
- **Grupo fórmula experimental (EF) (n=85):** Lactantes que recibieron una fórmula infantil enriquecida que contenía componentes de la membrana del glóbulo graso de la leche [10% del contenido total de proteínas (wt:wt)], sinbióticos [(Fructooligosacáridos: proporción de inulina 1:1;

Bifidobacterium longum subsp *infantis* CECT7210 (*Bifidobacterium infantis* IM1) y *Lactobacillus rhamnosus* LCS-742)], ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico), gangliósidos, nucleótidos y ácido siálico.

Además se reclutaron 50 bebés amamantados al pecho de forma exclusiva como grupo de referencia:

- **Grupo de lactancia materna exclusiva (BF) (n=50):** Lactantes alimentados al pecho de forma exclusiva.

Los objetivos planteados son los siguientes:

1. Estudiar los efectos de una nueva fórmula infantil suplementada con nutrientes funcionales específicos, administrada a niños sanos hasta los 18 meses de vida, sobre el crecimiento somático, comparados con una fórmula infantil estándar y la lactancia materna.
2. Analizar el efecto de la nueva fórmula infantil sobre el desarrollo visual y de la retina a los 3 y 12 meses de edad, comparados con niños que recibieron una fórmula estándar y frente a un grupo de referencia de niños alimentados con lactancia materna exclusiva.
3. Evaluar la influencia de la nueva fórmula infantil enriquecida con componentes bioactivos sobre el desarrollo neurocognitivo a los 4 años de vida,

respecto a los niños que recibieron una fórmula estándar o lactancia materna exclusiva.

4. Estudiar los efectos de una fórmula infantil suplementada con nutrientes funcionales específicos sobre el desarrollo del comportamiento en niños sanos a los 2,5 años de edad, respecto a niños alimentados con una fórmula estándar y niños amamantados al pecho de forma exclusiva.

Resultados

Los hallazgos encontrados sugieren que la nueva fórmula experimental puede promover efectos positivos en el crecimiento, desarrollo neurológico y conductual de los niños. En relación al crecimiento, entre los 12 y 18 meses de vida, los lactantes alimentados con fórmula experimental siguieron patrones de crecimiento similares a aquellos que recibieron lactancia materna exclusiva. Con respecto al desarrollo neurológico durante los primeros 4 meses de vida, no se hallaron diferencias entre ninguno de los grupos de estudio COGNIS. Sin embargo, los resultados obtenidos muestran que los lactantes alimentados al pecho tenían una mejor función visual a los 3 y 12 meses de vida, y curiosamente, no se encontraron diferencias en la proporción de respuesta ante el mínimo estímulo visual ($7\frac{1}{2}'$ de arco) entre los lactantes con BF y EF a los 12 meses. De hecho, entre los 3 y 12 meses, un mayor porcentaje de bebés del grupo experimental presentó respuesta a $7\frac{1}{2}'$ de arco, indicando un mejor desarrollo visual.

A los 4 años de edad, los niños del grupo EF mostraron puntuaciones más altas en el uso del lenguaje y la expresión oral espontánea que los niños del grupo SF, y el grupo BF no difirió de los grupos SF y EF. Además, los niños alimentados con SF se clasificaron con mayor frecuencia en "*necesita mejorar/retraso*" en el uso del lenguaje en comparación con los niños alimentados con EF, y presentaron con mayor frecuencia "*necesita mejorar/retraso*" en la puntuación total del PLON-R que los niños alimentados con leche materna. Finalmente, los niños del grupo SF presentaron un mayor riesgo de sufrir problemas de lenguaje, pero mediados por factores sociales.

En relación al desarrollo conductual, a los 2,5 años de edad, los niños alimentados con EF presentaron con menor frecuencia problemas afectivos en comparación con los niños del grupo SF, y también un menor riesgo de sufrir problemas afectivos que los niños con BF. Además, los niños alimentados con SF se clasificaron con mayor frecuencia como "*borderline*" en problemas internalizantes que los niños del grupo BF. Un análisis de regresión adicional destacó el efecto positivo del mayor nivel educativo materno sobre el desarrollo de problemas de comportamiento en sus hijos.

Conclusiones

CONCLUSIÓN 1: La lactancia materna se muestra como el *gold standard* para el óptimo desarrollo somático y del sistema nervioso central; sin embargo, la nueva fórmula experimental parece que se acerca a la composición y

funcionalidad de la lactancia materna en términos de neurodesarrollo, crecimiento, desarrollo conductual y función cognitiva.

CONCLUSIÓN 2: La nueva fórmula infantil enriquecida con nutrientes funcionales parece tener un efecto más parecido a la lactancia materna sobre el patrón de crecimiento desde los 12 hasta los 18 meses de vida.

CONCLUSIÓN 3: La maduración cerebral que muestran los lactantes alimentados con la fórmula experimental durante el primer año de vida, evaluada mediante la función visual a través de potenciales visuales corticales evocados a los 3 y 12 meses de edad, es más parecida a la que muestran los niños alimentados al pecho en comparación con aquellos que recibieron una fórmula estándar.

CONCLUSIÓN 4: A los 4 años de edad, se comprueba el efecto positivo a largo plazo de la nueva fórmula experimental sobre el desarrollo del lenguaje. Además, se demuestra que los factores socioeconómicos están involucrados en el desarrollo del lenguaje durante la infancia.

CONCLUSIÓN 5: Los niños alimentados con la fórmula infantil suplementada con AGPI-CL, componentes MFGM, sinbióticos, nucleótidos, oligosacáridos y ácido siálico presentan un desarrollo comportamental similar a los niños alimentados al pecho, y menos problemas conductuales que los niños alimentados con la fórmula estándar a los 2,5 años de edad.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La alimentación y el estilo de vida durante los primeros 24 meses de vida tienen un gran impacto en el desarrollo infantil, con efectos a largo plazo sobre la salud y el riesgo de desarrollar enfermedades no transmisibles¹.

La leche materna se considera el “*gold standard*” de la alimentación infantil debido a sus componentes bioactivos, entre los que destacan macronutrientes (carbohidratos, proteínas, lípidos, vitaminas), minerales, enzimas digestivas, hormonas y células inmunitarias como los oligosacáridos de la leche materna (HMOs), pro- y prebióticos^{2,3}. El aporte de energía es de 65-70 kcal/dL, y se compone de 0,9 g/dL de proteínas, 3,5 g/dL de lípidos y 6,7 g/dL de lactosa⁴. Los principales componentes bioactivos y sus funciones se especifican en la **Tabla 1**⁴⁻⁷.

La lactancia materna se asocia a múltiples beneficios para la salud a corto y largo plazo, tanto para el bebé, fomentando la reducción de trastornos e infecciones gastrointestinales y del tracto respiratorio, un mejor desarrollo neurológico⁸ y menor riesgo de padecer alergias, obesidad, diabetes, leucemia infantil y síndrome metabólico^{2,9-11}, como para la madre. Además proporciona nutrientes esenciales y compuestos bioactivos, que ayudan a establecer una microbiota óptima, una población bacteriana más beneficiosa que prevalecerá a lo largo de la vida¹². Por lo tanto, la Organización Mundial de la Salud (OMS), el

Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (ESPGHAN) y el Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría (AEP) recomiendan la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida, y en combinación con alimentación complementaria hasta los 2 años de edad¹³⁻¹⁶.

Tabla 1. Principales componentes bioactivos de la leche materna⁴⁻⁷

| Factores Bioactivos | Función |
|----------------------------|---|
| Células | |
| Macrófagos | Protección contra infecciones; activación células T |
| Células madre | Regeneración y reparación |
| Factores inmunes | |
| Inmunoglobulina | |
| IgA/sIgA | Inhibición de la unión de patógenos |
| IgG/sIgG | Antimicrobiano, activación fagocitosis (IgG1, IgG2, IgG3); antiinflamatorio, respuesta a alérgenos (IgG4) |
| IgM/sIgM | Aglutinación, activación del sistema complementario |
| Linfocitos B y T | Prevención colonización bacteriana; neutralización virus |
| Lactoferrina | Bacteriostático |
| Lactoperoxidasa | Factor de inhibición de protozoos |
| Lipasa | |
| Factor lipídico | Acción contra virus |
| Globotriaosilceramida | Capacidad de unir toxinas producidas por bacterias disminuyendo su poder agresor |
| Factor Bífido | Inhibición del crecimiento de enterobacterias → acidez bacteriostática |
| Lisozima | Lisis de enterobacterias |
| Ácido neuráminico | Bacteriostático → inhibición acceso viral |
| microRNAs | |
| Monolaurina | Inhibición del crecimiento de bacterias patógenas |
| Proteínas | |
| α-Lactalbúmina | Prebiótico; antimicrobiano inmunoestimulante; absorción mejorada de Hierro y Cinc |
| BSSL | Hidrólisis de triglicéridos; absorción de grasa |
| Osteopontina | Actividad inmunomoduladora; función cerebral; desarrollo intestinal |
| Haptocorrina | Absorción de vitamina B12; actividad antimicrobiana |
| α1- Antitripsina | Limita/ralentiza la digestión de proteínas |
| β-caseína | Actividad opioide; mejora de la absorción de calcio |
| k-caseína | Actividad antibacteriana actuando como análogo estructural |
| MFGM proteínas | Actividades antibacterianas y antivirales |

Tabla 1 (continuación). Principales componentes bioactivos de la leche materna⁴⁻⁷

| Factores Bioactivos | Función |
|--------------------------------|---|
| Citoquinas | |
| IL-1 β , IL-2 | Función inmune. |
| IL-4, IL-5 and IL-13 | Inducción de eosinófilos y producción de IgE. |
| IL-6 | Estimulación respuesta fase aguda respuesta, activación células B, pro-inflamatorio. |
| IL-7 | Aumento tamaño timo. |
| IL-8 | Reclutamiento de neutrófilos, pro-inflamatorio. |
| IL-10 | Represión inflamación de tipo Th1, inducción producción anticuerpos, facilitación tolerancia. |
| IFN γ | Pro-inflamatorio, estimula respuesta Th1. |
| TGF β | Antiinflamatorio, estimulación del fenotipo de células T. |
| TNF α | Estimula la activación inmunitaria inflamatoria. |
| Quimiocinas | |
| G-CSF | Factor trófico en los intestinos. |
| MIF | Factor inhibidor migración macrófagos: Previene movimiento de macrófagos, aumenta actividad antipatógena de macrófagos. |
| Inhibidores Citoquinas | |
| TNFR1 y II | Inhibición TNF α , antiinflamatorio |
| Factores de crecimiento | |
| EGF | Estimulación de la proliferación celular y maduración. |
| HB-EGF | Protege contra el daño de la hipoxia e isquemia. |
| VEGF | Promoción de la angiogénesis y reparación de tejidos. |
| NGF | Promoción del crecimiento y la maduración de las neuronas. |
| IGF | Estimulación crecimiento y el desarrollo. Aumento de glóbulos rojos y hemoglobina. |
| Eritropoyetina | Eritropoyesis, desarrollo intestinal. |
| Hormonas | |
| Calcitonina | Desarrollo de neuronas entéricas. |
| Somatostatina | Regulación del crecimiento epitelial gástrico. |
| Antimicrobiano | |
| Lactoferrina | Fase aguda de proteínas, quelatos de hierro, antibacteriana, antioxidante. |
| Lactaderina/MFG E8 | Antiviral, prevención inflamación al mejorar la fagocitosis de las células apoptóticas. |

Tabla 1 (continuación). Principales componentes bioactivos de la leche materna⁴⁻⁷

| Factores Bioactivos | Función |
|----------------------------------|--|
| Hormonas metabólicas | |
| Adiponectina | Reducción del IMC y peso infantil; antiinflamatorio. |
| Leptina | Regulación conversión energética y del IMC infantil, regulación apetito. |
| Grelina | Regulación de la conversión energética y del IMC. |
| Oligosacáridos y glicanos | |
| HMOs | Prebiótico, estimulante colonización y reduce colonización patógenos, disminuye inflamación |
| Gangliósidos | Desarrollo cerebral; antiinfecciosos. |
| Glucosaminoglicanos | Antiinfecciosos. |
| Nucleótidos | Metabolismo y funcionamiento celular. |
| Metabolitos | |
| Creatina | Beneficios neurológicos. |
| Carnitina | Función metabólica en diferentes procesos fisiológicos del neonato. |
| Poliaminas | Facilitación del metabolismo de los lípidos; inductores del sueño; crecimiento y desarrollo del intestino delgado. |
| Triglicéridos | Proporcionan energía; óptimo desarrollo cerebral y agudeza visual. |
| Colesterol | Metabolismo del ácido biliar, los esteroides y la vitamina D en el hígado; membranas celulares. |
| GPs y SMs | Metabolismo celular y desarrollo cerebral. |
| Mucinas | |
| MUC1 y MUC 4 | Bloquean la infección por virus y bacterias. |

Adaptado de Ballard y Morrow (2013)⁴.

BSSL: Lipasa biliar dependiente de la sal; EGF: Factor de crecimiento epitelial; G-CSF: Factor estimulador de colonias granulocito macrófago; GP: Glicoproteína; HB-EGF: Factor de crecimiento epitelial vinculado a heparina; HMOs: Oligosacáridos de la leche materna; IFN γ : Interferón gamma; Ig: Inmunoglobulina; IGF: Factor de crecimiento semejante a la insulina; IL: Interleuquina; IMC: Índice de masa corporal; MFG-E8: Factor de crecimiento epidérmico 8 del glóbulo graso de la leche; MIF: Factor inhibidor macrófagos; MUC: Mucina; NGF: Factor de crecimiento nervioso; RNA: Ácido ribonucleico; slg: Inmunoglobulina secretora; SM: Esfingomielina; TGF β : Factor de crecimiento transformante β ; Th1: Linfocitos T helper 1; TNFRI y II: Receptor para Factor necrosis tumoral tipo I y II; TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa; VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular.

A pesar de sus múltiples beneficios para la salud, la lactancia materna presenta una baja incidencia a nivel mundial sin embargo, y el uso de fórmulas infantiles para la alimentación de los lactantes está ampliamente extendido en los países desarrollados¹⁷. Desde hace décadas el objetivo fundamental de la industria especializada en alimentación infantil es mejorar la composición nutricional de las fórmulas infantiles acercándolas a la de la leche materna; los avances tecnológicos han permitido que se hayan incorporado nuevos ingredientes bioactivos a las fórmulas infantiles con el objetivo de obtener efectos similares a la leche materna sobre el crecimiento y desarrollo infantil¹ (Figura 1).

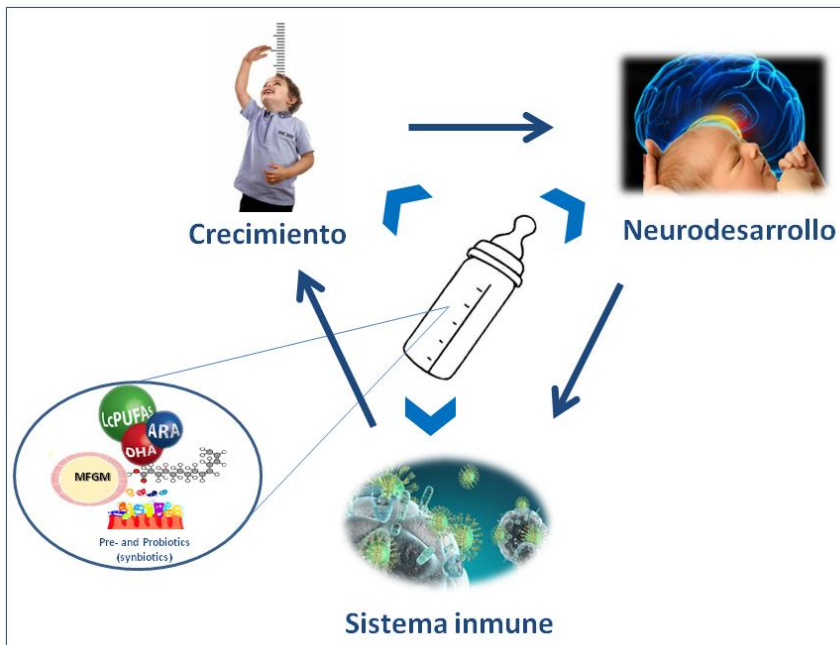


Figura 1. Beneficios fórmula infantil enriquecida con nutrientes funcionales

1. NUTRICIÓN Y CRECIMIENTO

Los primeros 1000 días de vida, desde la etapa de la concepción hasta los dos años de edad, se considera uno de los períodos de la vida más importante para el crecimiento y desarrollo infantil, representando un momento óptimo para la prevención de las enfermedades conocidas como no transmisibles (diabetes, enfermedades cardiovasculares y pulmonares, alergias y osteoporosis entre otras). Las interacciones que se producen entre factores genéticos, epigenéticos, regulación hormonal y nutrición, son claves para determinar el estado de salud de un individuo. Por tanto, este período representa un ventana crítica para modificar alguno de dichos factores y prevenir la aparición de ciertas enfermedades tanto en la infancia como en la vida adulta¹⁸.

Con el objetivo de establecer unos patrones de crecimiento óptimos, la OMS ha desarrollado unas gráficas de referencia de longitud y peso según el sexo y la edad para determinar el grado en que se satisfacen las necesidades fisiológicas de crecimiento y desarrollo durante la infancia. Durante los 2 primeros años de la vida, se produce el crecimiento físico más rápido. De hecho, en el período comprendido entre los 0 y 6 meses de edad, el peso del lactante aumenta aproximadamente 4,5 kg en los niños y 4,0 kg en las niñas; y la longitud se incrementa una media de 17 cm en los niños y 16,5 cm en las niñas. Entre los 6 y 12 meses de vida, el crecimiento es más lento, y tanto niños como niñas incrementan su peso en 1,6 kg y su longitud en 8 cm de media. Entre los meses

12 y 18 el aumento de peso en niños y niñas es de 1,2 kg y la longitud de 6,5 cm. Finalmente, entre los 18 y 24 meses, el peso aumenta un promedio de 1,1 kg y la longitud 5,5 cm. De manera general, a los 2 años de edad los niños pesan una media de 12 kg y miden 88 cm, y las niñas 11,2 kg y miden 86 cm (**Figura 2**)¹⁹.

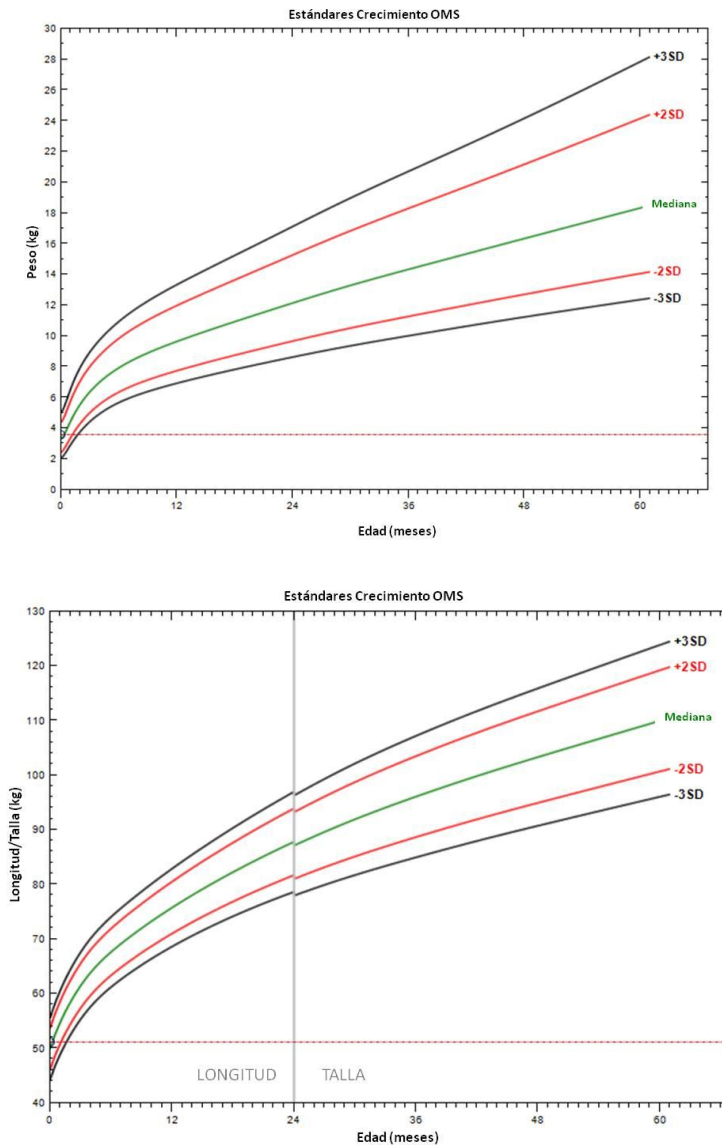


Figura 2. Gráficas de referencia de longitud y peso de la OMS¹⁹

Numerosos estudios han mostrado diferencias en el patrón de crecimiento de niños alimentados mediante fórmulas infantiles en comparación con los que reciben lactancia materna, de manera que los primeros crecen más rápidamente durante el primer año de vida^{20,21} y presentan con mayor frecuencia obesidad en la infancia y etapas posteriores²²⁻²⁵. Oddy *et al.* analizaron los patrones de crecimiento y composición corporal hasta los 20 años en 4 cohortes, *Raine*, *European Childhood Obesity Program (CHOP)*, *Norwegian Human Milk Study* y *Prevention of Celiac Disease*, encontrando asociación entre una menor duración de lactancia materna exclusiva (< de 3 meses) y el crecimiento más rápido en la primera infancia, y correlacionando de forma positiva con la composición corporal a los 20 años²⁶.

Por otra parte, la velocidad de ganancia de peso y del índice de masa corporal (IMC) durante los primeros 6 meses de vida se relaciona además con un incremento de la masa grasa corporal y abdominal y un mayor perímetro de cintura en etapas posteriores²⁷. En concreto, los niños con alto o bajo peso al nacimiento, seguidos de un crecimiento infantil acelerado, tienden a tener un IMC más alto durante la infancia²⁸. En este sentido, revisiones sistemáticas han evidenciado que la rápida ganancia de peso en el lactante también se asocia a un mayor riesgo de obesidad en la infancia, adolescencia y la etapa adulta²⁹⁻³⁴.

La deficiencia o el exceso de ciertos nutrientes durante los primeros meses de vida determinarían un patrón de crecimiento inadecuado³⁵. Se sabe

que una ingesta elevada de proteínas durante la etapa postnatal se asocia con un aumento de peso más rápido durante la infancia. Uno de los estudios más importantes al respecto es el estudio CHOP. Los lactantes participantes fueron alimentados durante los primeros 12 meses de vida con una fórmula con bajo contenido en proteínas (inicio 1,77 g/100 kcal y continuación 2,2 g/100 kcal), o una fórmula con cantidades superiores de proteínas (inicio 2,9 g/100 kcal y continuación 4,4g/100 kcal). El grupo que recibió la fórmula con cantidades superiores de proteínas presentó una mayor ganancia de peso e IMC a los 12 y 24 meses, en comparación con los grupos de leche materna y cantidades bajas de proteína²⁰. Los primeros resultados de este estudio evidenciaron los beneficios a largo plazo de unas tasas de crecimiento más lentas en bebés alimentados con leche materna, por lo que se llevó a cabo la actualización de las tablas de crecimiento de la OMS del Reino Unido a través del Departamento de Salud³⁶. La introducción de las nuevas tablas, que reflejan las tasas de crecimiento más lentas de los bebés amamantados como estándar de referencia, han conseguido que recomendaciones del contenido de proteínas en las fórmulas infantiles se adapten y se acerquen a la composición testada en el proyecto CHOP^{37,38}.

Por otro lado, Timby *et al.* también observaron un patrón de crecimiento óptimo en el grupo de lactantes que tomaron una fórmula infantil suplementada con una fracción de la membrana del glóbulo graso de la leche (MFGM), y sin diferencias con los bebés alimentados al pecho³⁹. Simultáneamente, Billeaud *et*

al. en un estudio multicéntrico, analizaron la seguridad de las fórmulas infantiles suplementadas con las fracciones proteica y lipídica del MFGM. Participaron 119 recién nacidos sanos a término con ≤ 14 días de edad. Se observaron buenas tasas de tolerancia de la fórmula y un aumento adecuado de peso en ambos grupos experimentales, aunque la fracción proteica del MFGM se asoció a una mayor incidencia de eczema⁴⁰.

Finalmente, no hay duda sobre la importancia de los pre- y probióticos en el establecimiento y desarrollo óptimo de la microbiota intestinal, ya que parecen estar relacionados con el crecimiento normal y la funcionalidad del sistema inmunológico durante la infancia y la vida adulta⁴¹. En este sentido, las fórmulas infantiles suplementadas con pre- y probióticos mejoran los marcadores de salud intestinal y promueven el crecimiento infantil normal⁴².

2. DESARROLLO NEUROCOGNITIVO

2.1. Etapas del desarrollo del sistema nervioso central

El desarrollo del sistema nervioso central (SNC) se inicia en la etapa fetal poco después de la concepción, alcanza su máxima velocidad en el 3^{er} trimestre de la gestación (semanas 32 a la 40) y continúa tras el nacimiento a lo largo de los primeros años de vida⁴³. Comprende, entre otros, procesos como la proliferación neuronal, la migración neuronal, la mielinización y la formación de sinapsis (**Figura 3**).

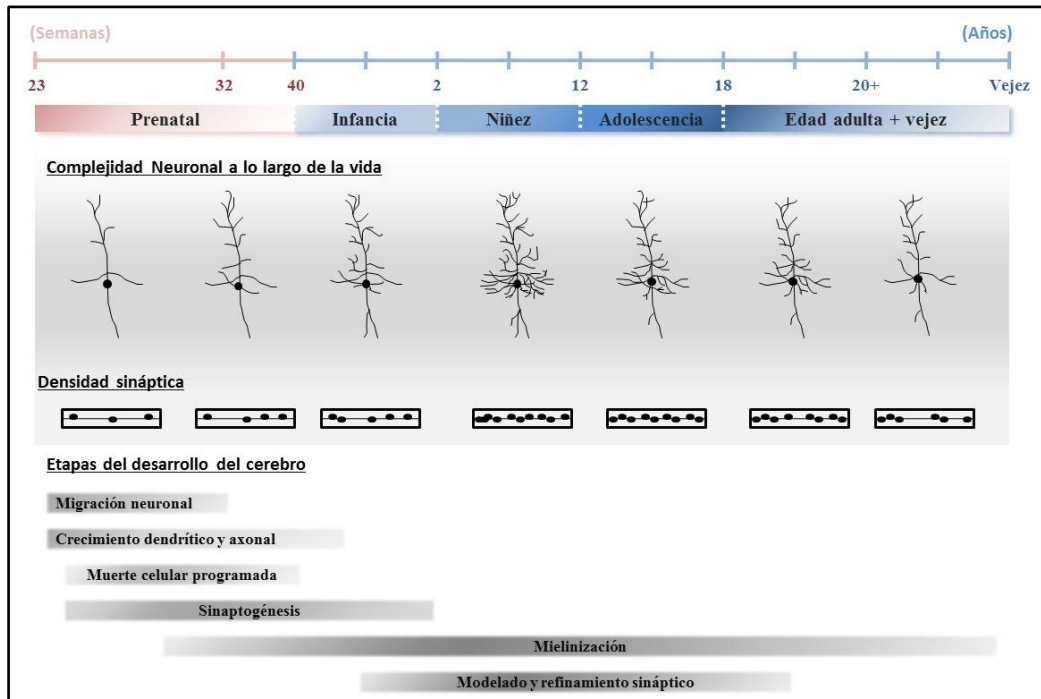


Figura 3. Perfil temporal de la secuencia de neurodesarrollo a lo largo de la vida (adaptado de Borre et al., 2014)⁴⁴.

Después del nacimiento se produce un incremento excesivo del número de conexiones en todo el cerebro. De hecho, al cumplir el primer año de vida, el cerebro de un niño tiene casi el doble de sinapsis si se compara con el de un adulto⁴⁵, aunque esta sobreabundancia de conexiones va desapareciendo a lo largo de la infancia mediante el proceso de "poda sináptica". El SNC tiene la capacidad de madurar y cambiar estructural y funcionalmente mediante procesos de neuroplasticidad, el cual, durante los períodos críticos del desarrollo cerebral, se intensifica permitiendo la construcción y consolidación de sinapsis, donde las experiencias determinarán si una conexión particular desaparecerá o se estabilizará como parte de una red permanente⁴³.

La mielinización es esencial para la función normal del cerebro. El establecimiento de la capa de mielina alrededor de los axones neuronales permite la transferencia de información rápida y sincronizada necesaria para el movimiento coordinado, la toma de decisiones y otras funciones cognitivas, conductuales y emotivas de orden superior⁴⁶. La tasa de maduración de la sustancia blanca en la corteza en desarrollo refleja el aumento de la mielinización de los axones. A partir del nacimiento, la mielinización comienza en la base del cerebro con las protuberancias y los pedúnculos cerebelosos y luego progresa a la radiación óptica posterior y al esplenio del cuerpo calloso (1-3 meses). Posteriormente, continúa avanzando hacia la extremidad anterior de la cápsula interna y el genu del cuerpo calloso alrededor de los 6 meses de edad (**Figura 4**). Finalmente, entre los 8 y 12 meses de edad, los lóbulos frontales, parietales y occipitales comienzan a mielinizarse. Dada esta progresión en distintas áreas del cerebro, se puede especular que aquellos bebés cuyo desarrollo cerebral es más avanzado que otros, en términos del grado de mielinización, pueden alcanzar ciertas habilidades cognitivas a edades más tempranas⁴⁷.

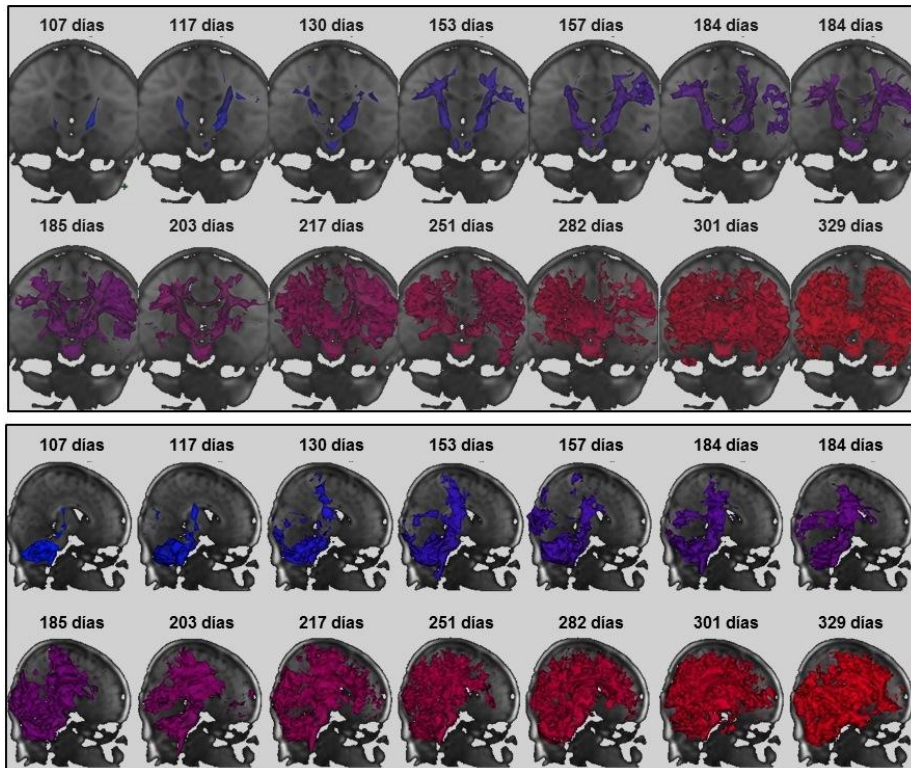


Figura 4. Trayectorias de maduración de la sustancia blanca en el genu, el cuerpo y el esplenio del cuerpo calloso (adaptado de Deoni SCL, et al., 2011)⁴⁶.

Por otro lado, cuando hablamos de neurodesarrollo, nos referimos al proceso mediante el cual se adquieren habilidades madurativas. Esta adquisición corresponde con la maduración de estructuras nerviosas que, como consecuencia y en función de la experiencia, permitirán al niño obtener la capacidad de procesamiento, generando una óptima función cognitiva y un correcto aprendizaje⁴⁸. Las primeras partes del cerebro en madurar son aquellas involucradas con las habilidades motoras y visuales, posteriormente las regiones del aprendizaje y la memoria, y finalmente las regiones involucradas en el control cognitivo (corteza pre-frontal) y social (corteza latero-temporal)⁴⁹. En

base a esto, es importante evaluar el desarrollo cerebral dentro de un marco temporal determinado, abordando los diferentes hitos de desarrollo del niño.

Los recién nacidos están dotados de muchas capacidades desde el mismo momento de su nacimiento. Poseen el sentido de la vista, del oído y del gusto, son sensibles al dolor, al tacto y a los cambios posturales⁵⁰. Además, tienen una considerable variedad de reflejos primitivos, como el reflejo de succión, de Babinski, de Darwin y de Moro, que brindan información sobre el desarrollo del sistema nervioso y son necesarios para la supervivencia⁵¹. La conducta del bebé está controlada por las estructuras ubicadas en el tallo cerebral, el cual se encarga de las funciones básicas de la respiración y de la circulación, así como de los reflejos primitivos. Una vez que ha madurado la función cortical, la corteza se hace cargo del control y comienza a inhibir los centros del tallo cerebral inferior⁵².

El *desarrollo motor* implica la adquisición progresiva de habilidades que permiten mantener un adecuado control postural, desplazamiento y destreza manual⁵³. La motricidad gruesa se produce en sentido céfalo-caudal (desde la cabeza hasta las extremidades inferiores), y hace referencia a los cambios de posición y la capacidad de control para mantener el equilibrio (sentarse sin apoyo, gatear, caminar, subir escaleras, etc.)⁵⁴. La OMS ha establecido una serie de hitos de tal forma que a la edad de 3 a 4 meses, el bebé puede sentarse con ayuda de alguien y entre los 7 y 8 meses lo hace sin ayuda. A las 49 semanas

como promedio, el niño es capaz de gatear sobre manos y pies. Caminar solo se logra aproximadamente a los 13 meses, y a los 18 es capaz de subir y bajar escaleras sin ayuda. A los 2 años de vida puede correr, así como caminar hacia atrás⁵⁵. Sin embargo, el desarrollo de la motricidad fina se produce en sentido próximo-distal (desde la parte central del cuerpo hacia la periferia), y está relacionado con el uso de las partes individuales del cuerpo, como las manos. Requiere coordinación visomotora para poder manipular objetos⁵⁴. El desarrollo psicomotor precede al desarrollo cognitivo y se puede considerar un marcador precoz de la cognición que se alcanzará al final del desarrollo.

El *desarrollo sensorial* constituye la base del desarrollo psicomotor, ya que los procesos sensoriales son los que permiten la relación con el entorno⁵⁶. A través de los receptores sensoriales (visuales, auditivos o táctiles) se interpreta la información mediante la percepción, lo que permite dar una respuesta (llanto, sonrisa, expresión de emociones) y relacionarnos con el mundo exterior e interior⁵⁷. Si estas experiencias no se producen, el desarrollo se verá afectado en todas las áreas (motora, emocional, cognitiva y social). El recién nacido es capaz de oír desde su nacimiento y es sensible tanto a la localización del sonido como a su frecuencia⁵⁸. Distintos autores han comprobado que los recién nacidos pueden reconocer la voz de su madre a la edad de 3 días⁵⁹. En relación al gusto, pueden distinguir entre los sabores salado y dulce⁶⁰. Además son sensibles a algunas sustancias olorosas, y a los 6 días, puede reaccionar frente al olor de su

madre⁶¹. La sensibilidad ante el dolor parece que se encuentra presente ya desde el primer día después del nacimiento⁵⁷.

La *capacidad visual* se desarrolla de forma progresiva desde el nacimiento, y la interpretación de imágenes se procesa en la región occipital del cerebro. Las fibras del nervio óptico finalizan su mielinización en la décima semana después del nacimiento, y la densidad sináptica de la corteza visual aumenta rápidamente hasta los 4 meses de edad⁶². En los primeros años de vida, la retina continúa desarrollándose y madurando, las vías ópticas están parcialmente mielinizadas y la corteza visual es básica⁶³. Durante el proceso de maduración visual se producen cambios anatómicos, como el aumento de la densidad del cono central y el alargamiento de los segmentos de los fotorreceptores, que se desarrollan lentamente hasta los 7 años⁶², permitiendo una mejora progresiva en la visión y el desarrollo⁶⁴. En lactantes y niños pequeños la medición de la maduración de la retina y la estimación de agudeza visual se puede realizar mediante diferentes técnicas; una de ellas es el estudio de los potenciales corticales visuales evocados (cVEPs). Estos potenciales son el resultado de la respuesta cortical que se obtiene tras recibir un estímulo visual luminoso en la retina, y en la infancia reflejan la integridad y la madurez del sistema visual e indirectamente el desarrollo cerebral⁶⁵. Durante los primeros años de vida se producen grandes cambios en la maduración de los cVEPs. Su

forma y complejidad cambian en los primeros 6 meses, y generalmente, la visión se presenta aproximadamente a los 9 meses de vida⁶⁵.

Alrededor de los 8 a 12 meses de edad surge un nuevo proceso en el niño, *la memoria*, y se caracteriza por la capacidad de recuperar acontecimientos ocurridos en el pasado, poder tener presente en un mismo momento tanto la percepción actual como la información recuperada y ser capaz de comparar ambas informaciones a fin de comprender su relación recíproca⁶⁶.

En cuanto a la producción del *lenguaje verbal*, ésta se inicia de manera gradual, especialmente entre los 2 y 3 años de vida, a pesar de que desde el primer año ya se producen algunas palabras y existe algún nivel de comprensión verbal. La estimulación ambiental es decisiva para el desarrollo adecuado del lenguaje, pero la adquisición del mismo depende del proceso de maduración cerebral. Entre los principales componentes neurofisiológicos del lenguaje destacan: a) El sentido de la audición que permite escuchar lo que se nos dice; b) Cerebro y corteza cerebral que permiten decodificar lo oído y mandar órdenes a los órganos fonatorios para producir el lenguaje; c) Órganos fonatorios que permiten la producción sonora del lenguaje (el habla). Durante el desarrollo del lenguaje se distinguen 2 etapas, la etapa “pre-lingüística” (nacimiento – 18-24 meses) y la etapa “lingüística”⁶⁷.

La etapa pre-verbal del niño se extiende desde el nacimiento hasta los 18-24 meses. Así durante el primer mes de vida, el recién nacido estaría en un estado pre-verbal y de desarrollo de los propios esquemas sensoriomotores. Aprende operaciones básicas para comunicarse con el mundo exterior. Desde los 6 hasta los 8 meses se presenta la etapa del balbuceo y entre los 8 y 10 meses aparece la comprensión de palabras⁶⁷. Se ha considerado que las estructuras subcorticales participan en esta etapa de balbuceo⁶⁸, mientras que la maduración de las vías auditivas corticales se ha relacionado con la repetición de sonidos que aparece entre los 4 y los 7 meses⁶⁹. Después del primer año de vida el niño comienza a producir sonidos de manera secuencial. En este período se inicia la verdadera etapa verbal. El comienzo de los aprendizajes articulatorios se asocia con la maduración de las áreas corticales anteriores. Entre los 12 y los 24 meses se producen las primeras palabras, que generalmente se refieren a nombres de objetos. La estructura de frase comienza a observarse entre los 18 y los 36 meses. A partir de este momento el lenguaje del niño se desarrolla rápidamente y en poco tiempo se convierte en la herramienta de comunicación más eficiente. Es importante notar que la representación emocional de los sonidos se asocia con la maduración del hemisferio derecho, que parece tener una maduración más temprana que el hemisferio izquierdo, que es realmente el que se relaciona con el lenguaje⁷⁰.

El mayor número de interconexiones neuronales aparece entre los 2 y 12 años de edad, etapa en la que se inicia el lenguaje y se adquiere fonología, léxico y gramática. Durante este período se reduce el número de sinapsis y se incrementa la complejidad de las arborizaciones dendríticas⁷¹. Para el procesamiento del habla, el cerebro necesita muchos recursos neuronales, que incluyen el lóbulo temporal, el límite parieto-temporal, la corteza frontal inferior y la corteza pre-motora, que se dividen en una ruta ventral y una dorsal de procesamiento del lenguaje⁷².

En cuanto al *desarrollo social*, los recién nacidos son capaces de mirar y fijar la mirada. A los 3 meses, los niños logran la sonrisa social y a los 6 ya tienen risa social: miran a los ojos, sonríen y se ríen espontáneamente en presencia de personas. A los 9 meses imitan, dicen adiós con la mano, entienden el "no" y presentan ansiedad o angustia ante los extraños. Poco tiempo después, a los 12 meses, señalan, fijan la mirada en una persona, estiran el brazo y señalan lo que quieren, responden a su nombre y demuestran afecto. Llegados los 15 meses responden cuando los llaman por su nombre. A los 18 meses traen objetos para mostrarlos y señalan partes de su cuerpo. A los 24 meses disminuye la ansiedad ante los extraños y aumenta el interés por otros niños. Tienen imaginación y desarrollan el juego simbólico⁷³.

La evaluación neuropsicológica durante la infancia y la niñez se implementa con frecuencia como resultado en la investigación nutricional

debido al vínculo constante entre algunos nutrientes con el desarrollo del cerebro y el funcionamiento neurocognitivo^{49,74-76}. Sin embargo, estas habilidades no son fáciles de medir incluso utilizando pruebas validadas, y es importante seleccionar las pruebas más adecuadas o los procedimientos adaptados a la etapa de desarrollo del cerebro para poder obtener resultados significativos.

El curso prolongado del desarrollo del cerebro continúa al menos hasta la edad adulta temprana, y es paralelo a los cambios en el desarrollo de la función motora, cognitiva y conductual. Deben ocurrir problemas previos de neuromaduración antes de que los trastornos del desarrollo neurológico se manifiesten clínicamente, y esto conlleva tiempo. En este sentido, la diferencia en la edad de inicio de la sintomatología de los trastornos neuropsiquiátricos sugiere una diferencia en el momento del inicio del desarrollo neurológico atípico⁷⁷. La identificación de niños con alto riesgo de trastornos del desarrollo, como parálisis cerebral, discapacidad intelectual y trastorno del espectro autista (TEA), durante la infancia está mejorando; en particular, en bebés que pasan el comienzo de la vida extrauterina en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Sin embargo, es bastante menos conocido la predicción de trastornos del desarrollo en la población general donde, *a priori*, el riesgo de estos trastornos es bajo; no obstante, es en esta población donde se originan la mayoría de los niños con algún trastorno del desarrollo⁷⁸. Debido a esto, la evaluación del desarrollo neurológico es muy limitada y es complicado obtener

diferencias significativas en recién nacidos a término sanos, con las pruebas y procedimientos neuropsicológicos disponibles. El estudio de los *General Movements (GM's)* en las primeras etapas de la vida se ha establecido como predictivo del desarrollo motor y cognitivo en los recién nacidos a término⁷⁹. No obstante, la precisión para detectar diferencias estadísticas en bebés sanos no es muy alta, por lo que se ha propuesto completar los exámenes de los bebés con más pruebas o procedimientos neurofisiológicos para aumentar la posibilidad de detectar tales diferencias. Un ejemplo son los cVEPs, donde las latencias están estrechamente relacionadas con el proceso de mielinización neuronal que ocurre durante los primeros 2 años de vida postnatal y han demostrado una mayor precisión⁸⁰⁻⁸²; sin embargo, esta técnica requiere instrumentación específica y experiencia no disponible para todos los estudios.

2.2. Nutrición y desarrollo cognitivo

La nutrición durante el periodo postnatal es esencial para el desarrollo del cerebro⁸³. Durante esta etapa, la intensidad del crecimiento cerebral es particularmente vulnerable a situaciones nutricionales adversas, tanto la deficiencia como el exceso de ciertos nutrientes. Varios estudios han reportado que una nutrición inadecuada durante los primeros años de vida puede afectar al crecimiento cerebral y a los procesos de desarrollo implicados, como la

proliferación celular, la sinaptogénesis, la mielinización y la protección contra el estrés oxidativo⁸⁴⁻⁸⁸.

El desarrollo del sistema cognitivo está ligado al desarrollo psicomotor del niño y es el resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales (Figura 5)⁴⁸.

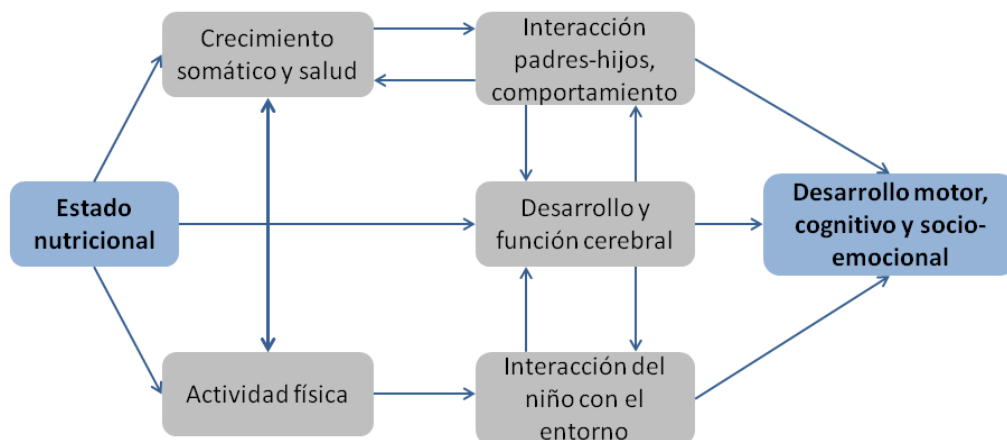


Figura 5. Relación entre factores nutricionales, motores y ambientales en el desarrollo cognitivo del niño (Adaptado de Prado EL, 2014)⁴⁸.

Diversos estudios han demostrado que el tipo de alimentación durante los primeros meses de vida está asociado al desarrollo intelectual en etapas posteriores; la lactancia materna se relaciona con un mayor desarrollo intelectual y psicomotor del niño, independientemente de los factores socioeconómicos. Los niños alimentados con leche materna, presentan puntuaciones superiores en los test de inteligencia, tal y como demuestra uno de los meta-análisis más representativos que se han realizado⁸⁹. Además, se han encontrado niveles más altos de comunicación e interacción social a los 6 y 12

meses de edad en los bebés que recibieron lactancia materna exclusiva durante 4 meses⁹⁰. En varios estudios se ha observado que una mayor duración de la lactancia materna se relacionó positivamente con el desarrollo del lenguaje durante los primeros 18 meses de vida^{91,92} y a los 5 años de edad⁹³. Además, el efecto beneficioso de la lactancia materna en el desarrollo cognitivo se mantiene como mínimo hasta los 8-9 años^{89,94}.

Durante años se ha investigado cuáles de los nutrientes presentes en la leche materna son importantes para el desarrollo cerebral, y algunos de ellos es posible adicionarlos en fórmulas infantiles para mejorar el desarrollo cognitivo en las primeras etapas de la vida. Algunos de los nutrientes cuya influencia en el desarrollo cognitivo está mejor estudiada son^{84,95}:

- **Energía y proteínas:** La desnutrición proteico energética se asocia a alteraciones en distintas estructuras del SNC, como por ejemplo la ramificación neuronal y la densidad sináptica, así como a trastornos en el aprendizaje y en la conducta⁹⁶. Estudios llevados a cabo en países desarrollados han demostrado que la administración de suplementos con aporte proteico y de micronutrientes en mujeres embarazadas o en niños hasta los primeros 24 meses de vida previenen los déficits cognitivos⁹⁷.

- **Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL):** Los ácidos grasos son ácidos monocarboxílicos de cadena larga, generalmente contienen un número par de átomos de carbono, y dobles enlaces, denominándose

poliinsaturados. En nuestro organismo existen dos ácidos grasos poliinsaturados que éste no puede sintetizar, el ácido linoleico (LA), de la familia n-6 (ácidos grasos omega-6), y el ácido α -linolénico (ALA), de la familia n-3 (ácidos grasos omega-3), que deben obtenerse de la dieta y se consideran ácidos grasos indispensables. Dentro del organismo, éstos se pueden dar lugar a AGPI-CL, como el ácido araquidónico (ARA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). El ARA, principal producto de la familia n-6, se sintetiza a partir del LA a través de una secuencia alterna de desaturaciones y elongaciones. Esta misma vía metabólica da lugar al DHA, principal producto de la familia n-3, a partir de ALA^{98,99} (**Figura 6**).

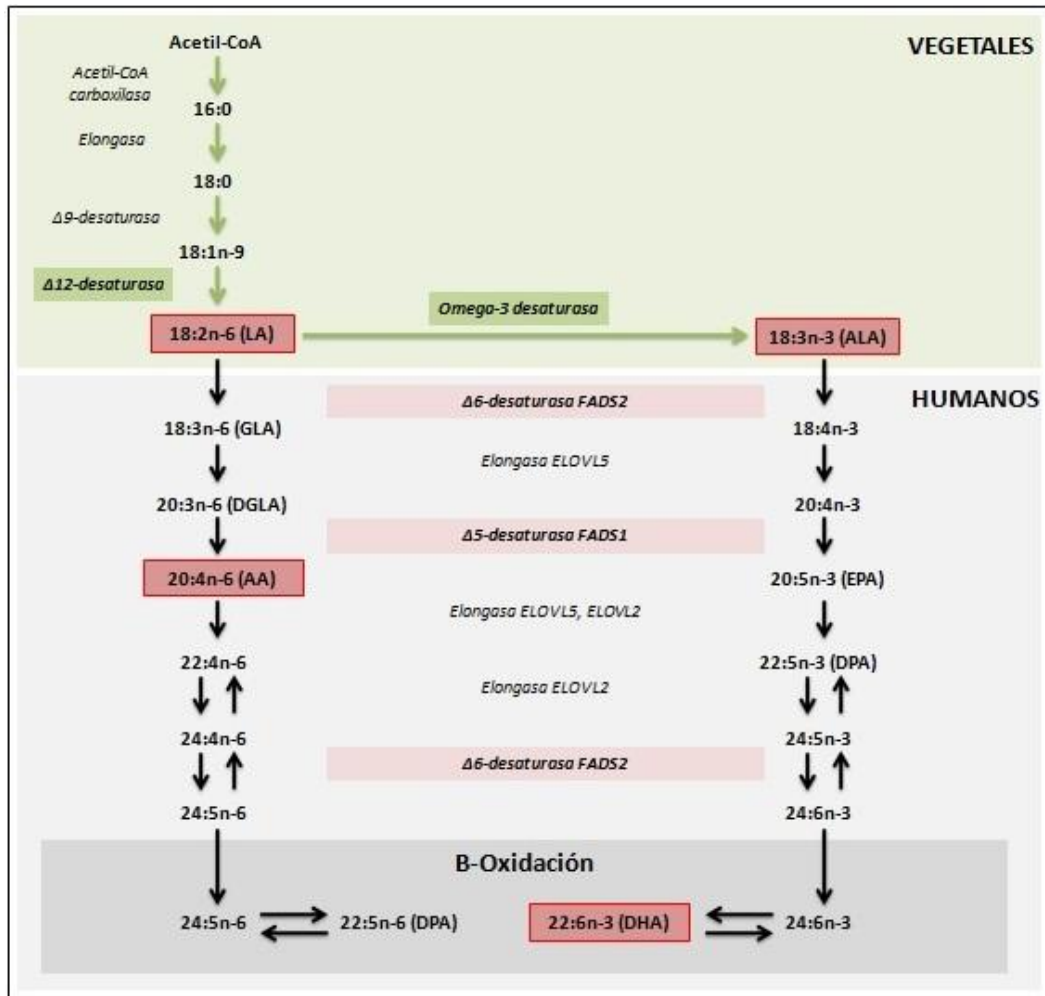


Figura 6. Vía metabólica de los ácidos grasos insaturados^{98,99}.

LA: Ácido linoleico; ALA: Ácido α -linolénico; GLA: Ácido gamma-linolénico; DGLA: Ácido dihomo-gamma-linolénico; AA: Ácido araquidónico; DPA: Ácido docosapentaenoico; EPA: Ácido eicosapentaenoico; DHA: Ácido docosahexaenoico; FADS: Desaturasa de ácidos grasos; ELOVL: Elongasa de ácidos grasos.

El ARA y DHA son componentes de las membranas celulares, se acumulan especialmente en el cerebro de forma importante en la última mitad de la gestación y los dos primeros años de vida. El DHA es el ácido graso predominante en los fosfolípidos de las membranas neuronales de la corteza

cerebral y desempeña un papel destacado en el correcto funcionamiento de la membrana neuronal, aumentando su fluidez y plasticidad¹⁰⁰.

Diversos estudios apoyan los efectos de la suplementación de fórmulas infantiles con AGPI-CL en la maduración cognitiva durante los primeros años de vida^{101,102}. En un estudio en el que se analizó la función cognitiva en lactantes que habían recibido una fórmula suplementada con distintas cantidades de DHA (0,32%, 0,64% o 0,96%) y un 0,64% de ARA vs. una fórmula control entre los 18 meses y los 6 años de edad, se encontró que los niños que habían recibido fórmula suplementada presentaron mejores resultados en algunas pruebas de aprendizaje entre los 3 y 5 años, así como en las pruebas de Vocabulario de Peabody y en el test de inteligencia de Weschler a los 5 y 6 años de edad, respectivamente¹⁰³. En otro estudio en el que se comparaba el efecto de la ingesta durante 4 meses de una fórmula infantil suplementada con AGPI-CL, respecto a otra no suplementada, se observó que los niños que recibieron AGPI-CL tenían una mayor velocidad de procesamiento de la información a los 6 años de edad¹⁰⁴.

Beyerlein *et al.* encontraron a los 3 meses de vida un efecto beneficioso de las fórmulas infantiles suplementadas con AGPI-CL en el desarrollo neurológico de lactantes nacidos a término; sin embargo, no hallaron asociación con mejores puntuaciones en la Escala de Bayley para el Desarrollo Infantil versión III (BSID III) a los 18 meses de edad¹⁰⁵.

No obstante, existe controversia, ya que en algunos estudios no se ha podido observar este efecto y no se ha demostrado una clara asociación entre la ingesta de AGPI-CL durante los primeros meses de vida y el desarrollo neurológico^{101,105-110}.

- **Componentes de la membrana del glóbulo graso de la leche (MFGM):**

Con el aumento de la importancia biológica de los componentes bioactivos, se ha comenzado a enriquecer las fórmulas infantiles con distintas fracciones de MFGM⁴⁰. Se trata de un sistema complejo compuesto por proteínas (que representa solo el 1-4% del contenido total de proteínas de la leche), enzimas y lípidos y contiene diferentes componentes bioactivos como fosfatidilcolina, esfingomielina, colesterol, cerebrósidos, gangliósidos, proteínas, polipéptidos glicosilados, filamentos y mucinas entre otros¹¹¹ (**Figura 7**). La suplementación con MFGM ha demostrado efectos positivos sobre la salud¹¹², el desarrollo cerebral y de las funciones inmunitarias^{39,113,114}, y la protección del tracto gastrointestinal neonatal^{5,115,116}, además de modular la composición de la microbiota intestinal^{115,116}.

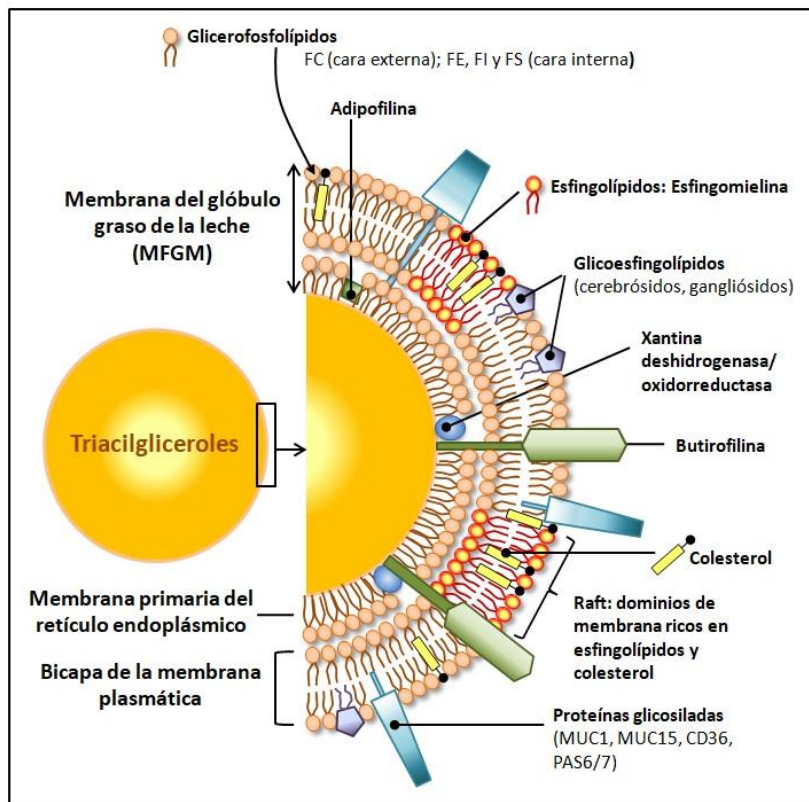


Figura 7. Estructura de la membrana del glóbulo graso (MFGM) (Adaptado de López C. et al.)¹¹¹. FC: Fosfatidilcolina; FE: Fosfatidiletanolamina; FI: Fosfatidilinositol; FS: Fosfatidilserina; MUC: Mucina; PAS6/7: Lactaderina.

Distintos estudios han resaltado la importancia de esta fracción de la leche materna en las fórmulas infantiles. Con respecto al cociente intelectual (CI), este se encontró más alto que en los lactantes alimentados con una fórmula infantil sin suplementar. Además mostraron un aumento de los niveles séricos de gangliósidos, similar al de los lactantes alimentados con leche materna¹¹⁷. Timby *et al.*, encontraron que a los 12 meses de vida, el grupo de fórmula experimental obtuvo puntuaciones más altas en el área cognitiva de la BSID III en comparación con el grupo alimentado con fórmula estándar. No se encontraron diferencias en comparación con el grupo de lactancia materna³⁹.

- **Gangliósidos:** Son lípidos complejos con una parte lipídica y una parte oligosacárida, que contienen al menos una unidad de ácido siálico. Junto a los fosfolípidos, los gangliósidos forman parte de las membranas celulares. Están implicados en procesos tales como la adhesión celular y el reconocimiento entre células, por lo que son claves en la diferenciación y proliferación celular, apoptosis, modulación de los canales iónicos, y liberación de neurotransmisores¹¹⁸. En la etapa perinatal, son importantes para el desarrollo de la inmunidad intestinal y la prevención de infecciones gastrointestinales, así como para un óptimo desarrollo del sistema nervioso central¹¹⁸. Además, la alteración de la expresión de los gangliósidos determina trastornos neuronales, incluidos el daño y la degeneración de los axones¹¹⁹.

El **ácido siálico** (SIA) es un componente de los gangliósidos, además de estar presente en glicoproteínas y oligosacáridos. El cerebro humano tiene una alta concentración de SIA, por lo que el SIA parece ser un componente de la leche materna importante para una función neuronal óptima¹²⁰. Estudios con animales han demostrado que una dieta rica en SIA aumenta los niveles de esta sustancia en el cerebro y la expresión de genes relacionados con el proceso de aprendizaje¹²¹.

- **Nucleótidos:** Son considerados nutrientes condicionalmente esenciales durante los primeros años de vida y desempeñan funciones clave en diversos procesos celulares, como alteración de actividades enzimáticas y mediadores

metabólicos, ya que participan en la transferencia de energía, síntesis de ácidos nucleicos (ADN y ARN) y síntesis de carbohidratos, lípidos y proteínas^{122,123}. Además, se sabe que los nucleótidos son beneficiosos para el desarrollo, maduración y reparación del tracto gastrointestinal, así como el desarrollo de la microbiota y la actividad inmunitaria¹²².

- **Pre- y Probióticos:** La combinación sinérgica de pre- y probióticos se denomina sinbióticos. Los prebióticos son compuestos no digeribles por las enzimas digestivas presentes en el tracto gastrointestinal humano, que favorecen la proliferación selectiva de ciertas especies bacterianas, especialmente del género *Bifidobacterium*¹²⁴. Algunos de los compuestos prebióticos más utilizados son los fructooligosacáridos (FOS), galactooligosacáridos (GOS) e inulina, presentes en la leche materna. Los HMOs se encuentran en una concentración de hasta 12-14 g/L, constituyendo una de las principales fracciones sólidas de este alimento. Esta fracción es en parte responsable de que en los lactantes alimentados al pecho predomine en su microbiota el género *Bifidobacterium*^{125,126}. La adición de prebióticos a las fórmulas infantiles tiene por objeto la modulación de la microbiota intestinal hacia un predominio de las bifidobacterias, que se ha postulado como mecanismo protector frente a infecciones gastrointestinales y alergias frecuentes en el lactante¹²⁷. Desde hace varios años, los probióticos se añaden a las fórmulas infantiles con el objetivo de lograr una microbiota en el lactante en

el que predominen las bifidobacterias, de forma similar a lo que sucede con la microbiota del lactante alimentado con leche materna¹²⁸.

Actualmente, las fórmulas infantiles se complementan también con sinbióticos, que modulan la microbiota intestinal y contribuyen a mejorar la salud gastrointestinal¹. Se ha observado que los probióticos podrían promover un mejor desarrollo del sistema inmune en el intestino, así como una óptima composición y función de la microbiota intestinal¹²⁹⁻¹³³. En los últimos años, la investigación se centra en aclarar el papel del eje microbiota-intestino-cerebro sobre el neurodesarrollo, la función cerebral y el comportamiento en niños, ya que se sabe que la microbiota intestinal podría contribuir a la formación de las redes neuronales, de la estructura cerebral y la respuesta de los neurotransmisores¹³⁴⁻¹³⁶.

2.3. Nutrición y desarrollo visual

El ARA y DHA se acumulan especialmente en el cerebro y en la retina de forma importante en la última mitad de gestación y los dos primeros años de vida. El DHA representa en el cerebro el 35% de los ácidos grasos totales, mientras que en la retina este porcentaje se incrementa al 50%¹⁰⁰. Asimismo, forma parte de los fotorreceptores de los conos y bastones, facilitando la transformación del estímulo visual en una señal eléctrica¹³⁷. La deficiencia de DHA se relaciona directamente con una reducción de la agudeza visual¹³⁸.

Diversos estudios han demostrado que la suplementación con AGPI-CL tiene beneficios en el desarrollo de la función visual, entre ellos el estudio DIAMOND, en el que la ingesta de una fórmula infantil con un 0,32% de DHA mejoró la capacidad visual, evaluada mediante cVEPs, frente a una fórmula control. Sin embargo, este efecto no se observó con niveles más altos de DHA¹⁰¹. En otro estudio, una mayor duración de suplementación con AGPI-CL (0,36% DHA y 0,72% ARA) o lactancia materna, se asoció con una mejor agudeza visual a los 12 meses de vida¹³⁹.

Hoffman *et al.* analizaron el efecto una fórmula enriquecida con DHA (0,35%), o DHA (0,36%) más ARA (0,72%) frente a un grupo de lactantes alimentados al pecho o con fórmula infantil estándar como grupos de referencia. Evaluaron la agudeza visual mediante cVEPs y la maduración de la retina con electroretinografía. Los grupos con fórmulas suplementadas presentaron mejor maduración de la retina a las 6 semanas y mejor agudeza visual a las 17 y 52 semanas de vida¹⁴⁰. Makrides *et al.*, en un estudio clínico aleatorizado, analizaron el efecto de una fórmula infantil enriquecida con DHA (0,35%), ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido gamma linolénico (GLA), administrada desde el nacimiento hasta las 30 semanas de vida. Informaron de una mejor agudeza visual medida mediante cVEPs a los 4 meses en el grupo de bebés alimentados con la suplementación en comparación con el grupo control (fórmula sin suplementar)¹⁴¹.

3. DESARROLLO CONDUCTUAL

3.1. Trastornos psiquiátricos durante la infancia

De acuerdo con las estimaciones de la OMS uno de cada cinco niños y adolescentes experimenta problemas de salud mental¹⁴², que pueden provocar abandono escolar, problemas de salud física, adicción a drogas, problemas sociales, aumento y riesgo de suicidio y problemas judiciales¹⁴³⁻¹⁴⁶. Tanto es así que las tasas de prevalencia mundiales de trastornos mentales en niños y adolescentes se sitúan alrededor del 13,4%: trastornos de ansiedad (6,5%), depresivos (3,9%), déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (3,4%), disruptivos (5,7%), de oposición desafiante (3,6%) y de conducta (2,1%)¹⁴⁷.

Los periodos prenatal y postnatal durante la vida temprana son ventanas dinámicas y vulnerables para el desarrollo del cerebro¹⁴⁸. Como consecuencia, cualquier estímulo adverso durante este período crítico podría influir negativamente en la salud mental en todas las edades. De hecho, los problemas afectivos, incluidos el trastorno depresivo mayor y el trastorno distímico, son los problemas mentales más comunes en niños y adolescentes¹⁴⁷. El estado emocional y psicológico del niño puede inferirse a través de los problemas de conducta, tanto de externalización (agresión, conducta disruptiva, hiperactividad y falta de atención) como de internalización (problemas emocionales y afectivos, ansiedad y depresión) que pueden aparecer durante la edad preescolar y mantenerse estables entre los 3 y los 5 años¹⁴⁹. Por lo tanto, el estudio de la

sintomatología temprana, comprender sus causas y sus consecuencias a largo plazo es de crucial importancia¹⁵⁰⁻¹⁵².

El TDAH es uno de los trastornos neuroconductuales más frecuentes de la infancia. Se caracteriza por falta de atención-desorganización, impulsividad, hiperactividad motora e inquietud¹⁵³. Con frecuencia persiste en la adolescencia y edad adulta y afecta al rendimiento académico y profesional, la autoestima y las relaciones interpersonales¹⁵⁴. Altos niveles de estos síntomas durante la primera infancia se han relacionado con un deterioro funcional en la adolescencia¹⁵⁵.

Los niños diagnosticados con TDAH muestran a menudo deficiencias en otras capacidades cognitivas, como en la coordinación motora gruesa y fina¹⁵⁶, la memoria de trabajo verbal y no verbal¹⁵⁷ y la autorregulación de las emociones¹⁵⁸. Aún se desconoce su etiología, pero la causa subyacente es una interacción entre la vulnerabilidad biológica y desencadenantes ambientales. En este sentido, preescolares de entre 2 y 4 años que presenten falta de atención, hiperactividad y retraso en el lenguaje y/o motor son más vulnerables al desarrollo de TDAH en edad escolar¹⁵⁹. Bilgin *et al.* investigaron la relación entre los problemas de llanto, sueño o alimentación que ocurren conjuntamente en la primera infancia y el diagnóstico de TDAH en la edad adulta. Evaluaron a los participantes a los 5, 20 y 56 meses de vida y encontraron que los bebés que presentaban estos problemas de forma persistente tenían un mayor riesgo de

padecer TDAH a los 6, 8 y 28 años¹⁶⁰. Dadas estas deficiencias funcionales a largo plazo, es importante detectar problemas de conducta durante la primera infancia que sean consistentes con el desarrollo del TDAH, y así identificar a niños muy pequeños en riesgo de sufrir este trastorno¹⁶¹.

En cuanto a los TEA, cabe destacar que son trastornos del neurodesarrollo con una gran diversidad en sintomatología y presentación clínica. Los síntomas centrales, según el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 (DSM-5)*, son problemas en interacciones sociales recíprocas y comportamientos e intereses estereotipados y repetitivos¹⁶². Puede diagnosticarse a los 18 meses de vida y se dan alteraciones conductuales como trastornos del sueño y la alimentación, síntomas del tracto gastrointestinal, obesidad, convulsiones, TDAH y ansiedad, que afectan la función y la calidad de vida del niño¹⁶³. Los niños con TEA a menudo presentan problemas de comportamiento externalizante (agresividad, hiperactividad) e internalizante (ansiedad, depresión)¹⁶⁴. Además, una sintomatología más grave de TEA está relacionada con problemas de comportamiento más graves¹⁶⁵.

Con la prevalencia cada vez mayor de diversos trastornos mentales en todo el mundo, se necesita una evaluación exhaustiva de la prevalencia de trastornos psiquiátricos concurrentes entre personas con TEA para fortalecer la base de conocimientos. Hallazgos recientes revelan una gran carga de trastornos psiquiátricos comórbidos entre las personas con TEA, incluyendo trastornos de

ansiedad, depresivos, bipolares y anímicos, esquizofrenia, de conducta suicida, TDAH, disruptivos, de control de impulsos y de conducta¹⁶⁶. Además se ha asociado con más problemas de conducta alimentaria a los 6 años¹⁶⁷.

Diferentes autores han realizado estudios longitudinales de cohortes para comprender la etiología que subyace al desarrollo de problemas mentales en niños, adolescentes y edad adulta temprana. Desde esta línea, uno de los estudios con mayor impacto en la psiquiatría infantil es el proyecto *Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)*. Esta cohorte de nacimiento reclutó a más de 14.000 madres durante el embarazo con el objetivo de estudiar la influencia de los factores genéticos y ambientales en la salud y el desarrollo. Desde el momento del nacimiento se han evaluado diferentes aspectos como la composición corporal, problemas de conducta, estado físico, riesgo cardiovascular, dieta, estilo de vida, características sociales, ambientales y salud mental entre otros¹⁶⁸. Entre sus múltiples resultados, encontraron que factores de riesgo sociodemográficos, familiares, de estrés, problemas de comportamiento y emocionales y el uso de sustancias tóxicas se asociaron fuertemente con la depresión y experiencias psicóticas a los 12 y 18 años de edad. En concreto, el CI, rasgos autistas y retraso en la motricidad durante la infancia se asociaron con experiencias psicóticas, y los antecedentes familiares de depresión y el sexo femenino se relacionaron con la depresión¹⁶⁹.

Por su parte, el estudio *Raine*, es una cohorte de niños estudiados a partir de las 18 semanas de gestación para determinar la interacción de los factores de riesgo familiares, el crecimiento fetal, el desarrollo placentario y las agresiones ambientales sobre la salud en la infancia y la vida adulta¹⁷⁰. Entre sus múltiples hallazgos, han encontrado que un desayuno de buena calidad se asocia con una mejor salud mental en la adolescencia. Estos hallazgos respaldan el concepto de que la calidad del desayuno es un componente importante en la interacción compleja entre los factores del estilo de vida y la salud mental en la adolescencia temprana¹⁷¹.

Por último, el estudio *Generation R*, una cohorte multiétnica que consta de 9.778 mujeres embarazadas y sus hijos nacidos vivos, tiene como objetivo general identificar factores de "programación temprana" sobre el crecimiento y el desarrollo y la salud de los niños, incluido el desarrollo conductual, cognitivo y social. Han realizado cálculo de curvas de crecimiento prenatal, medidas de observación del entorno del hogar, la relación de apego, el temperamento, medidas de desarrollo neurológico (evaluación motora, funciones ejecutivas, CI, lenguaje y resonancia magnética cerebral) y problemas de conductas durante la infancia^{172,173}. Entre sus múltiples hallazgos, encontraron que el bajo peso al nacimiento se asocia con el mal funcionamiento cognitivo y varios problemas psiquiátricos, incluida la depresión y la hiperactividad^{174,175}.

3.2. Nutrición y desarrollo conductual

La investigación demuestra la importancia de la influencia ambiental (factores de riesgo prenatales y perinatales) en el origen de los problemas de comportamiento en niños¹⁷⁶. Está claro que la lactancia materna es el "*gold standard*" de la nutrición para un desarrollo óptimo, y los beneficios sobre la función cognitiva son claros⁹³, pero hay pocos estudios sobre regulación emocional y desarrollo del comportamiento. En este sentido, la lactancia materna se ha asociado con un menor riesgo de padecer problemas de conducta durante la infancia¹⁷⁷. Park *et al.* encontraron que la ausencia de lactancia materna se asoció con un aumento de problemas de internalización, externalización y comportamiento general, así como de diagnóstico de TDAH¹⁷⁸. Otros estudios informan que una mayor duración de la lactancia materna se asoció con menores problemas psicopatológicos infantiles¹⁷⁹⁻¹⁸¹.

Sin embargo, algunos estudios no han encontrado dichas asociaciones^{182,183}. Kwok *et al.* hallaron relaciones inconsistentes entre la lactancia materna y la salud mental en adolescentes, donde factores de confusión, como el estatus socioeconómico y el nivel educativo materno, desempeñaron un papel importante en el desarrollo de problemas comportamentales¹⁸⁴. En este sentido, varios estudios han demostrado que un gran número de factores socioeconómicos podrían influir en el desarrollo del niño independientemente del efecto de la lactancia materna⁹³. Wigg *et al.*

observaron que cuando se tenían en cuenta factores confusores como el estatus social, la educación y la inteligencia maternas, desaparecían las diferencias entre los grupos alimentados con leche materna y fórmula infantil¹⁸⁵.

Por otro lado, en los últimos años ha crecido el interés por el DHA y el ARA para el tratamiento de enfermedades psiquiátricas, ya que están implicados en la actividad neuroprotectora en el cerebro y pueden modular los procesos neurobiológicos involucrados en la fisiopatología de la ansiedad y la depresión¹⁸⁶. Diferentes estudios han observado que niños con TDAH presentaban valores más bajos de n-3 y n-6 en plasma y la membrana eritrocitaria cuando eran comparados con el grupo control^{187,188}. Además, se han observado deficiencias de DHA y ARA en los fosfolípidos de las membranas eritrocitarias de pacientes con trastorno bipolar¹⁸⁹. Existen suficientes evidencias científicas sobre los beneficios de los AGPI-CL en algunas enfermedades mentales como la depresión, el trastorno bipolar y el trastorno límite de la personalidad¹⁹⁰, así como en patologías frecuentes en niños como la conducta disruptiva y el TDAH¹⁹¹. Sorgi *et al.* demostraron que la ingesta de altas dosis de EPA y DHA en pacientes con TDAH mejoraba su conducta e hiperactividad a las 8 semanas de tratamiento al disminuir el ratio ARA/EPA a menos de 3¹⁹². Igualmente, investigaciones recientes muestran mejoras en la atención de niños con TDAH tras el tratamiento con AGPI-CL¹⁹³. En España, Checa-Ros *et al.*, administraron durante un mes una combinación de metilfenidato (1mg/kg/día) y EPA (70 mg/día) más DHA (250 mg/día) a 40 niños con TDAH de entre 7 y 15

años. La calidad de la atención aumentó significativamente y los padres y maestros informaron de una mejoría de los síntomas centrales del TDAH¹⁹⁴.

Con respecto al MFGM, Veereman-Wauters *et al.* evaluaron el efecto de un concentrado de MFGM rico en fosfolípidos (INPULSE; Büllinger SA, Büllingen, Bélgica) sobre la regulación emocional y conductual, la tolerancia digestiva, la seguridad y el sistema inmune en niños preescolares a los 2,5-6 años de edad. Los niños fueron asignados al azar para recibir una cantidad diaria de 200 ml de leche de fórmula de chocolate sin fosfolípidos (grupo control) o enriquecidos con 500 mg de fosfolípidos con la adición de 2,5% de INPULSE (grupo de intervención) durante 4 meses. El grupo de intervención tuvo menos días con fiebre y menos problemas de internalización, de externalización y totales¹⁹⁵.

En los últimos años se ha sugerido que la microbiota intestinal puede alterar la función dentro del SNC proporcionando una nueva visión sobre el mecanismo de los trastornos neuropsiquiátricos¹⁹⁶. Los psicobióticos, bioterapéuticos vivos o sustancias cuyos efectos beneficiosos en el cerebro están mediados por bacterias, actualmente se están investigando como terapias directas y/o complementarias para los trastornos psiquiátricos y pueden surgir como nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento clínico de trastornos mentales¹⁹⁷. Estudios de suplementación con probióticos están reportando efectos positivos sobre los trastornos relacionados con la conducta. En un grupo de bebés que recibió un suplemento con *Lactobacillus rhamnosus GG* durante

los primeros 6 meses de vida, se observó una reducción significativa en el riesgo de desarrollar TDAH y síndrome de Asperger a los 13 años de edad¹⁹⁸. Sanaa *et al.* evaluaron la sintomatología en un grupo de niños autistas de 5 a 9 años antes y después de recibir un suplemento nutricional de probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacteria longum*). Los análisis demostraron un mejora significativa en la gravedad de los síntomas asociados al autismo¹⁹⁹.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La nutrición precoz puede tener un impacto directo sobre el crecimiento, desarrollo cognitivo y de la conducta. Actualmente, las fórmulas infantiles, suplementadas con nuevos nutrientes funcionales, se asemejan notablemente a la leche materna. Sin embargo, aún queda adicionar nuevos componentes en las fórmulas infantiles que se están identificando en la leche materna mediante modernas técnicas bioquímicas y moleculares. Es evidente que los estudios realizados para demostrar los beneficios de los nuevos componentes bioactivos añadidos a las fórmulas infantiles han servido para confirmar sus efectos beneficiosos; no obstante, los resultados de estos estudios no siempre han sido concluyentes, probablemente por la interacción de estos componentes sobre el crecimiento y desarrollo del niño. Por tanto, es de gran interés comprobar el efecto de fórmulas infantiles suplementadas con diferentes componentes bioactivos frente a las que no los llevan.

Dado que el objetivo final es acercarnos en las fórmulas infantiles a la composición de la leche materna para conseguir un crecimiento y neurodesarrollo óptimos y más parecidos al de los niños alimentados al pecho, la innovación tecnológica permitirá en un futuro fórmulas infantiles más complejas y también más precisas. Estos avances podrían proporcionar información importante sobre los mecanismos subyacentes a la programación

temprana durante la vida postnatal y los posibles efectos a largo plazo de una nueva fórmula experimental para lactantes, así como servir de soporte para las futuras intervenciones nutricionales dirigidas a la prevención precoz de las enfermedades del adulto.

HIPÓTESIS

"La nueva fórmula láctea infantil, enriquecida con ingredientes bioactivos puede favorecer un adecuado crecimiento somático y el desarrollo óptimo del sistema nervioso durante los primeros meses de vida, y más parecidos a los observados en niños alimentados al pecho, mejorando las funciones cognitivas y comportamentales a largo plazo".

OBJETIVOS

1. Estudiar los efectos de una nueva fórmula infantil suplementada con nutrientes funcionales específicos, administrada a niños sanos hasta los 18 meses de vida, sobre el crecimiento somático, comparados con una fórmula infantil estándar y la lactancia materna.
2. Analizar el efecto de la nueva fórmula infantil sobre el desarrollo visual y de la retina a los 3 y 12 meses de edad, comparados con niños que recibieron una fórmula estándar y frente a un grupo de referencia de niños alimentados con lactancia materna exclusiva.

3. Evaluar la influencia de la nueva fórmula infantil enriquecida con componentes bioactivos sobre el desarrollo neurocognitivo a los 4 años de vida, respecto a los niños que recibieron una fórmula estándar o lactancia materna exclusiva.
4. Estudiar los efectos de una fórmula infantil suplementada con nutrientes funcionales específicos sobre el desarrollo del comportamiento en niños sanos a los 2,5 años de edad, respecto a niños alimentados con una fórmula estándar y niños amamantados al pecho de forma exclusiva.

MATERIALES Y MÉTODOS

MATERIALES Y MÉTODOS

PROYECTO COGNIS



1. Comité de Ética y consentimientos

El proyecto COGNIS se está llevando a cabo de acuerdo con los Principios de la Declaración de Helsinki II^{200,201}, y tanto el proyecto como los protocolos fueron aprobados por el Comité de Investigación Bioética de la Universidad de Granada y el Comité de Investigación Bioética del Hospital Clínico Universitario San Cecilio y el Hospital Universitario Materno Infantil de Granada. Todas las familias fueron informadas sobre los procedimientos y se obtuvo un consentimiento informado por escrito de cada madre, padre o tutor legal antes de incluir a cada niño en el estudio.

2. Diseño y población del estudio

Originalmente, el estudio COGNIS se diseñó como ensayo clínico de intervención nutricional, prospectivo a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo [registrado en www.ClinicalTrials.gov (Identificador: NCT02094547)]. 220 bebés a término cumplieron todos los criterios de inclusión del estudio, de los cuales, 170 se distribuyeron mediante un sistema

automatizado de aleatorización y en proporción 1:1, a uno de los siguientes grupos, para recibir durante los primeros 18 meses de la vida, la alimentación asignada:

- **Grupo fórmula estándar (SF) (n=85):** Lactantes que recibieron una fórmula infantil estándar.
- **Grupo fórmula experimental (EF) (n=85):** Lactantes que recibieron una fórmula infantil enriquecida que contenía componentes de la MFGM [10% del contenido total de proteínas (wt:wt)], sinbióticos [(FOS: proporción de inulina 1:1; *Bifidobacterium longum* subsp *infantis* CECT7210 (*Bifidobacterium infantis* IM1) y *Lactobacillus rhamnosus* LCS-742)], AGPI-CL (DHA y ARA), gangliósidos, nucleótidos y ácido siálico.

Además se reclutó a un grupo de lactantes amamantados al pecho de forma exclusiva como grupo de referencia:

- **Grupo de lactancia materna exclusiva (BF) (n=50):** Lactantes alimentados al pecho de forma exclusiva.

Todos los niños fueron evaluados en repetidas ocasiones durante 6 años de seguimiento, adaptando los protocolos de estudio a la edad (**Figura 8**). A lo largo del seguimiento se evaluó el crecimiento y el desarrollo cognitivo, función visual y el desarrollo de la conducta.

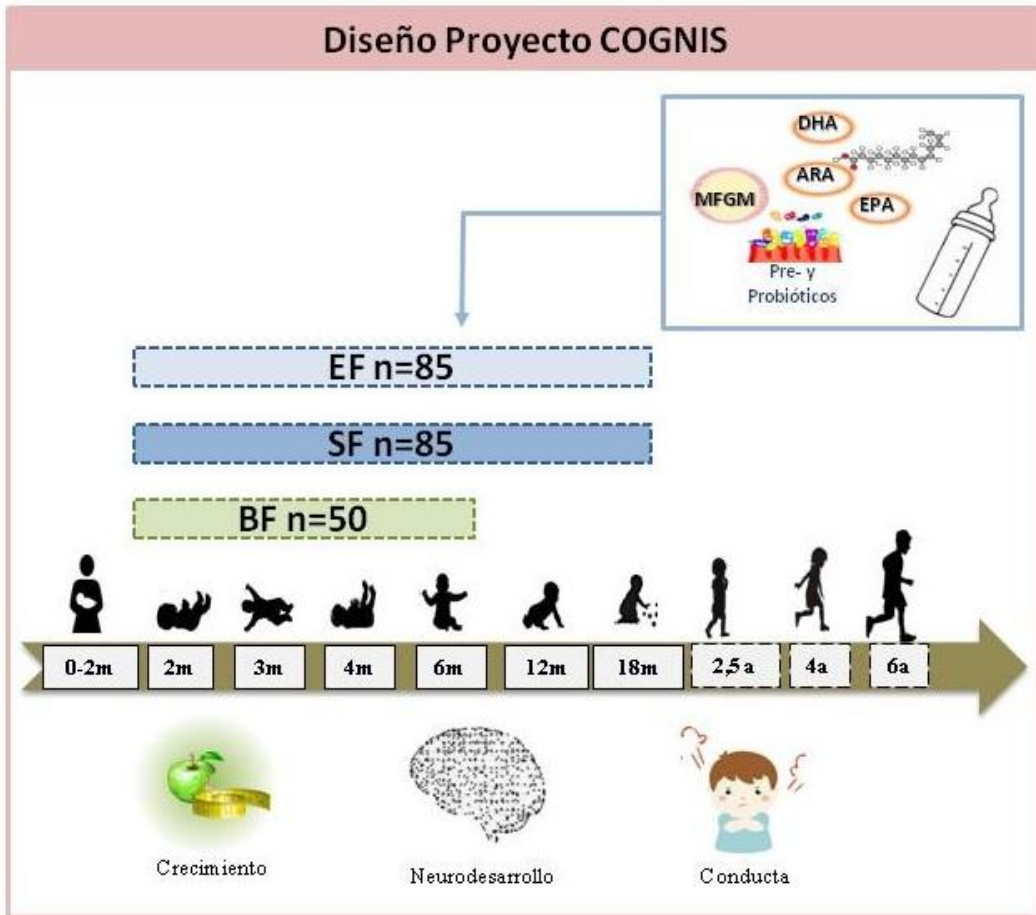


Figura 8. Representación del diseño de estudio COGNIS.

2.1. Cálculo del tamaño muestral

El tamaño de muestra necesario para detectar una diferencia mínima de 0,8 desviaciones típicas en la variable principal (cVEPs), con una potencia del 95% y a un error $\alpha=0,05$, era de 45 niños/grupo. Este cálculo se basó en la información previa obtenida acerca de la desviación típica de las medidas de cVEPs en estudios anteriores llevados a cabo por el grupo de investigación (Proyecto Europeo NUHEAL).

Asumiendo un porcentaje de abandono del 25%, para evitar la pérdida de potencia estadística en los test aplicados se fijó como objetivo un reclutamiento de 85 niños/grupo. Además, se reclutaron a 50 niños lactantes al pecho, para el grupo control, garantizando la potencia de los análisis.

2.2. Criterios de inclusión y exclusión

Los **criterios de inclusión** fueron: Recién nacidos a término (≥ 37 semanas y ≤ 41 semanas de gestación); peso adecuado al nacimiento para la edad gestacional (entre percentil 3 y 97); puntuación Apgar normal al 1' y a los 5': 7 – 10; pH umbilical $\geq 7,10$; edad de inclusión: de 0 a 2 meses (60 días) en los grupos alimentados con fórmula, y de 2 a 6 meses (180 días) en el grupo de lactancia materna; con un máximo de 30 días de lactancia materna exclusiva en los grupos alimentados con fórmula; después de estos 30 días, la ingesta debería ser exclusiva o mayoritaria de fórmula infantil ($> 70\%$ o > 4 tomas/día de fórmula infantil); lactancia materna exclusiva mínimo 2 meses en el grupo de lactancia materna; disponibilidad para continuar durante todo el período de estudio y firma del consentimiento informado por parte de los padres/tutores.

Los **criterios de exclusión** fueron: Recién nacidos que participaran en otro estudio; lactantes que sufrieran alteraciones del sistema nervioso (hidrocefalia, hipoxia perinatal, hemorragia intraventricular, meningitis neonatal, shock séptico, síndrome de West, etc.); lactantes que sufrieran alteraciones

gastrointestinales (alergia a la proteína de la leche de vaca y/o intolerancia a la lactosa); antecedentes patológicos de la madre y/o antecedentes de enfermedad mental durante el embarazo (enfermedades neurológicas, metabolopatías, diabetes mellitus tipo 1, hipotiroidismo, desnutrición materna, infecciones complejo TORCH); tratamiento de la madre con ansiolíticos o antidepresivos, y otros tratamientos con medicamentos potencialmente dañinos para el neurodesarrollo; o incapacidad de los padres para seguir el estudio.

Criterios de retirada durante el estudio

Los criterios de retirada del estudio fueron:

- Grupos SF y EF: Alimentación exclusiva con otra fórmula infantil diferente a la del estudio por un periodo superior a 1 semana.
- Grupo BF: Alimentación con alguna fórmula infantil durante los 6 primeros meses de vida por un periodo superior a 1 semana.
- Lactancia mixta más allá del 3^{er} mes de vida, en los niños de los grupos SF y EF: con lactancia materna superior al 25%; Grupo BF: Hasta los 6 meses, con lactancia artificial superior al 25%.
- Alergia o intolerancia a las proteínas de la leche de vaca.
- Evento adverso que, según opinión del investigador, pudiera interferir con el seguimiento del estudio.
- Cambios en el ambiente del lactante que, según opinión del investigador, pudiera afectar su participación en el estudio.

- No asistencia a las visitas de estudios de evaluación de neurodesarrollo.
- Diagnóstico de enfermedad neurológica.

2.3. Reclutamiento, entrega de alimentación y seguimiento

El seguimiento de los participantes, abandonos y exclusiones hasta los 6 años de vida se muestra en la **Figura 9**.

Para asignar 85 bebés/grupo, el equipo de investigación contactó con más de 400 madres, y se evaluó la elegibilidad de 254 niños; 84 de ellos fueron excluidos debido a que no cumplían con los criterios de inclusión (n=21), o bien se negaron a participar (n=63). Como grupo de referencia, se incluyeron 50 bebés amamantados al pecho, que no fueron asignados al azar debido a consideraciones éticas. De los 220 bebés incluidos en el estudio, después de la visita inicial, los abandonos se debieron principalmente a no asistir a las visitas o al cambio de residencia. No obstante, 24 fueron excluidos en el **grupo de SF** por las siguientes razones: *1 bebé por hipoxia perinatal, 1 bebé por retraso en el crecimiento, 15 porque no ingirieron la fórmula infantil, 3 por intolerancia a la lactancia, 2 por padecer cólico del lactante, 1 debido a una intervención quirúrgica digestiva y 1 bebé sufrió hidrocefalia*. Del **grupo EF** se excluyeron 16 lactantes por las siguientes razones: *11 bebés por no ingerir la fórmula infantil, 2 por presentar retraso en el crecimiento, 2 lactantes por intolerancia a la lactosa*

y 1 bebé por sufrir crisis epilépticas. Finalmente, 1 lactante se excluyó en el grupo BF porque su alimentación no fue exclusivamente con leche materna.

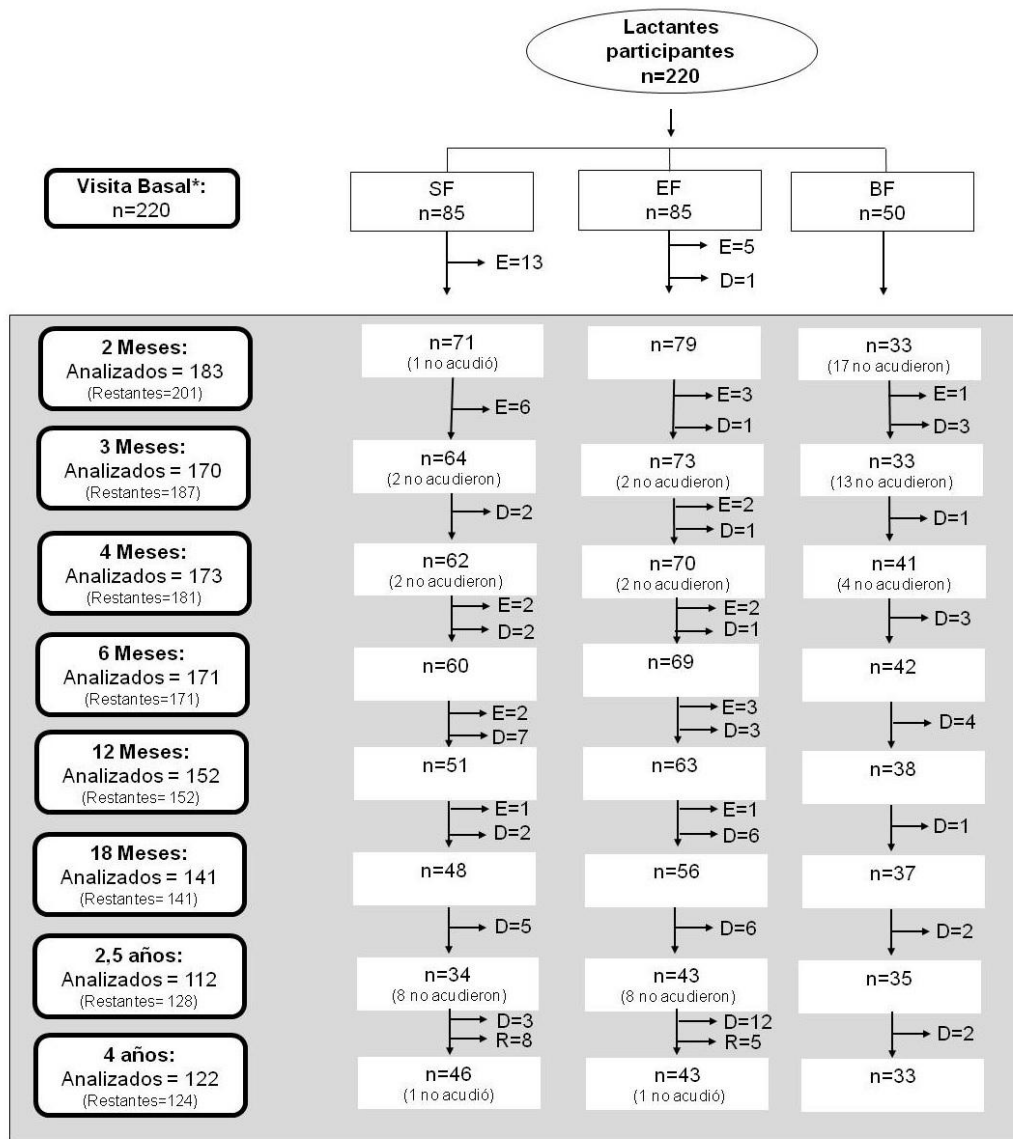


Figura 9. Abandonos y exclusiones desde la visita basal hasta los 4 años. BF: Lactancia materna; D: Abandonos; E: Exclusiones; EF: Fórmula infantil experimental; n: Tamaño muestral; SF: Fórmula infantil estándar; R: Recuperados (niños que abandonaron el estudio más tarde de los 6 meses de vida y posteriormente volvieron a acudir a las visitas de seguimiento). *Los lactantes de SF y EF se asignaron al azar entre los 0-2 meses de edad. Los recién nacidos BF se reclutaron entre los 0-6 meses de edad.

El reclutamiento del estudio se realizó entre 2010 y 2014, en el Centro de Excelencia de Investigación Pediátrica EURISTIKOS, en la Universidad de Granada y mediante la colaboración con el Hospital Clínico Universitario San Cecilio, el Hospital Universitario Materno Infantil de Granada y sus centros de salud periféricos. El personal del estudio contactó con las madres que habían dado a luz en estos hospitales y que no iban a amamantar a sus bebés, o a las que asistían con sus bebés a las consultas ambulatorias para un chequeo regular, invitándolas a participar con sus bebés en el estudio. El seguimiento de los niños se realizó en el Centro de Excelencia de Investigación Pediátrica EURISTIKOS y en el Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento (CIMCYC) de la Universidad de Granada.

Las fórmulas infantiles fueron proporcionadas por Laboratorios Ordesa, S.L. (Barcelona, España). Ambas fórmulas infantiles seguían las pautas del Comité de Nutrición de la ESPGHAN, y las recomendaciones internacionales y nacionales sobre composición de fórmulas infantiles^{14,38}. En la **Tabla 2** se detalla la composición nutricional de las fórmulas infantiles estándar y experimental empleadas en el proyecto COGNIS.

Tabla 2. Composición nutricional de las fórmulas infantiles estándar y experimental usadas en el proyecto COGNIS.

| | Fórmula estándar (SF) | | Fórmula experimental (EF) | |
|---|-----------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------|
| | Inicio (13,5%) | Continuación (14,5%) | Inicio (13,5%) | Continuación (14,5%) |
| Energía (kcal/kJ) | 69/288 | 70/294 | 68/285 | 69/290 |
| Proteínas (g) | 1,35 | 1,8 | 1,35 | 1,8 |
| Caseína/suero (%) | 40/60 | 50/50 | 40/60 | 50/50 |
| Carbohidratos (g) | 7,97 | 8,5 | 7,56 | 8,1 |
| Lactosa (g) | 7,17 | 7,2 | 6,82 | 7,3 |
| Maltodextrina (g) | 0,8 | 1,3 | 0,7 | 0,8 |
| Grasas (g) | 3,5 | 3,2 | 3,5 | 3,2 |
| Ácido linoleico (mg) | 579 | 517 | 569 | 517 |
| Ácido α -linolénico (mg) | 49 | 45 | 49 | 45 |
| ARA (mg) | - | - | 15,8 | 10,2 |
| DHA (mg) | - | - | 11,2 | 10,2 |
| Gangliósidos (mg/L) | 1,5 | 1,5 | 9 | 9 |
| Ácido siálico (mg/L) | 82 | 80 | 105 | 105 |
| MFGM-10 (wt:wt) | - | - | 10% | 10% |
| Nucleótidos (mg) | - | - | 2,92 | 2,94 |
| Citidina-5'-MP | - | - | 1,09 | 1,12 |
| Uridina-5'-MP | - | - | 0,88 | 0,9 |
| Adenosina-5'-MP | - | - | 0,41 | 0,41 |
| Guanosina-5'-MP | - | - | 0,27 | 0,26 |
| Inosina-5'-MP | - | - | 0,27 | 0,26 |
| Prebióticos | | | | |
| <i>FOS: Inulina 1:1</i> | - | - | 0,4 | 0,4 |
| Probióticos | | | | |
| <i>Bifidobacterium L. infantis</i> CECT7210 (<i>Bifidobacterium infantis</i> IM1) | - | - | 1x10 ⁷ ufc/g | 1x10 ⁷ ufc/g |
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LCS-742 | - | - | 1x10 ⁷ ufc/g | 1x10 ⁷ ufc/g |

ARA: Ácido araquidónico; DHA: Ácido docosahexaenoico; FOS: Fructooligosacáridos; ufc: Unidad de formación de colonia; MFGM: Membrana del glóbulo graso de la leche; MP: Monofosfato.

Polvo diluido 13,5% (13,5 g de fórmula infantil hasta 100 ml con agua); Polvo diluido 14,5% (14,5 g de fórmula infantil hasta 100 ml con agua). El contenido en micronutrientes, vitaminas, minerales, etc. no difiere entre ambas fórmulas y sigue las recomendaciones del Comité de Nutrición de la ESPGHAN, y las recomendaciones internacionales y nacionales sobre composición de fórmulas infantiles^{14,38}.

Para garantizar el procedimiento de doble ciego del estudio, la caja de fórmulas para bebés se etiquetó con cuatro colores diferentes y un número de código. Después de la inclusión en el estudio y la asignación de grupo al azar, los padres recibieron una caja con 12 latas de 400 g de la fórmula infantil correspondiente, que cubría la alimentación infantil durante aproximadamente 1 mes.

2.4. Evaluación y recopilación de datos

Las características basales de los bebés participantes, incluyendo la edad gestacional, tipo de parto, puntuación Apgar, antropometría al nacimiento (peso, longitud y circunferencia de la cabeza), sexo, hermanos y tiempo de lactancia materna, se recopilaron a partir de los registros médicos.

También se obtuvieron datos sobre los padres, incluida la edad materna, el IMC pre-concepcional, la ganancia de peso durante el embarazo y el tabaquismo durante el embarazo. Además, se registró el historial médico familiar, el nivel educativo, el lugar de residencia y el nivel socioeconómico. La depresión posparto se evaluó mediante la Escala de depresión posparto de Edimburgo (EDPS) (versión en español)²⁰². El CI de los padres se evaluó mediante el test de inteligencia de Cattell (Factor G)^{203,204}. También se obtuvieron datos antropométricos y de composición corporal de los padres. Además, los padres completaron un cuestionario de percepción corporal²⁰⁵, así como el Inventario

de trastornos de la alimentación (EDI-II) para evaluar la posible presencia y gravedad de trastornos de la alimentación²⁰⁶.

Los lactantes fueron evaluados a los 2, 3, 4, 6, 12 y 18 meses de vida y 2,5, 4 y 6 años de edad. Durante las visitas de seguimiento, y según la edad del participante, se llevaron a cabo diferentes procedimientos de evaluación, datos y recolección de muestras para cumplir con los objetivos del estudio. En la **Tabla 3** se detalla la evaluación incluida en la presente Tesis Doctoral. Los padres cumplimentaron diferentes cuestionarios de salud y estilos de vida. Datos clínicos, como la tolerancia gastrointestinal, el sueño, las infecciones, las alergias y la incidencia de enfermedades atópicas se evaluaron mediante el historial médico. Además, el pediatra realizó un examen clínico hasta los 18 meses de vida.

Tabla 3. Evaluación y recolección de datos y muestras en los padres e hijos participantes en el estudio COGNIS incluidos en la presente memoria de Tesis.

| | Basal | 2 m | 3 m | 4 m | 6 m | 12 m | 18 m | 2,5 a | 4 a |
|---------------------------------|-------|-----|-----|-----|-----|------|------|-------|-----|
| Entrevista | | | | | | | | | |
| Criterios inc/exc | ■ | | | | | | | | |
| Firma consentimiento | ■ | | | | | | | | |
| Inf. pre y postnatal | ■ | | | | | | | | |
| Historia médica familiar* | ■ | | | | | | | | |
| C. Sociodemográficas* | ■ | | | | | | | ■ | ■ |
| Neurodesarrollo | | | | | | | | | |
| GM's | | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | |
| cVEPs | | | ■ | | | ■ | | | |
| Rendimiento Cognitivo | | | | | | | | | |
| PLON-R | | | | | | | | | ■ |
| Conducta y Temperamento | | | | | | | | | |
| CBCL* | | | | | | | | ■ | |
| Crecimiento infantil | | | | | | | | | |
| Antropometría | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| Evaluación de los padres | | | | | | | | | |
| Factor G | ■ | | | | | | | | |
| EDPS* | ■ | | | | | | | | |

C: Características; CBCL: Child Behavior Check List; cVEPs: Potenciales corticales visuales evocados; EDPS: Escala de depresión postparto de Edimburgo; Exc: Exclusión; Factor G: Test de inteligencia de Cattell; GM's: Test General Movements; Inc: Inclusión; Inf: Información PLON-R: Prueba de lenguaje oral de Navarra-Revisada. *Recopilación de datos con cuestionario.

2.4.1. Crecimiento infantil: Datos antropométricos

Se incluye el peso (bebés <2 años, SOEHNLE Multina Comfort 8352.01.001, máximo 20 kg), la longitud (bebés <2 años, Harpenden Infantómetro Holtain Modelo 702, máx. 91,5 cm) y la circunferencia de la cabeza (SECA 212, máx. 59 cm). Todos los parámetros antropométricos se evaluaron de

acuerdo con los estándares de crecimiento 2006-2007 de la OMS por sexo y edad^{19,207} (**Figura 10**).

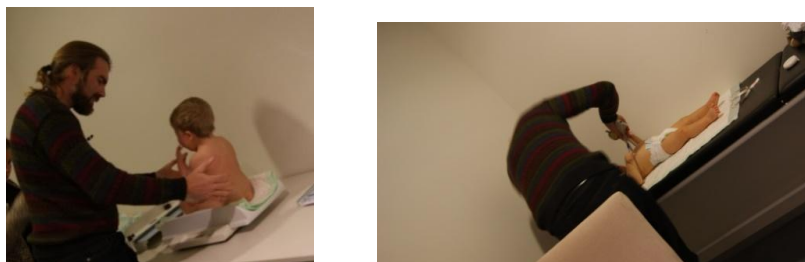


Figura 10. *Medición antropométrica realizada a los bebés participantes en el proyecto COGNIS.*

2.4.2. Neurodesarrollo

Las pruebas e instrumentos utilizados a lo largo del estudio COGNIS son válidas y fiables, y se adaptan a la edad de bebés y niños. En este sentido, se realizaron mediciones objetivas del desarrollo cerebral. A continuación se explican sólo las técnicas utilizadas para el desarrollo de esta Tesis Doctoral:

- **Potenciales corticales visuales evocados (cVEPs)**

Esta exploración se realizó a los 3 y 12 meses de vida. Es una técnica neurofisiológica que proporciona información objetiva sobre la función del sistema visual en bebés y niños. Los cVEPs son el resultado de la respuesta cortical obtenida después de exponer al niño a un estímulo de luz, y se definen por varios parámetros: amplitud y latencia. Las latencias de los cVEPs están estrechamente relacionadas con el proceso de mielinización neuronal que se produce durante los primeros 2 años de vida⁸⁰⁻⁸². Es un método no invasivo y

muy útil para evaluar la maduración de la retina y la agudeza visual como marcador del desarrollo cerebral en bebés y niños pequeños.

De las 3 ondas que se obtienen al registrar cVEPs (N1, P1 y N2), la más importante es la P1 o P100 (en adultos P100 es su latencia). Esta onda queda definida por su latencia (tiempo que transcurre desde que se presenta el estímulo hasta que aparece la onda) y su amplitud (desde N1 a P1) (**Figura 11**).

Metodología de la exploración

En un primer momento de la exploración se obtuvo la agudeza visual utilizando un patrón de estímulo con cuadrados negros y blancos. El primer ángulo de exploración visual fue a los 120 minutos de arco, después a los 60', 30', 15' y 7½' de arco (sólo algunos bebés alcanzaron esta agudeza visual, ya que se considera el mínimo ángulo de resolución). La exploración se realizó mediante el equipo de potenciales visuales SCHWARZER-TOPAS (NATUS, California, USA). El aparato de potenciales registra, promedia y almacena la señal. Se colocó al bebé frente a la pantalla y el gorro se utilizó con los electrodos colocados conforme dictan las normas internacionales de la *International Society for Clinical Electrophysiology of Vision*²⁰⁸.

La técnica utilizada para la determinación de los cVEPs y de la agudeza visual ha sido descrita previamente²⁰⁹. A cada niño se le presentó un estímulo de tipo damero con disminución progresiva del ángulo de estimulación visual, primero binocular y después monocular. Se estudiaron la latencia y la amplitud

de la onda P100. La agudeza visual corresponde al último ángulo de estimulación con el que se obtiene una respuesta mediante cVEP.

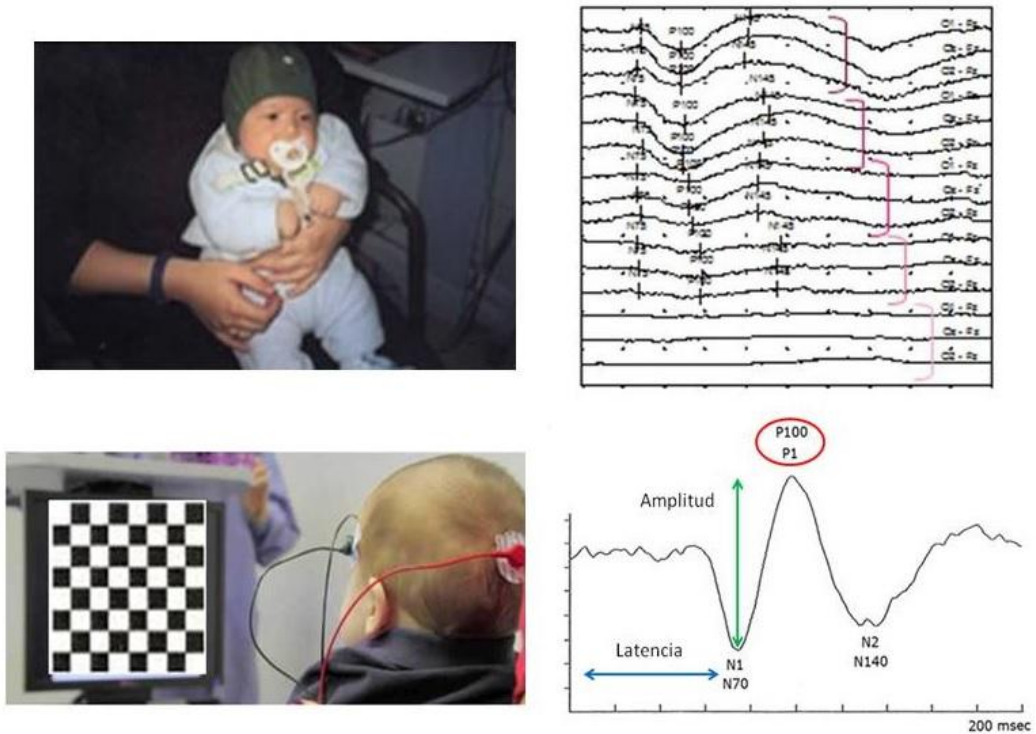


Figura 11. Metodología de evaluación de los cVEPs y registros obtenidos en los bebés participantes en el proyecto COGNIS.

- **General Movements (GM's)**

Los *GM's* son una serie de movimientos gruesos de velocidad y amplitud variable que involucran todas las partes del cuerpo haciendo una distinción secuencial de las distintas partes del mismo. Los *GM's* se encuentran dentro de los primeros movimientos que el feto humano desarrolla y aparecen antes de los movimientos aislados en las extremidades. La prueba de *GM's* en las primeras etapas de la vida es predictiva del desarrollo motor y cognitivo en los recién

nacidos a término⁷⁹. La prueba de *GM's* se realizó a los 2, 3 y 4 meses de edad, utilizando una grabación en video del bebé (**Figura 12**).



Figura 12. Patrones de movimientos de los *General Movements*⁷⁹ y grabación de uno de los bebés participantes en el proyecto COGNIS.

Los *GM's* muestran unas características específicas según la edad del bebé⁷⁹. En la **Tabla 4** se describen dichas características.

Tabla 4. Características de los *GM's* según la edad del bebé⁷⁹.

| Nombre <i>GM's</i> | Edad aparición | Tipo de movimientos |
|----------------------|---|--|
| <i>GM's Preterm</i> | Desde \pm 28 semanas (ausencia de menstruación) a 36-38 | Movimientos extremadamente variables. Muchos movimientos de cadera |
| <i>GM's Writhing</i> | Semana 36-38 a 45-52 | Se añade potencia a la variabilidad de movimientos. Menos participación pelvis y tronco |
| <i>GM's Fidgety</i> | Semana 46-52 a 54-58 | La motilidad básica presenta un flujo continuo de movimientos pequeños y elegantes que se observan irregularmente por todo el cuerpo |

Características de los GM's anormales

Las palabras claves para describir los *GM's* son la variación y la complejidad. La complejidad apunta a la variación espacial de los movimientos. Los movimientos complejos son movimientos en los cuales el niño produce constantes cambios de dirección de los distintos miembros del cuerpo. Los cambios en la dirección del movimiento se expresan mediante combinaciones continuamente variables de flexión y extensión, abducción y aducción y endo y exorotación de las principales articulaciones⁷⁹.

Clasificación de los GM's

Se pueden distinguir cuatro clases de *GM's*, *Normal-óptimo*, *Normal sub-óptimo*, *Medianamente anormal* y *Definitivamente anormal*. Los *GM's Normal-óptimos* son muy variables, complejos y además fluidos. Los *GM's Normal sub-óptimos* son suficientemente variables y complejos pero no son fluidos. Los *Medianamente anormales* no son suficientemente variables y complejos, además de poco fluidos. Por último, los *GM's Definitivamente anormales* son totalmente carentes de variación, complejidad y fluidez. En la **Tabla 5** se presenta la clasificación de los *GM's*⁷⁹.

Tabla 5. Clasificación de los GM's⁷⁹.

| | Complejidad | Variación | Fluidez |
|--------------------------------|--------------------|------------------|----------------|
| Normal-óptimo | +++ | +++ | + |
| Normal sub-óptimo | ++ | ++ | - |
| Medianamente anormal | + | + | - |
| Definitivamente anormal | - | - | - |

GM's: General movements; +++: abundantemente presente; ++: suficientemente presente; +: presente; -: prácticamente ausente o ausente.

2.4.3. Desarrollo neurocognitivo

La función cognitiva es un término usado para describir varios procesos y funciones, donde se incluyen diferentes dominios (lenguaje, memoria, motricidad, percepción, atención y funciones ejecutivas). Estas habilidades no son fáciles de medir incluso cuando se usan pruebas validadas, y cada dominio debe investigarse utilizando diferentes herramientas de evaluación.

- **Prueba de lenguaje oral de Navarra - Revisada (PLON-R)**

Es una prueba estandarizada que permite una detección temprana del desarrollo del lenguaje en niños de edad preescolar, por lo que es utilizada para evaluar el desarrollo del lenguaje oral en niños de 3, 4, 5 y 6 años en los aspectos de Forma, Contenido y Uso del lenguaje con actividades específicas para cada dimensión²¹⁰. Aunque los niños participantes en el estudio se evaluaron a los 4 y 6 años, los datos analizados para este trabajo son los correspondientes a los 4 años de edad.

Su finalidad principal es la detección fácil y rápida de los alumnos de riesgo en cuanto al desarrollo del lenguaje, que deben ser diagnosticados individualmente para poder actuar de forma compensatoria, así como la evaluación inicial de los aspectos fundamentales del lenguaje, para posibilitar una programación consecuente con los resultados obtenidos y para encaminar el trabajo pedagógico futuro en estos aspectos. Las puntuaciones de cada una de las dimensiones se transforman en puntuaciones típicas organizadas en tres categorías para cada edad: "*retraso*" (forma: ≤ 25 ; contenido: ≤ 22 ; uso: ≤ 28 ; total: ≤ 27), "*necesita mejorar*" (forma: = 36; contenido: 33-47; uso: = 39; total = 39-45), y "*normal*" (forma: ≥ 50 ; contenido: ≥ 67 ; uso: ≥ 59 ; total: ≥ 54). Además, esta prueba permite obtener una puntuación total sobre el desarrollo del lenguaje²¹⁰.

El PLON-R para 4 años consta de las siguientes pruebas:

Forma

- *Fonología*: La prueba de Fonología consiste en evaluar si el niño imita correctamente los fonemas que corresponden a su edad, mediante imitación diferida.

Los fonemas valorados son: / d / f / g / l / z / ia / j / ll / r / s / ñ / y /.

- *Morfología-Sintaxis*:

- Repetición de Frases: Con esta prueba se valora la capacidad del niño de repetir una frase de 7 u ocho palabras.
- Expresión Oral Espontánea: Esta prueba mide la capacidad del niño de producir frases de manera espontánea a partir de una lámina con una escena cotidiana (parque infantil).

Contenido

- *Léxico*: Con las pruebas de léxico se pretende evaluar el vocabulario comprensivo y expresivo del niño
- Nivel Comprensivo: El niño debe señalar en una lámina las imágenes de las seis palabras que le va nombrando el examinador.
- Nivel Expresivo: El niño debe nombrar correctamente las seis palabras cuyas imágenes el examinador va señalando en una lámina.
- *Identificación de Colores*: Prueba para conocer si el niño discrimina los colores rojo, amarillo, azul y verde, para lo que se le presentan cuatro fichas de esos colores.
- *Relaciones Espaciales*: Prueba para conocer si el niño discrimina los conceptos espaciales encima / debajo / delante / al lado / detrás.
- *Opuestos*: Prueba para valorar si el niño es capaz de decir al antónimo de una palabra dada, en el contexto de una frase.

- *Necesidades básicas*. Conocimiento social: Prueba para evaluar si el niño es capaz de expresar de manera oral una solución a cuatro necesidades básicas sencillas.

Uso

- *Expresión espontánea ante una lámina*: Se valora el nivel expresivo del niño cuando se le presenta la lámina del parque infantil en la prueba Expresión Oral Espontánea (apartado Morfología-Sintaxis), valorando si el niño es capaz de denominar, describir y/o narrar.

- *Interacción espontánea durante una actividad manipulativa (puzzle)*: Se observan las conductas orales espontáneas producidas por el niño a la hora de hacer un puzzle, valorando estas conductas:

- Solicitud de información o petición de ayuda
- Solicitud de atención
- Utilización del lenguaje como autorregulación

2.4.4. Desarrollo conductual y emocional

- ***Check Behavior Checklist (CBCL)***

Es un cuestionario que proporciona información sobre el comportamiento y los problemas emocionales de niños y adolescentes entre los 1,5 y 18 años de edad. Es una prueba con alta validez y fiabilidad, basada en observaciones directas de los padres. Se evaluaron a los participantes a los 2,5

años de edad y se ha usado la versión española del inventario CBCL/1,5-5 para pre-escolares²¹¹, que consta de 101 ítems divididos en dos escalas (internalizante y externalizante) y otra escala global (problemas totales). La escala internalizante incluye cuatro problemas: reactividad emocional, ansiedad/depresión, quejas somáticas e introspección/intraversión. La escala externalizante engloba dos problemas: atención y comportamiento agresivo. El cuestionario también incluye escalas orientadas al DSM: problemas afectivos, problemas de ansiedad, problemas generales del desarrollo (espectro autista), TDAH y problemas de oposición desafiante. En los ítems cerrados se utiliza una escala tipo Likert con respuestas 0 ("no es cierto"), 1 ("algo o algunas veces cierto") o 2 ("muy cierto o a menudo cierto"), teniendo en cuenta los dos meses previos a la aplicación. Las puntuaciones típicas (T) se usan para la categorización de las escalas en "*normal*", "*patológico*" (problemas clínicos) y "*borderline*": en las escalas totales se usa $T \geq 64$ para "*patológico*" y $60 \leq T \leq 63$ para "*borderline*"²¹².

2.5. Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete estadístico IBM® SPSS Statistics® versión 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, EE.UU.). En primer lugar se contrastó la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Shapiro-Wilk y/o Kolmogorov-Smirnov, y en el caso de no normalidad

se aplicaron las pruebas no paramétricas apropiadas para su análisis estadístico. Las variables continuas que siguieron la distribución normal se expresan como media (\bar{X}) y desviación típica (SD); las variables que no siguieron la distribución normal se presentan como mediana y rango intercuartil (IQR).

Para la comparación entre los grupos se utilizaron los métodos de análisis de la varianza (ANOVA) o Welch y Kruskal-Wallis (no paramétrica) en los modelos no ajustados, y análisis de la covarianza (ANCOVA) en los modelos ajustados, utilizando el modelo lineal general univariado incluyendo los efectos de los principales factores de confusión. Una vez determinadas las diferencias estadísticamente significativas se procedió a realizar una comparación por pares (post hoc) usando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. El estudio longitudinal se ha realizado mediante un Modelo Lineal General Mixto (GLMM) para medidas repetidas con factores intra-sujetos a 6 niveles (medidas a lo largo del tiempo) e inter-sujetos con 3 niveles (grupos de estudio). Para estudiar la asociación de variables categóricas se ha utilizado el test de Chi-cuadrado (χ^2) o test exacto de Fisher, y para determinar cambios en la proporción de respuestas intra-grupo se aplicó la prueba de McNemar (test para proporciones en muestras apareadas). Por último para estimar la influencia de los grupos de estudios y otras variables de confusión sobre los diferentes problemas evaluados, se construyeron modelos de regresión logística (método introducir y Wald por pasos hacia delante) calculando las *Odds Ratio* (OR) y los

intervalos de confianza (IC) del 95%. Valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

RESULTADOS

RESULTADOS

a) ESTUDIO 1. Análisis del crecimiento, desarrollo neurológico y visual hasta los 18 meses de vida en lactantes alimentados con la nueva fórmula infantil enriquecida con compuestos bioactivos, en comparación con lactantes alimentados con la fórmula infantil estándar o al pecho de forma exclusiva

a.1) Población de estudio

El perfil detallado del estudio y el seguimiento hasta los 18 meses de vida en los lactantes participantes en el proyecto COGNIS se muestra en la **Figura 13**.

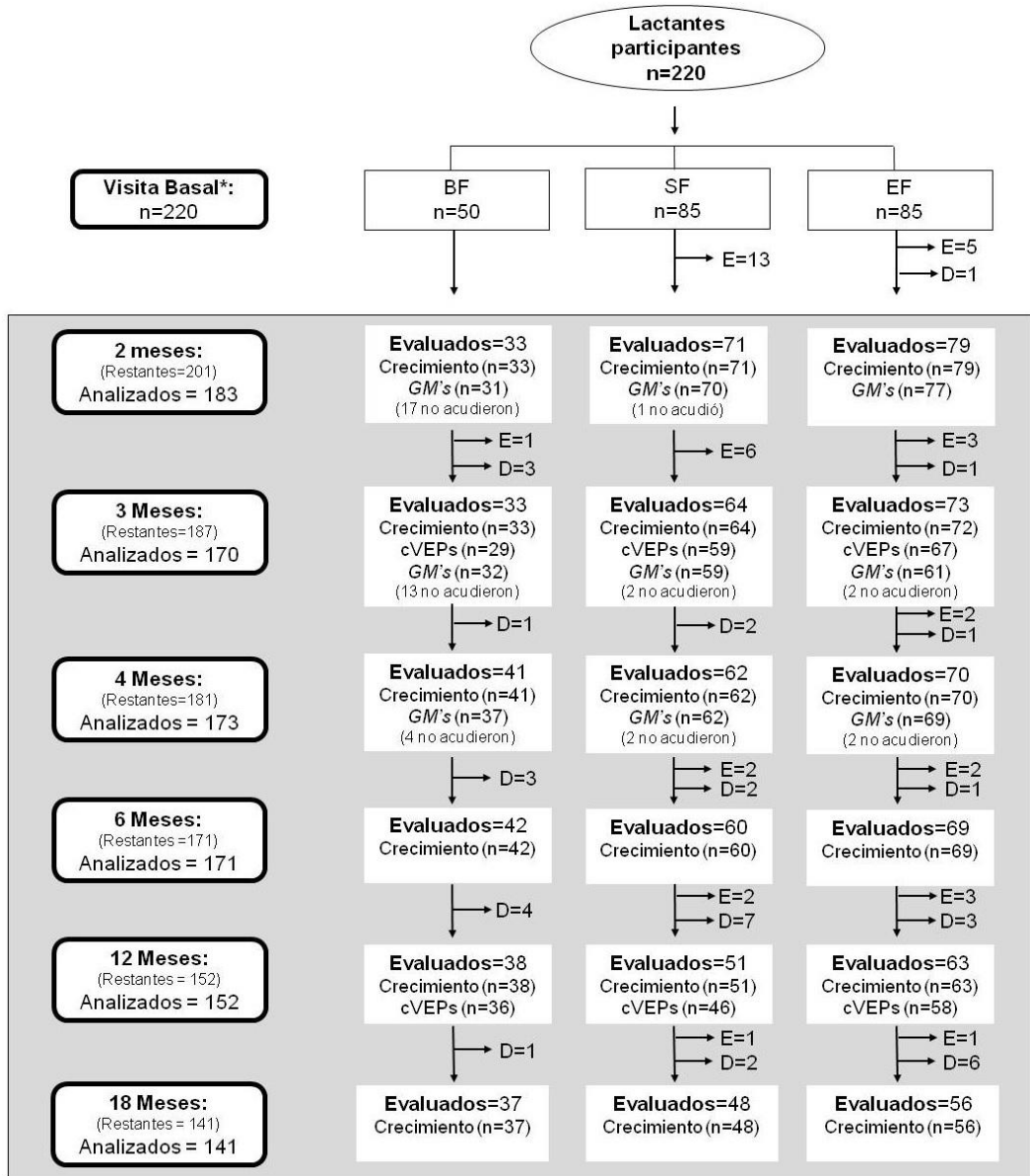


Figura 13. Abandonos y exclusiones desde la visita basal (0-2 meses) hasta los 18 meses de edad. 18 lactantes a los 2 meses, 17 a los 3 meses y 8 a los 4 meses no acudieron a las evaluaciones de seguimiento, pero permanecieron en el proyecto COGNIS para visitas posteriores (descrito como "no acudieron"). BF: Grupo de lactancia materna exclusiva; cVEPs: Potenciales corticales visuales evocados; D: Abandonos; E: Exclusiones; EF: Fórmula infantil experimental; GM's: Test General Movements; SF: Fórmula infantil estándar. *Los recién nacidos del grupo BF fueron reclutados entre 0 y 6 meses de edad.

a.2) Características de los padres y recién nacidos participantes en el proyecto COGNIS hasta los 18 meses de edad

Las características basales de los participantes se muestran en la **Tabla 6**. Se encontraron diferencias significativas en el CI materno y el nivel educativo de los padres. Las madres del grupo BF mostraron un CI significativamente mayor que aquellas que dieron fórmula infantil a sus bebés ($p < 0,001$). Además, las madres y los padres de lactantes alimentados con leche materna exclusiva presentaron niveles educativos más altos en comparación con los progenitores de lactantes alimentados con SF y EF ($p < 0,001$; $p = 0,003$, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos de estudio en otras características basales analizadas, incluidas la edad de los padres, IMC pre-concepcional, edad gestacional al nacimiento, ganancia de peso durante el embarazo y número de hermanos.

Con respecto a las características del recién nacido, no hubo diferencias entre los grupos de estudio ni en el tipo de parto ni en los datos antropométricos, incluidos el peso, la longitud y el perímetro cefálico al nacimiento. Debido al diseño del estudio, los días de lactancia materna diferían significativamente entre los grupos de fórmula y el de lactancia materna ($p < 0,001$).

Tabla 6. Características basales de los participantes en el proyecto COGNIS.

| | | BF (n=50) | SF (n=85) | EF (n=85) | p ¹ |
|--------------------------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------|
| Características de los padres | | | | | |
| Edad materna (años) | | 32(30-36,25) | 32(24,75-35,25) | 30,50(26,25-34,75) | 0,068 |
| Edad paterna (años) | | 35,07±5,01 | 32,68±6,89 | 33,31±7,03 | 0,134 |
| pIMC materno (kg/m ²) | | 23,90(21,80-26,16) | 24,18(21,75-27,61) | 23,68(21,14-27,30) | 0,842 |
| EG al nacimiento (sem) | | 39,5(38-40,25) | 40(38-40) | 40(39-40) | 0,925 |
| GWG (kg) | | 6(4-9) | 7(3,5-10) | 6(3-9,5) | 0,781 |
| Hermanos | No | 28(56) | 33(38,80) | 42(49,40) | 0,128 |
| | Sí | 22(44) | 52(61,20) | 43(50,60) | |
| Tipo de parto | Vaginal | 37(74) | 62(72,90) | 60(70,60) | 0,899 |
| | Cesárea | 13(26) | 23(27) | 25(29,40) | |
| Tabaco embarazo | Sí | 2(4,70) | 13(18,80) | 10(13) | 0,098 |
| Depresión postparto | Sí | 6(12) | 21(24,7) | 22(26,2) | 0,131 |
| CI materno (puntuación) | | 111(99-118) ^a | 102(92-111) ^b | 100(86-108) ^b | <0,001 |
| Nivel educativo materno | Primaria | 1(2) ^a | 19(22,40) ^b | 19(22,40) ^b | <0,001 |
| | Secundaria | 5(10) ^a | 28(32,90) ^b | 29(34,10) ^b | |
| | FP | 16(32) | 15(17,60) | 21(24,70) | |
| | Universidad | 28(56) ^a | 23(27,10) ^b | 16(18,80) ^b | |
| CI paterno (puntuación) | | 108(99-117) | 108(96-117) | 102(92-111) | 0,062 |
| Nivel educativo paterno | Primaria | 6(12,80) ^a | 28(35) ^b | 36(46,20) ^b | 0,003 |
| | Secundaria | 11(23,40) | 25(31,30) | 16(20,50) | |
| | FP | 12(25,50) | 13(16,30) | 12(15,40) | |
| | Universidad | 18(38,30) ^a | 14(17,40) ^b | 14(17,90) ^b | |
| Lugar de residencia | Urbana | 15(30) | 38(44,70) | 28(32,90) | 0,148 |
| | Rural | 35(70) | 47(55,30) | 57(67,10) | |

Tabla 6 (continuación). Características basales de los participantes en el proyecto COGNIS.

| | BF (n=50) | SF (n=85) | EF (n=85) | p ¹ |
|--|---------------------------|----------------------|----------------------|------------------|
| Características de los recién nacidos | | | | |
| Sexo (niño) | 21(42) | 49(57,6) | 51(60) | 0,105 |
| Peso al nacimiento (g) | 3321,20±431,73 | 3266,25±459,08 | 3347,76±486,41 | 0,513 |
| Longitud al nacimiento (cm) | 51(49–51) | 50(49–52) | 51(49–52) | 0,431 |
| Ø cefálico al nacimiento (cm) | 35(33,25–35) | 35(34–35,5) | 34,25 (34–35) | 0,481 |
| Leche materna (días) | 420(270–540) ^a | 8(0–22) ^b | 7(1–28) ^b | <0,001 |

Los datos se presentan como n(%) para datos categóricos, $X \pm SD$ para datos continuos paramétricos y mediana(IQR) para datos continuos no paramétricos. ¹Valores de p para las diferencias generales entre los grupos de estudio COGNIS. Los valores de p se obtuvieron de ANOVA para variables con distribución normal, la prueba de suma de rangos de Kruskal-Wallis para variables no normales y la prueba de χ^2 para variables categóricas. Los valores que no comparten el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en la comparación por pares (post hoc) usando la corrección de Bonferroni. BF: Lactantes amamantados; CI: Cociente intelectual; EG: Edad gestacional al nacimiento; EF: Fórmula infantil experimental; FP: Formación profesional; GWG: Ganancia de peso durante el embarazo; n: Tamaño muestral; pIMC: Índice de masa corporal pregestacional; sem: Semanas; SF: Fórmula infantil estándar; Ø: Perímetro. Los valores p < 0,05 se resaltan en negrita.

a.3) Efectos de la fórmula experimental en el crecimiento de los lactantes hasta los 18 meses de vida

Para evaluar los efectos de la fórmula experimental en el crecimiento de los bebés en comparación con la fórmula estándar o la leche materna, se realizó un estudio longitudinal hasta los 18 meses de edad utilizando un modelo lineal general mixto de medidas repetidas. No se encontraron diferencias entre los grupos de estudio en los *Z-Score* del peso/edad (WAZ) ($p = 0,710$) (**Figura 14A**), peso/longitud (WLZ) ($p = 0,808$) (**Figura 14B**), longitud/edad (LAZ) ($p = 0,914$) (**Figura 14C**) e IMC/edad (BAZ) ($p = 0,684$) (**Figura 14D**) durante los primeros 18 meses de vida. Además, nuestros resultados sugieren que, en relación al WAZ desde los 6 hasta los 18 meses, los niños de los dos grupos de fórmula infantil presentan un patrón de crecimiento adecuado y similar al que siguen los niños del grupo BF. Asimismo, los lactantes de los grupos EF y BF, a los 6–18 meses de edad, parecen seguir un perfil de crecimiento similar en WLZ y BAZ. Sin embargo, entre los 0-2 meses de vida, los *Z-Scores* de los bebés alimentados al pecho fueron más altos que en los lactantes alimentados con fórmula infantil. A pesar de ello, después de los 6 meses de edad, todas las puntuaciones *Z-Score* se aproximaron y no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

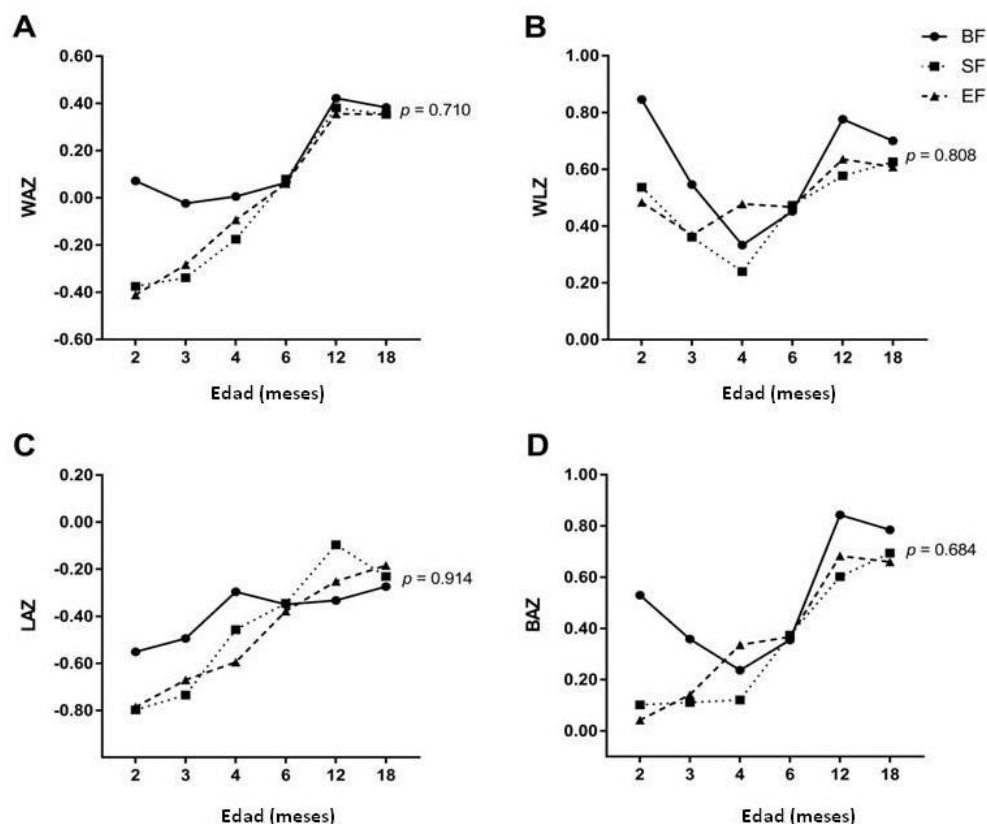


Figura 14. Modelo Lineal General Mixto de medidas repetidas para los Z-Score de peso/edad (WAZ) (A), peso/longitud (WLZ) (B), longitud/edad (LAZ) (C) e IMC/edad (BAZ) (D) en los lactantes del proyecto COGNIS. BF: Lactancia materna; EF: Fórmula infantil experimental; SF: Fórmula infantil estándar.

a.4) Resultados del test de *GM's*

El desarrollo neurológico se evaluó a los 2, 3 y 4 meses de vida utilizando el test de los *GM's*. Todos los lactantes presentaron un desarrollo neurológico adecuado hasta los 4 meses de edad, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos COGNIS en las edades analizadas (Tabla 7).

Tabla 7. Clasificación general de *los GM's* a los 2, 3 y 4 meses de vida en los lactantes participantes en el proyecto COGNIS.

| <i>GM's</i> | Medianamente Anormal | Normal Sub- óptimo | Normal- Óptimo | p^1 |
|----------------|----------------------|-----------------------|-------------------|-------|
| 2 meses | | | | |
| BF (n=31) | 10(32,3) | 19(61,3) | 2(6,5) | 0,636 |
| SF (n=70) | 23(32,9) | 36(51,4) | 11(15,7) | |
| EF (n=77) | 29(37,7) | 40(51,9) | 8 (10,4) | |
| 3 meses | | | | |
| BF (n=32) | 10(31,3) | 21(65,6) | 1(3,1) | 0,322 |
| SF (n=59) | 11(18,6) | 39(66,1) | 9(15,3) | |
| EF (n=61) | 17(27,9) | 38(62,3) | 6(9,8) | |
| 4 meses | | | | |
| BF (n=37) | 15(40,5) | 20(54,1) | 2(5,4) | 0,453 |
| SF (n=62) | 21(33,9) | 31(50,0) | 10(16,1) | |
| EF (n=69) | 20(29,0) | 37(53,6) | 12(17,4) | |

Los datos se presentan como $n(\%)$. ¹Valores de p para las diferencias generales entre los grupos de estudio COGNIS. Los valores de p se obtuvieron del test de χ^2 o Fisher para variables categóricas. BF: Leche materna; EF: Fórmula infantil experimental; GM's: Test General Movements; n: Tamaño muestral; SF: Fórmula infantil estándar. Los valores $p < 0,05$ se resaltan en negrita.

a.5) Resultados de la medición de cVEPs

A continuación se evaluó la influencia de la fórmula infantil experimental en la función visual durante los primeros 12 meses de vida, en comparación con la fórmula infantil estándar y la leche materna. Con este objetivo se midieron las cVEPs a los 3 y 12 meses de vida (**Tabla 8**). A los 3 meses de vida, los bebés lactados al pecho presentaron latencias más cortas a 60' ($p = 0,012$), 30' ($p = 0,015$) y 15' ($p = 0,040$) de arco en comparación con los lactantes EF, después de ajustar por variables de confusión (nivel educativo y CI materno, y nivel educativo paterno). Por el contrario, encontramos mayores amplitudes en los lactantes del grupo BF en comparación con los que recibieron EF o SF en la onda P100 a 60' ($p_{adj} = 0,007$), 30' ($p_{adj} = 0,014$) y 15' de arco ($p_{adj} = 0,005$). Los resultados no mostraron diferencias significativas en las amplitudes evaluadas entre los lactantes EF y SF a los 3 meses.

A los 12 meses de edad, el análisis ajustado mostró que los lactantes con BF tenían latencias más cortas a 15' de arco en comparación con aquellos que fueron alimentados con EF o SF ($p = 0,004$); asimismo, las latencias obtenidas a 7½' de arco fueron más cortas con respecto a la de los bebés del grupo EF ($p = 0,031$). Los lactantes del grupo de leche materna también presentaron amplitudes más altas a 120' de arco en comparación con los lactantes de los grupos SF y EF ($p = 0,003$) (**Tabla 8**).

Tabla 8. Latencias y amplitudes de los cVEPs en la onda P100 a los 3 y 12 meses de edad en los lactantes participantes en el proyecto COGNIS.

| | | 3 Meses | | | | 12 Meses | | | |
|-------------------------------|----------|-----------------------------|--------------|------------------------|----------|----------------------------|--------------|------------------------|--|
| <i>Latencias (ms)</i> | <i>n</i> | <i>X±SD</i> | <i>P</i> | <i>p_{adj}</i> | <i>n</i> | <i>X±SD</i> | <i>p</i> | <i>p_{adj}</i> | |
| P100 120' | BF 29 | 117,48±14,46 ^b | 0,059 | 0,052 | 36 | 106,22±6,70 | 0,759 | 0,470 | |
| | SF 59 | 125,68±19,10 ^{a,b} | | | 45 | 106,40±8,83 | | | |
| | EF 67 | 127,12±19,27 ^a | | | 58 | 107,34±8,22 | | | |
| P100 60' | BF 29 | 122,03±17,90 ^b | 0,028 | 0,012 | 36 | 108,69±7,13 | 0,402 | 0,225 | |
| | SF 58 | 128,74±16,48 ^{a,b} | | | 46 | 112,00±14,51 | | | |
| | EF 67 | 133,16±20,55 ^a | | | 54 | 110,80±9,60 | | | |
| P100 30' | BF 29 | 127,34±20,85 ^b | 0,029 | 0,015 | 36 | 113,75±7,52 | 0,186 | 0,090 | |
| | SF 55 | 137,62±20,43 ^{a,b} | | | 43 | 115,21±11,90 | | | |
| | EF 65 | 139,80±21,68 ^a | | | 57 | 117,75±11,19 | | | |
| P100 15' | BF 24 | 136,7±17,65 ^b | 0,021 | 0,040 | 29 | 116,41±8,04 ^a | 0,004 | 0,004 | |
| | SF 38 | 143,63±30,31 ^{a,b} | | | 28 | 124,00±13,92 ^b | | | |
| | EF 51 | 153,16±22,66 ^a | | | 43 | 124,91±9,95 ^b | | | |
| P100 7½' | BF 6 | 161,00±19,89 | 0,142 | 0,445 | 15 | 128,73±6,72 ^a | 0,061 | 0,031 | |
| | SF 4 | 183,25±37,21 | | | 8 | 136,38±9,41 ^{a,b} | | | |
| | EF 6 | 104,50±92,84 | | | 22 | 136,14±11,28 ^b | | | |
| <i>Amplitudes (µV)</i> | | | | | | | | | |
| P100 120' | BF 29 | 23,24±11,95 | 0,103 | 0,085 | 36 | 21,09±10,58 ^a | 0,007 | 0,003 | |
| | SF 59 | 18,04±8,62 | | | 45 | 15,77±8,21 ^b | | | |
| | EF 67 | 20,14±11,54 | | | 58 | 15,86±7,20 ^b | | | |
| P100 60' | BF 29 | 27,73±14,85 ^a | 0,004 | 0,007 | 36 | 19,40±8,55 | 0,204 | 0,189 | |
| | SF 58 | 20,09±10,86 ^b | | | 46 | 16,40±8,17 | | | |
| | EF 67 | 18,97±11,60 ^b | | | 54 | 16,57±8,39 | | | |
| P100 30' | BF 29 | 23,64±15,78 ^a | 0,086 | 0,014 | 36 | 15,83±8,82 | 0,505 | 0,311 | |
| | SF 55 | 16,52±9,08 ^b | | | 43 | 13,28±7,28 | | | |
| | EF 65 | 17,04±9,59 ^b | | | 57 | 14,33±11,52 | | | |
| P100 15' | BF 24 | 19,84±12,57 ^a | 0,046 | 0,005 | 29 | 13,72±10,63 | 0,201 | 0,288 | |
| | SF 38 | 13,22±8,51 ^b | | | 28 | 10,49±6,01 | | | |
| | EF 52 | 12,82±6,97 ^b | | | 43 | 12,92±6,68 | | | |
| P100 7½' | BF 6 | 13,83±5,35 | 0,181 | 0,923 | 15 | 14,12±10,37 | 0,789 | 0,645 | |
| | SF 4 | 14,28±5,76 | | | 8 | 13,00±5,97 | | | |
| | EF 5 | 6,02±10,06 | | | 22 | 12,45±4,53 | | | |

Los datos se presentan como $X \pm SD$. p es ANOVA y p_{adj} es ANCOVA ajustada por los siguientes factores de confusión: nivel educativo y CI materno, y nivel educativo paterno. Los valores que no comparten el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en la comparación por pares (post hoc) usando la corrección de Bonferroni. BF: Lactantes amamantados; EF: Fórmula infantil experimental; n: Tamaño muestral; ms: Milisegundos; SF: Fórmula infantil estándar; μV : Microvoltios; ': Minutos de ángulo visual. Los valores $p < 0,05$ se resaltan en negrita.

Para explorar más a fondo los efectos de la fórmula experimental en la función visual, se analizó la proporción de bebés que mostraron respuesta en el mínimo ángulo de resolución ($7\frac{1}{2}'$ de arco) a los 3 y 12 meses de edad. Como se muestra en la **Figura 15A**, en el grupo EF, un mayor porcentaje de bebés presentó respuesta a $7\frac{1}{2}'$ de arco a los 12 meses de edad en comparación con los 3 meses de edad ($p = 0,001$). Estos efectos no se observaron en los grupos de lactantes SF ($p = 0,227$) y BF ($p = 0,180$). Además, a los 12 meses de edad, la proporción de lactantes que presentaron respuesta a $7\frac{1}{2}'$ de arco fue similar entre los grupos BF y EF, siendo dicha proporción mayor que aquellos que recibieron SF ($p = 0,031$) (**Figura 15B**).

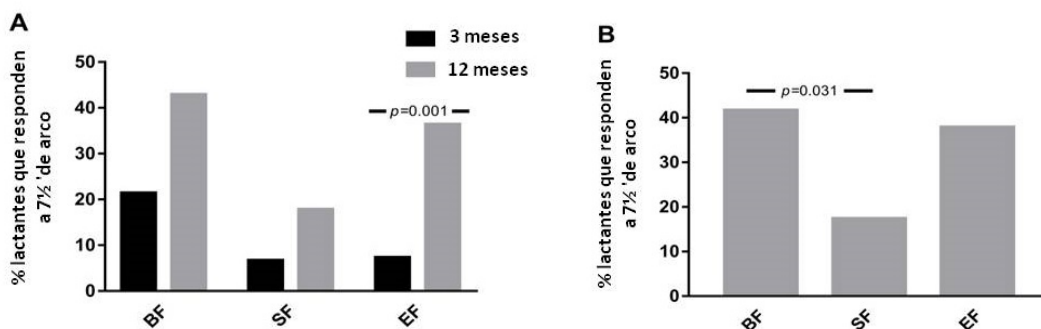


Figura 15. A) % de lactantes que presentaron respuesta a $7\frac{1}{2}'$ de arco a los 12 meses de edad en comparación con los 3 meses de edad en los tres grupos de estudio. **B)** % de lactantes a los 12 meses que mostraron una respuesta a $7\frac{1}{2}'$ de arco en los tres grupos de estudio. Los valores de p se obtuvieron del test de McNemar (**A**) y la prueba χ^2 o Fisher (**B**). BF: Leche materna; EF: Fórmula infantil experimental; SF: Fórmula infantil estándar.

b) ESTUDIO 2. Estudio de los efectos a largo plazo de la nueva fórmula infantil en el desarrollo del lenguaje en niños sanos a los 4 años de edad

b.1) Población de estudio

122 niños asistieron a la visita de seguimiento a los 4 años de edad; de éstos, 89 niños fueron alimentados con la fórmula infantil estándar (SF, n=46) o la fórmula infantil experimental enriquecida con nutrientes funcionales (EF, n=43) durante sus primeros 18 meses de vida. Además se incluyeron 33 niños alimentados con leche materna como grupo de referencia (BF). En la **Figura 16** se muestra la información detallada de los participantes desde la visita basal hasta los 4 años.

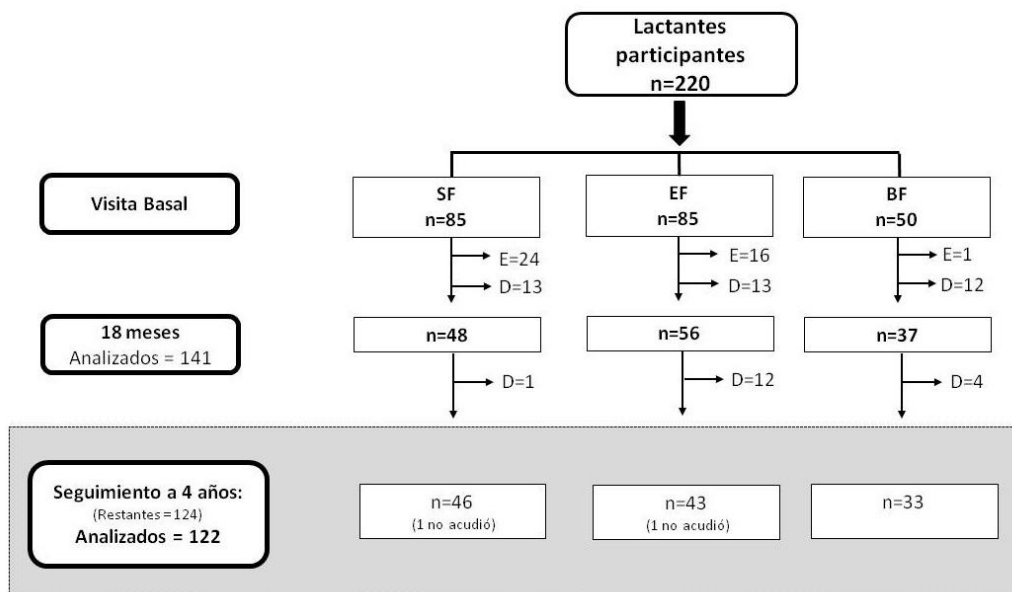


Figura 16. Abandonos y exclusiones desde la visita basal hasta los 4 años de edad. BF: Lactancia materna; D: Abandonos; E: Exclusiones; EF: Fórmula infantil experimental; n: Tamaño muestral; SF: Fórmula infantil estándar.

b.2) Características de los padres y niños participantes en el proyecto COGNIS a los 4 años de edad

Las características basales de los 122 padres y niños que continuaron en el proyecto hasta los 4 años de seguimiento se muestran en la **Tabla 9**. Como se puede observar, los padres y madres de los niños del grupo de leche materna eran mayores en edad que los padres del grupo SF ($p = 0,027$ y $p = 0,019$, respectivamente). Las madres del grupo BF mostraron un nivel educativo más alto ($p = 0,001$) que las de los grupos EF y SF, mientras que su CI sólo fue mayor en comparación con el de las madres de niños alimentados con EF ($p = 0,023$). Los padres del grupo BF también mostraron un mayor nivel educativo en comparación con los padres de los niños del grupo SF ($p = 0,040$). Además, el grupo BF presentó un nivel socioeconómico más alto que los grupos SF y EF ($p < 0,001$). Finalmente, en el grupo BF se encontró una mayor proporción de niñas que de niños en comparación con el grupo SF ($p = 0,034$). No obstante, las diferencias encontradas en cuanto a las características basales mencionadas no existen entre los grupos SF y EF.

Es importante destacar que, a los 4 años, no se observaron diferencias en el CI de los niños, lengua materna no española y tratamiento con logopeda.

Tabla 9. Características basales de los niños y padres que participan en el seguimiento a los 4 años de edad del proyecto COGNIS.

| Antecedentes padres | | Seguimiento a los 4 años | | | p^1 |
|-----------------------------------|-------------|------------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------|
| | | SF (n=46) | EF (n=43) | BF (n=33) | |
| Edad materna (años) | | 31(24-35) ^a | 31(28-34) ^{a,b} | 34(31-38) ^b | 0,019 |
| pIMC materno (kg/m ²) | | 24,17(21,05-26,30) | 25,15(22,21-28,48) | 24,46(23,05-25,95) | 0,478 |
| Nivel educativo materno | Primaria | 6(13,04) | 9(20,93) | 1(3,03) | 0,001 |
| | Secundaria | 12(26,09) ^{a,b} | 13(30,23) ^b | 2(6,06) ^a | |
| | FP | 13(28,26) | 15(34,88) | 9(27,27) | |
| | Universidad | 15(32,61) ^a | 6(13,95) ^a | 21(63,64) ^b | |
| CI materno (puntuación) | | 104(95-112,5) ^{a,b} | 100(89-108) ^a | 111(96-117) ^b | 0,023 |
| Tabaco embarazo | No | 36(80,00) | 36(83,72) | 31(93,94) | 0,220 |
| | Sí | 9(20,00) | 7(16,28) | 2(6,06) | |
| GWG (kg) | | 7(3,5-10) | 7(4-10) | 6,25(4,5-8,5) | 0,758 |
| Tipo de parto | Vaginal | 34(73,91) | 31(72,09) | 25(75,76) | 0,937 |
| | Cesárea | 12(26,09) | 12(27,91) | 8(24,24) | |
| Depresión postparto | No | 35(76,09) | 34(80,95) | 28(84,85) | 0,621 |
| | Sí | 11(23,91) | 8(19,05) | 5(15,15) | |
| Edad paterna (años) | | 32,50(6,69) ^a | 33,54(5,56) ^{a,b} | 36,24(4,38) ^b | 0,027 |
| Nivel educativo paterno | Primaria | 11(25,00) | 16(39,02) | 6(18,18) | 0,040 |
| | Secundaria | 16(36,36) ^a | 9(21,95) ^{a,b} | 4(12,12) ^b | |
| | FP | 8(18,18) | 9(21,95) | 10(30,30) | |
| | Universidad | 9(20,45) | 7(17,07) | 13(39,39) | |

Tabla 9 (continuación). Características basales de los niños y padres que participan en el seguimiento a los 4 años de edad del proyecto COGNIS.

| Antecedentes padres | | Seguimiento a los 4 años | | | <i>p</i> ¹ |
|---|-------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------|
| | | SF (n=46) | EF (n=43) | BF (n=33) | |
| Nivel educativo paterno | Primaria | 11(25,00) | 16(39,02) | 6(18,18) | 0,040 |
| | Secundaria | 16(36,36) ^a | 9(21,95) ^{a,b} | 4(12,12) ^b | |
| | FP | 8(18,18) | 9(21,95) | 10(30,30) | |
| | Universidad | 9(20,45) | 7(17,07) | 13(39,39) | |
| CI paterno (puntuación) | | 106,86±12,38 | 104,29±15,81 | 106,90±12,93 | 0,659 |
| Nivel socioeconómico | Bajo | 9(19,57) ^{a,b} | 10(23,81) ^b | 1(3,03) ^a | <0,001 |
| | Medio-bajo | 22(47,83) ^a | 25(59,52) ^a | 6(18,18) ^b | |
| | Medio-alto | 12(26,09) ^{a,b} | 4(9,52) ^b | 17(51,52) ^a | |
| | Alto | 3(6,52) ^a | 3(7,14) ^{a,b} | 9(27,27) ^b | |
| Lugar de residencia | Urbana | 20(44,44) | 11(26,19) | 8(24,24) | 0,095 |
| | Rural | 25(55,56) | 31(73,81) | 25(75,76) | |
| Hermanos | 0 | 15(33,33) | 18(42,86) | 8(24,24) | 0,238 |
| | ≥ 1 | 30(66,67) | 24(57,14) | 25(75,76) | |
| Edad gestacional (sem) | | 40(39-41) | 40(39-41) | 40(39-41) | 0,697 |
| Características del recién nacido y niño | | | | | |
| Peso al nacimiento (g) | | 3402,89±402,49 | 3418,84±482,08 | 3374,24±392,58 | 0,904 |
| Longitud al nacimiento (cm) | | 51(50-52) | 51(50-52) | 51(50-52) | 0,678 |
| Ø Cefálico al nacimiento (cm) | | 35(34-36) | 34(34-35) | 35(34-35) | 0,155 |
| Sexo del niño | Niño | 31(67,39) ^a | 27(62,79) ^{a,b} | 13(39,39) ^b | 0,034 |
| | Niña | 15(32,61) ^a | 16(37,21) ^{a,b} | 20(60,61) ^b | |

Tabla 9 (continuación). Características basales de los niños y padres que participan en el seguimiento a los 4 años de edad del proyecto COGNIS.

| Características del recién nacido y niño | Seguimiento a los 4 años | | | <i>p</i> ¹ | |
|--|--------------------------|--------------|--------------|-----------------------|-------|
| | SF (n=46) | EF (n=43) | BF (n=33) | | |
| CI niño (puntuación) | 111,5(97-118) | 113(103-120) | 115(105-121) | 0,551 | |
| IMC/edad niño | Delgadez severa | 0(0,00) | 0(0,00) | 0(0,00) | 0,388 |
| | Delgadez | 0(0,00) | 0(0,00) | 0(0,00) | |
| | Peso adecuado | 33(71,74) | 25(58,14) | 26(78,79) | |
| | Riesgo sobrepeso | 9(19,57) | 13(30,23) | 4(12,12) | |
| | Sobrepeso | 4(8,70) | 4(9,30) | 3(9,09) | |
| | Obesidad | 0(0,00) | 1(2,33) | 0(0,00) | |
| Lengua materna no española | 2(4,30) | 3(7,00) | 2(6,10) | 0,890 | |
| Tratamiento logopeda | 5(10,90) | 1(2,30) | 1(3,00) | 0,264 | |

Los datos se presentan como *n*(%) para datos categóricos, $X \pm SD$ para datos paramétricos y mediana(IQR) para datos no paramétricos. ¹Valores *p* para las diferencias generales entre los grupos de estudio COGNIS. Los valores de *p* se obtuvieron de ANOVA para variables que siguen la distribución normal, la prueba de suma de rangos de Kruskal-Wallis para variables no normales y la prueba de χ^2 o Fisher para variables categóricas. Los valores que no comparten el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en la comparación por pares (post hoc) usando la corrección de Bonferroni. BF: Grupo de leche materna; CI: Cociente de inteligencia; EF: Fórmula infantil experimental; FP: Formación profesional; GWG: Ganancia de peso durante el embarazo; *n*: Tamaño muestral; pIMC: Índice de masa corporal pregestacional; SF: Fórmula infantil estándar. Los valores *p* < 0,05 se resaltan en negrita.

b.3) Efecto de las fórmulas infantiles en el desarrollo del lenguaje en niños COGNIS a los 4 años de edad

Para analizar los efectos de las fórmulas infantiles y la lactancia materna en el desarrollo del lenguaje, se compararon las puntuaciones del PLON-R obtenidas por los niños a los 4 años de edad entre los grupos de estudio (**Tabla 10**). En el modelo no ajustado, los niños SF presentaron puntuaciones más bajas en el contenido del lenguaje ($p = 0,026$) y la puntuación total del test ($p = 0,029$) en comparación con los niños BF. Sin embargo, después de ajustar por edad, nivel educativo y CI maternos, edad y nivel educativo paternos, sexo del niño y nivel socioeconómico, estas diferencias desaparecieron. Cabe destacar que los niños que recibieron EF mostraron puntuaciones más altas en el uso del lenguaje ($p = 0,033$) y la expresión oral espontánea ($p = 0,024$) que los niños que recibieron fórmula infantil SF. Estas diferencias se mantuvieron significativas en el uso del lenguaje ($p = 0,035$) y la expresión oral espontánea oral ($p = 0,014$) después de ajustar por las variables confusoras anteriores.

Tabla 10. Efectos de las fórmulas infantiles en el desarrollo del lenguaje a los 4 años.

| Puntuaciones test PLON-R | SF (n=46) | EF (n=43) | BF (n=33) | p | p _{adj} |
|------------------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------|------------------|
| Forma ¹ | 54,85±18,18 | 56,49±16,92 | 59,39±15,28 | 0,503 | 0,680 |
| Fonología | 0,80±0,54 | 0,81±0,39 | 0,91±0,29 | 0,376 | 0,140 |
| Morfología | 3,28±1,05 | 3,40±0,85 | 3,48±0,87 | 0,630 | 0,281 |
| Sintaxis | | | | | |
| Repetición frases | 1,48±0,75 | 1,44±0,70 | 1,58±0,71 | 0,717 | 0,431 |
| Expresión oral espontánea | 1,8±0,40 | 1,95±0,30 | 1,91±0,29 | 0,512 | 0,230 |
| Contenido ¹ | 41,50±16,64 ^a | 42,84±18,08 ^{a,b} | 51,42±15,05 ^b | 0,026 | 0,441 |
| Léxico | 1,20±0,58 | 1,35±0,65 | 1,52±0,51 | 0,062 | 0,340 |
| Comprensión | 0,89±0,31 | 0,91±0,29 | 1,00±0,00 | 0,161 | 0,343 |
| Expresión | 0,30±0,47 | 0,44±0,50 | 0,52±0,51 | 0,149 | 0,496 |
| Identificación colores | 0,98±0,15 | 1,00±0,00 | 0,97±0,17 | 0,557 | 0,241 |
| Relaciones espaciales | 0,85±0,36 | 0,77±0,43 | 0,94±0,24 | 0,078 | 0,767 |
| Opuestos | 0,61±0,49 | 0,65±0,48 | 0,82±0,39 | 0,090 | 0,585 |
| Necesidades básicas | 0,78±0,42 | 0,72±0,45 | 0,88±0,33 | 0,207 | 0,953 |
| Uso ¹ | 46,00±11,35 ^a | 51,86±11,15 ^b | 50,79±10,51 ^{a,b} | 0,033 | 0,035 |
| Expresión oral espontánea (lámina) | 1,89±0,38 | 1,93±0,34 | 1,91±0,29 | 0,866 | 0,098 |
| Expresión oral espontánea (puzzle) | 0,4±0,50 ^a | 0,70±0,46 ^b | 0,67±0,48 ^{a,b} | 0,024 | 0,014 |
| Total ¹ | 47,07±16,90 ^a | 51,23±18,12 ^{a,b} | 57,48±15,18 ^b | 0,029 | 0,225 |

Los datos se presentan como $X \pm SD$ de las puntuaciones directas. ¹Los datos se presentan como $X \pm SD$ de las puntuaciones típicas. p es ANOVA. p_{adj} es ANCOVA ajustada por los siguientes factores de confusión: edad, nivel educativo y CI materno; edad y nivel educativo paterno; sexo del niño y nivel socioeconómico. Los valores que no comparten el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en la comparación por pares (post hoc) usando la corrección de Bonferroni. BF: Lactancia materna; EF: Fórmula infantil experimental; n: Tamaño muestral; SF: Fórmula infantil estándar. Los valores $p < 0,05$ se resaltan en negrita.

A continuación, evaluamos la asociación entre el tipo de alimentación recibida durante los primeros 18 meses y la clasificación clínica de las escalas del test PLON-R de acuerdo con los baremos de la prueba ("*normal*" o "*necesita mejorar/retraso*") (**Tabla 11**). El análisis mostró que los niños alimentados con SF se clasificaron con mayor frecuencia como "*necesita mejorar/retraso*" en el uso del lenguaje ($p = 0,020$) en comparación con los niños alimentados con EF. El grupo SF presentó, además, una mayor frecuencia en la categoría "*necesita mejorar/retraso*" en la puntuación total del PLON-R que aquellos niños que fueron alimentados al pecho ($p = 0,027$).

Tabla 11. Asociación entre las fórmulas infantiles y la clasificación clínica de las puntuaciones del test PLON-R a los 4 años de edad.

| Escalas PLON-R | | SF (n=46) | EF (n=43) | BF (n=33) | p^1 |
|------------------|------|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|
| Forma | NM/R | 13(28,26) | 9(20,93) | 4(12,12) | 0,224 |
| | N | 33(71,74) | 34(79,07) | 29(87,88) | |
| Contenido | NM/R | 37(80,43) | 32(74,42) | 20(60,61) | 0,142 |
| | N | 9(19,57) | 11(25,58) | 13(39,39) | |
| Uso | NM/R | 28(60,87) ^a | 14(32,56) ^b | 13(39,39) ^{a,b} | 0,020 |
| | N | 18(39,13) ^a | 29(67,44) ^b | 20(60,61) ^{a,b} | |
| Total | NM/R | 25(54,35) ^a | 19(44,19) ^{a,b} | 8(24,24) ^b | 0,027 |
| | N | 21(45,65) ^a | 24(55,81) ^{a,b} | 25(75,76) ^b | |

Los datos se presentan como n(%). ¹Los valores de p se obtuvieron de la prueba χ^2 o Fisher para variables categóricas. Los valores que no comparten el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en la comparación por pares (post hoc) usando la corrección de Bonferroni. BF: Lactancia materna; EF: Fórmula infantil experimental; n: Tamaño muestral; N: Normal; NM/R: Necesita mejorar/retraso; SF: Fórmula infantil estándar. Los valores $p < 0,05$ se resaltan en negrita.

Finalmente, se realizaron modelos de regresión logística (método Wald por pasos hacia delante) para evaluar la influencia de las diferentes variables de confusión en los resultados obtenidos (**Tabla 12**). En dichos modelos se incluyeron la edad, nivel educativo y CI maternos, la edad y el nivel educativo paternos, el nivel socioeconómico, el sexo del niño y los tres grupos de estudio. Los análisis mostraron que el tipo de alimentación durante los primeros 18 meses de vida (grupos COGNIS) afectó al uso del lenguaje a los 4 años. En concreto, los niños alimentados con SF presentaron un mayor riesgo de sufrir problemas en el uso del lenguaje [OR: 8,500 (IC 95%: 1,504-48,049); $p = 0,015$] que los niños BF. Además, los niños que tenían un nivel socioeconómico más bajo mostraron una tendencia a tener un mayor riesgo de sufrir problemas en el contenido del lenguaje [OR: 3,583 (IC 95%: 0,977-13,148); $p = 0,054$] y puntuación total del PLON-R [OR: 4,821 (IC 95%: 0,966-24,063); $p = 0,055$]. No se encontró ningún efecto de otras variables (edad, nivel educativo y CI maternos, la edad y el nivel educativo paternos, y el sexo del niño) sobre el desarrollo del lenguaje a los 4 años.

Tabla 12. Efecto de los grupos COGNIS y el nivel socioeconómico sobre el lenguaje a los 4 años.

| Escalas PLON-R | SF* | P | Nivel | p |
|------------------|----------------------|--------------|--------------------------------|-------|
| | OR (95% IC) | | Socioeconómico† OR (95% IC) | |
| Forma | - | - | - | - |
| Contenido | - | - | 3,583 (0,977-13,148) | 0,054 |
| Uso | 8,500 (1,504-48,049) | 0,015 | - | - |
| Total | - | - | 4,821 (0,966-24,063) | 0,055 |

El modelo es una regresión logística (método de Wald). Escalas dicotomizadas para regresión logística binaria: "normal" y "necesita mejorar/retraso".

*Grupo de lactancia materna como referencia. El grupo SF no se incluyó en el modelo de forma, contenido y puntaje total del PLON-R. †Alto nivel socioeconómico como referencia. El nivel socioeconómico no se incluyó en el modelo de forma y uso del lenguaje.

IC: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio; SF: Fórmula infantil estándar. Los valores $p < 0,05$ se resaltan en negrita.

c) **ESTUDIO 3. Impacto de la nueva fórmula infantil sobre el desarrollo del comportamiento en niños sanos a los 2,5 años de edad, en comparación con aquellos alimentados con una fórmula estándar o lactancia materna exclusiva**

c.1) Población de estudio

El análisis incluyó a 103 niños de 2,5 años que participaron en el estudio COGNIS. De ellos, durante sus primeros 18 meses de vida, 70 niños fueron alimentados con una fórmula infantil estándar (SF, n=29) o la fórmula infantil experimental (EF, n=41). El grupo de control estuvo formado por 33 niños que tomaron leche materna exclusiva (BF). En la **Figura 17** se muestra el diagrama de reclutamiento, exclusiones y abandonos de los participantes hasta los 2,5 años de edad.

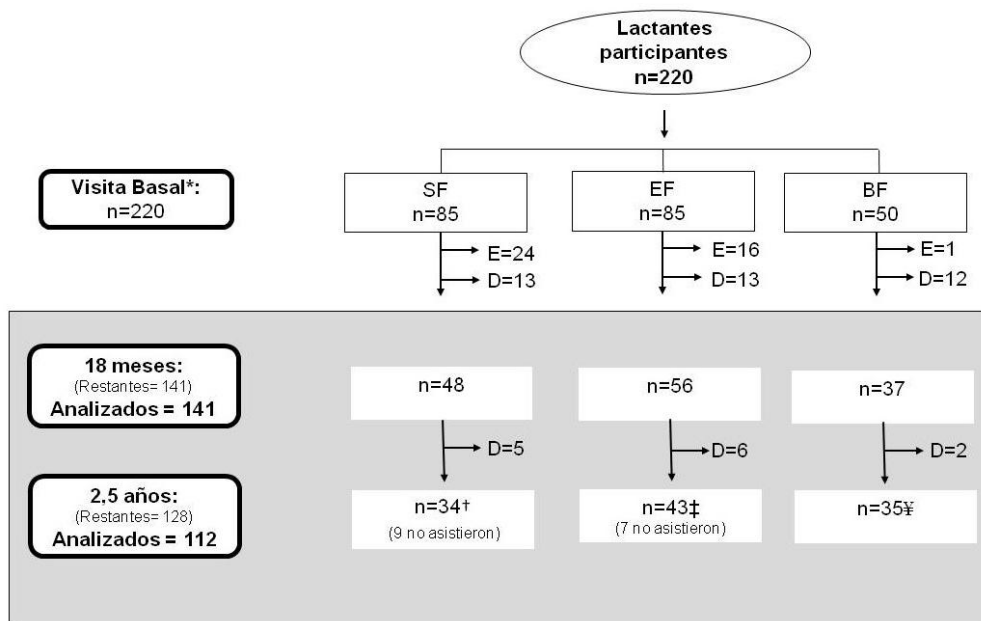


Figura 17. Diagrama de los participantes en el proyecto COGNIS desde el reclutamiento hasta los 2,5 años. BF: Lactancia materna; D: Abandonos; E: Exclusiones; EF: Fórmula infantil experimental; n: Tamaño muestral; SF: Fórmula infantil estándar. † 5 madres no rellenaron el test CBCL a los 2,5 años de edad; ‡ 2 madres no rellenaron el test CBCL a los 2,5 años de edad; ¥ 2 madres no rellenaron el test CBCL a los 2,5 años de edad. *El reclutamiento en los bebés del grupo de lactancia materna fue de 0 a 6 meses de vida.

c.2) Características de los padres y niños participantes en el proyecto COGNIS a los 2,5 años de edad

Los antecedentes y las características basales de los padres e hijos participantes en el seguimiento a los 2,5 años se muestran en la **Tabla 13**. Hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio con respecto al nivel educativo materno, el lugar de residencia y el nivel socioeconómico. De hecho, las madres de niños con BF mostraron un mayor nivel educativo ($p = 0,001$) y vivían con mayor frecuencia en áreas rurales ($p = 0,012$) en comparación con las

madres de bebés alimentados con SF y EF. Respecto al nivel socioeconómico, aquellos padres cuyos hijos fueron amamantados tuvieron un nivel más alto en comparación con los padres de los lactantes alimentados con EF ($p < 0,001$). Por el propio diseño del estudio se encontraron diferencias en los días que tomaron lactancia materna ($p < 0,001$), pero estas diferencias no se dan entre los dos grupos de fórmula. En el resto de características no se encontraron diferencias significativas.

Tabla 13. Antecedentes de los padres y niños participantes en proyecto COGNIS a los 2,5 años de edad.

| Seguimiento 2,5 años | | | | | |
|-----------------------------------|-------------|------------------------|--------------------------|------------------------|----------------|
| Características basales | | SF (n=29) | EF (n=41) | BF (n=33) | p ¹ |
| Edad materna (años) | | 33(29,5-35) | 32(29-36) | 34(31-38,5) | 0,268 |
| pIMC materno (kg/m ²) | | 24,18 ±3,50 | 24,28±4,26 | 24,90±3,16 | 0,713 |
| Nivel educativo materno | Primaria | 4(13,80) | 6(14,60) | 1(3,00) | 0,001 |
| | Secundaria | 11(37,90) ^a | 10(24,40) ^{a,b} | 2(6,10) ^b | |
| | FP | 4(13,80) | 15(36,60) | 8(24,20) | |
| | Universidad | 10(34,50) ^a | 10(24,40) ^a | 22(66,70) ^b | |
| CI materno (puntuación) | | 105,38±15,51 | 102,41±12,92 | 109,52±14,10 | 0,102 |
| Tabaco embarazo | No | 21(77,80) | 33(82,50) | 31(93,90) | 0,161 |
| | Sí | 6(22,20) | 7(17,50) | 2(6,10) | |
| GWG (kg) | | 5(3-8) | 5(3-8,75) | 6(4,25-8,75) | 0,418 |
| Tipo de parto | Vaginal | 23(79,30) | 27(65,90) | 25(75,80) | 0,463 |
| | Cesárea | 6(20,70) | 14(34,10) | 8(24,20) | |
| Depresión postparto | No | 22(75,90) | 34(82,90) | 28(84,80) | 0,633 |
| | Sí | 7(24,10) | 7(17,10) | 5(15,20) | |
| Nivel educativo paterno | Primaria | 10(34,50) | 16(39,00) | 6(18,20) | 0,447 |
| | Secundaria | 6(20,70) | 8(19,50) | 5(15,20) | |
| | FP | 6(20,70) | 9(22,00) | 10(30,30) | |
| | Universidad | 7(24,10) | 8(19,50) | 12(36,40) | |
| CI paterno (puntuación) | | 107,76±14,05 | 104,78±15,11 | 106,90±12,93 | 0,699 |

Tabla 13 (continuación). Antecedentes de los padres y niños participantes en proyecto COGNIS a los 2,5 años de edad.

| | | Seguimiento 2,5 años | | | |
|-------------------------------|------------|------------------------|--------------------------|------------------------|------------------|
| Características basales | | SF (n=29) | EF (n=41) | BF (n=33) | p ¹ |
| Nivel socioeconómico | Bajo | 6(21,4) ^{a,b} | 13(31,7) ^b | 1(3,0) ^a | <0,001 |
| | Medio-bajo | 14(50,0) | 21(51,2) | 11(33,3) | |
| | Medio-alto | 7(25,0) ^{a,b} | 7(17,1) ^b | 14(42,4) ^a | |
| | Alto | 1(3,6) ^{a,b} | 0(0,0) ^b | 7(21,3) ^a | |
| Lugar de residencia | Urbana | 18(62,10) ^a | 13(33,30) ^{a,b} | 9(27,30) ^b | 0,012 |
| | Rural | 11(37,90) ^a | 26(66,70) ^{a,b} | 24(72,70) ^b | |
| Hermanos | 0 | 9(31,00) | 16(39,00) | 12(36,40) | 0,789 |
| | ≥ 1 | 20(69,00) | 25(61,00) | 21(63,60) | |
| Edad gestacional (sem) | | 40(39-41) | 40(37,5-40,5) | 40(38,5-41) | 0,670 |
| Peso al nacimiento (g) | | 3344,83±462,60 | 3297,32±568,98 | 3374,24±392,58 | 0,738 |
| Longitud al nacimiento (cm) | | 51(49,25-52,87) | 51(49-52) | 51(50-52) | 0,697 |
| Ø cefálico al nacimiento (cm) | | 35(34-35,75) | 34(33,5-35) | 35(33,62-35,75) | 0,245 |
| Sexo | Niño | 18(62,10) | 25(61,00) | 13(39,4) | 0,059 |
| | Niña | 11(37,90) | 16(39,00) | 20(60,6) | |
| Lactancia materna (días) | | 15(5-43,5) | 14(2,5-29,5) | 390(270-765) | <0,001 |

Los datos se presentan como n(%) para datos categóricos, X±SD para datos paramétricos y mediana(IQR) para datos no paramétricos. ¹Valores de p para las diferencias generales entre los grupos de estudio COGNIS. Los valores de p se obtuvieron de ANOVA para variables que siguen la distribución normal, la prueba de suma de rangos de Kruskal-Wallis para variables no normales y la prueba de χ^2 o Fisher para variables categóricas. Los valores que no comparten el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en la comparación por pares (post hoc) usando la corrección de Bonferroni. BF: Grupo de leche materna; CI: Cociente de inteligencia; EF: Fórmula infantil experimental; FP: Formación profesional; GWG: Ganancia de peso durante el embarazo; pIMC: Índice de masa corporal pregestacional; n: Tamaño muestral; sem: Semanas; SF: Fórmula infantil estándar; Ø: Perímetro. Los valores p < 0,05 se resaltan en negrita.

c.3) Relación de la nueva fórmula infantil y la lactancia materna con el desarrollo de problemas conductuales a los 2,5 años de edad

La asociación entre el tipo de alimentación recibido durante los primeros 18 meses de vida y la clasificación de las puntuaciones según baremos del CBCL ("*normal*", "*borderline*" y "*patológico*") se presenta en la **Tabla 14**. El análisis mostró que los niños alimentados con SF se categorizaron más frecuentemente como "*borderline*" en problemas de internalización que los niños con BF ($p = 0,042$). Además, los niños del grupo EF presentaron con menor frecuencia problemas "*patológicos*" afectivos ($p = 0,026$) en comparación con los niños del grupo SF a los 2,5 años de edad. Es importante destacar que, en líneas generales, el porcentaje de niños alimentados con la nueva fórmula se clasifican como "*normales*" en los problemas de comportamiento de forma similar a los niños alimentados con lactancia materna exclusiva.

Tabla 14. Asociación entre el tipo de alimentación recibida durante los primeros meses de vida y la clasificación clínica de los problemas de conducta según el CBCL en niños de 2,5 años.

| Escalas CBCL | | SF (n=29) | EF (n=41) | BF (n=33) | p^1 |
|------------------------|-------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|--------------|
| Emocionalidad reactiva | <i>normal</i> | 24(82,76) | 39(95,12) | 32(96,97) | 0,273 |
| | <i>borderline</i> | 3(10,34) | 1(2,44) | 1(3,03) | |
| | <i>patológico</i> | 2(6,90) | 1(2,44) | 0(0,00) | |
| Ansiedad/Depresión | <i>normal</i> | 25(86,21) | 38(92,68) | 31(93,94) | 0,173 |
| | <i>borderline</i> | 1(3,45) | 3(7,32) | 2(6,06) | |
| | <i>patológico</i> | 3(10,34) | 0(0,00) | 0(0,00) | |
| Somatización | <i>normal</i> | 24(82,76) | 37(90,24) | 30(90,91) | 0,430 |
| | <i>borderline</i> | 2(6,90) | 2(4,88) | 3(9,09) | |
| | <i>patológico</i> | 3(10,34) | 2(4,88) | 0(0,00) | |
| Introversión | <i>normal</i> | 26(89,66) | 37(90,24) | 31(93,94) | 0,243 |
| | <i>borderline</i> | 0(0,00) | 1(2,44) | 2(6,06) | |
| | <i>patológico</i> | 3(10,34) | 3(7,32) | 0(0,00) | |
| P. Sueño | <i>normal</i> | 28(96,55) | 37(90,24) | 28(84,85) | 0,657 |
| | <i>borderline</i> | 0(0,00) | 1(2,44) | 2(6,06) | |
| | <i>patológico</i> | 1(3,45) | 3(7,32) | 3(9,09) | |
| P. Atención | <i>normal</i> | 25(86,20) | 39(95,12) | 32(96,97) | 0,333 |
| | <i>borderline</i> | 2(6,90) | 2(4,88) | 1(3,03) | |
| | <i>patológico</i> | 2(6,90) | 0(0,00) | 0(0,00) | |
| Conducta agresiva | <i>normal</i> | 26(89,66) | 39(95,12) | 32(96,97) | 0,317 |
| | <i>borderline</i> | 1(3,44) | 2(4,88) | 0(0,00) | |
| | <i>patológico</i> | 2(6,90) | 0(0,00) | 1(3,03) | |
| P. Internalizantes | <i>normal</i> | 17(58,62) | 33(80,49) | 28(84,85) | 0,042 |
| | <i>borderline</i> | 7(24,14) ^a | 6(14,63) ^{a,b} | 1(3,03) ^b | |
| | <i>patológico</i> | 5(17,24) | 2(4,88) | 4(12,12) | |
| P. Externalizantes | <i>normal</i> | 22(75,86) | 36(87,80) | 29(87,88) | 0,145 |
| | <i>borderline</i> | 1(3,45) | 3(7,32) | 3(9,09) | |
| | <i>patológico</i> | 6(20,69) | 2(4,88) | 1(3,03) | |

Tabla 14 (continuación). Asociación entre el tipo de alimentación recibida durante los primeros meses de vida y la clasificación clínica de los problemas de conducta según el CBCL en niños de 2,5 años.

| Escalas CBCL | | SF (n=29) | EF (n=41) | BF (n=33) | p^1 |
|-------------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|------------------------|--------------|
| P. Totales | <i>normal</i> | 19(65,52) | 33(80,49) | 28(84,85) | 0,134 |
| | <i>borderline</i> | 3(10,34) | 6(14,63) | 2(6,06) | |
| | <i>patológico</i> | 7(24,14) | 2(4,88) | 3(9,09) | |
| P. Afectivos | <i>normal</i> | 25(86,21) | 40(97,56) | 28(84,85) | 0,026 |
| | <i>borderline</i> | 0(0,00) | 1(2,44) | 3(9,09) | |
| | <i>patológico</i> | 4(13,79) ^a | 0(0,00) ^b | 2(6,06) ^{a,b} | |
| P. Ansiedad | <i>normal</i> | 24(82,76) | 36(87,80) | 29(87,88) | 0,918 |
| | <i>borderline</i> | 1(3,45) | 1(2,44) | 0(0,00) | |
| | <i>patológico</i> | 4(13,79) | 4(9,76) | 4(12,12) | |
| P. Generales desarrollo | <i>normal</i> | 23(79,31) | 34(82,93) | 32(96,97) | 0,247 |
| | <i>borderline</i> | 4(13,79) | 4(9,76) | 1(3,03) | |
| | <i>patológico</i> | 2(6,90) | 3(7,31) | 0(0,00) | |
| TDAH | <i>normal</i> | 26(89,65) | 39(95,12) | 33(100,00) | 0,459 |
| | <i>borderline</i> | 1(3,45) | 1(2,44) | 0(0,00) | |
| | <i>patológico</i> | 2(6,90) | 1(2,44) | 0(0,00) | |
| Oposición desafiante | <i>normal</i> | 28(96,55) | 37(90,24) | 32(96,97) | 0,853 |
| | <i>borderline</i> | 0(0,00) | 1(2,44) | 0(0,00) | |
| | <i>patológico</i> | 1(3,45) | 3(7,32) | 1(3,03) | |

Los datos se presentan como n(%) para datos categóricos. ¹Valores de p para las diferencias generales entre los grupos de estudio COGNIS. Los valores de p se obtuvieron de la prueba de χ^2 o Fisher para variables categóricas. Los valores que no comparten el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en la comparación por pares (post hoc) usando la corrección de Bonferroni. BF: Grupo de leche materna; EF: Fórmula infantil experimental; n: Tamaño muestral; P: Problemas; SF: Fórmula infantil estándar; TDAH: Trastorno déficit atención e hiperactividad. Los valores $p < 0,05$ se resaltan en negrita.

c.4) Influencia del tipo de alimentación recibida durante los primeros 18 meses de vida u otros factores confusores sobre el desarrollo de problemas a los 2,5 años de vida

Finalmente, se realizaron modelos de regresión logística (método introducir y Wald por pasos hacia delante) para evaluar la influencia de las diferentes variables de confusión en los resultados obtenidos (**Tabla 15**). A los 2,5 años de edad, en el modelo no ajustado, los niños alimentados con EF no mostraron un mayor riesgo de sufrir problemas de comportamiento en comparación con los niños BF. Sin embargo, los niños del grupo SF sí mostraron un mayor riesgo de sufrir problemas internalizantes [OR: 3,95 (IC 95%: 1,19-13,19), $p = 0,025$], en comparación con los niños del grupo BF. Después de ajustar por el nivel educativo materno (Modelo 1), nivel socioeconómico (Modelo 2) y lugar de residencia (Modelo 3), los niños EF presentaron un menor riesgo de sufrir problemas afectivos [OR: 0,05 (IC 95%: 0,00-0,63), $p = 0,021$; OR: 0,05 (IC 95%: 0,00-0,83), $p = 0,036$; OR: 0,06 (IC 95%: 0,00-0,88), $p = 0,040$, respectivamente], en comparación con el grupo BF.

Es importante destacar que no se obtuvieron datos clínicamente patológicos en cuanto a problemas de TDAH en los niños participantes en el estudio COGNIS a los 2,5 años de edad, probablemente debido a la dificultad para detectar este tipo de problemas a tan temprana edad.

Tabla 15. Efecto de las fórmulas infantiles sobre las diferentes escalas del CBCL a los 2,5 años (0="normal" (referencia), 1="borderline/patológico")¹.

| Escalas CBCL | Grupo | Modelo no ajustado (n=103) | | Modelo 1 (n=103) | | Modelo 2 (n=102) | | Modelo 3 (n=100) | |
|---------------|-------|-------------------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|-------|---------------------|-------|
| | | OR (95% IC) | p | OR (95% IC) | P | OR (95% IC) | p | OR (95% IC) | p |
| E. Reactiva | SF | 6,67(0,73-60,85) | 0,093 | 3,12(0,28-35,25) | 0,357 | 2,88(0,24-34,62) | 0,405 | 5,84(0,42-80,42) | 0,188 |
| | EF | 1,64(0,14-18,93) | 0,691 | 0,71(0,05-9,96) | 0,800 | 0,86(0,06-12,62) | 0,914 | 0,41(0,02-9,39) | 0,574 |
| Ans/Depresión | SF | 2,48(0,42-14,66) | 0,317 | 0,85(0,09-8,13) | 0,888 | 0,64(0,06-6,88) | 0,714 | 0,51(0,04-7,10) | 0,612 |
| | EF | 1,22(0,19-7,79) | 0,831 | 0,34(0,03-3,50) | 0,339 | 0,34(0,03-3,55) | 0,366 | 0,35(0,03-3,58) | 0,375 |
| Somatización | SF | 2,08(0,45-9,61) | 0,347 | 0,83(0,15-4,98) | 0,842 | 0,45(0,05-3,89) | 0,469 | 0,22(0,02-2,64) | 0,233 |
| | EF | 1,08(0,22-5,21) | 0,923 | 0,50(0,08-2,96) | 0,442 | 0,30(0,04-2,36) | 0,254 | 0,30(0,04-2,30) | 0,241 |
| Introversión | SF | 1,79(0,28-11,53) | 0,541 | 0,79(0,09-6,88) | 0,823 | 0,70(0,05-9,49) | 0,790 | 0,38(0,02-6,97) | 0,511 |
| | EF | 1,68(0,29-9,77) | 0,566 | 0,68(0,10-5,09) | 0,704 | 0,91(0,09-9,63) | 0,935 | 0,94(0,08-10,44) | 0,959 |
| P. Sueño | SF | 0,20(0,02-1,82) | 0,153 | 0,22(0,02-2,27) | 0,205 | 0,22(0,02-2,27) | 0,202 | 0,18(0,02-2,21) | 0,183 |
| | EF | 0,61(0,15-2,46) | 0,483 | 0,57(0,13-2,61) | 0,460 | 0,51(0,10-2,67) | 0,424 | 0,48(0,10-2,58) | 0,393 |
| P. Atención | SF | 5,12(0,54-48,72) | 0,155 | 3,55(0,31-40,25) | 0,307 | 4,15(0,34-50,81) | 0,266 | 3,30(0,24-45,66) | 0,372 |
| | EF | 1,64(0,14-18,93) | 0,691 | 0,93(0,07-12,09) | 0,958 | 1,72(0,12-24,85) | 0,690 | 1,65(0,12-23,43) | 0,712 |
| C. Agresiva | SF | 3,69(0,36-37,63) | 0,270 | 2,19(0,17-28,92) | 0,552 | 1,27(0,08-20,60) | 0,865 | 1,81(0,09-36,12) | 0,697 |
| | EF | 1,64(0,14-18,93) | 0,691 | 0,81(0,06-11,87) | 0,874 | 0,70(0,05-10,63) | 0,795 | 0,78(0,05-12,31) | 0,858 |

Tabla 15 (continuación). Efecto de las fórmulas infantiles sobre las diferentes escalas del CBCL a los 2,5 años (0="normal" (referencia), 1="borderline/patológico")¹.

| Escalas CBCL | Grupo | Modelo no ajustado (n=103) | | Modelo 1 (n=103) | | Modelo 2 (n=102) | | Modelo 3 (n=100) | |
|----------------|-------|-------------------------------|-------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|
| | | OR (95% IC) | p | OR (95% IC) | p | OR (95% IC) | p | OR (95% IC) | p |
| P. Afectivos | SF | 0,90(0,21-3,71) | 0,880 | 0,28(0,04-1,89) | 0,186 | 0,21(0,02-1,90) | 0,162 | 0,16(0,01-1,88) | 0,144 |
| | EF | 0,14(0,02-1,26) | 0,080 | 0,05(0,00-0,63) | 0,021 | 0,05(0,00-0,83) | 0,036 | 0,06(0,00-0,88) | 0,040 |
| P. Ansiedad | SF | 1,51(0,36-6,26) | 0,570 | 0,90(0,17-4,66) | 0,896 | 0,84(0,15-4,85) | 0,844 | 0,51(0,07-3,62) | 0,499 |
| | EF | 1,01(0,25-4,10) | 0,992 | 0,59(0,11-3,02) | 0,523 | 0,67(0,13-3,74) | 0,647 | 0,60(0,11-3,29) | 0,553 |
| P. Desarrollo | SF | 8,35(0,95-74,13) | 0,057 | 5,49(0,50-59,71) | 0,162 | 4,98(0,44-56,33) | 0,195 | 3,40(0,28-43,27) | 0,346 |
| | EF | 6,59(0,77-56,57) | 0,086 | 3,10(0,33-29,39) | 0,323 | 3,51(0,35-35,40) | 0,288 | 3,80(0,36-39,63) | 0,265 |
| P. TDAH | SF | N/D | N/D | N/D | N/D | N/D | N/D | N/D | N/D |
| | EF | N/D | N/D | N/D | N/D | N/D | N/D | N/D | N/D |
| Op. Desafiante | SF | 1,14(0,07-19,13) | 0,926 | 0,83(0,04-17,71) | 0,904 | 0,89(0,04-20,25) | 0,936 | 1,07(0,04-30,34) | 0,971 |
| | EF | 3,46(0,37-32,56) | 0,278 | 2,20(0,19-25,23) | 0,527 | 2,08(0,17-25,28) | 0,564 | 2,22(0,17-28,67) | 0,541 |

Tabla 15 (continuación). Efecto de las fórmulas infantiles sobre las diferentes escalas del CBCL a los 2,5 años (0="normal" (referencia), 1="borderline/patológico")¹.

| Escalas CBCL | Grupo | Modelo no ajustado (n=103) | | Modelo 1 (n=103) | | Modelo 2 (n=102) | | Modelo 3 (n=100) | |
|--------------------|-------|-------------------------------|--------------|---------------------|----------|---------------------|----------|---------------------|----------|
| | | OR (95% IC) | <i>p</i> | OR (95% IC) | <i>p</i> | OR (95% IC) | <i>p</i> | OR (95% IC) | <i>p</i> |
| P. Internalizantes | SF | 3,95(1,19-13,19) | 0,025 | 2,36(0,61-9,12) | 0,214 | 2,76(0,66-11,58) | 0,166 | 2,67(0,58-12,36) | 0,209 |
| | EF | 1,36(0,40-4,62) | 0,625 | 0,68(0,17-2,60) | 0,561 | 0,93(0,22-3,99) | 0,917 | 1,00(0,23-4,30) | 0,991 |
| P. Externalizantes | SF | 2,31(0,60-8,88) | 0,224 | 0,86(0,17-4,43) | 0,851 | 0,73(0,13-4,02) | 0,720 | 0,52(0,08-3,41) | 0,495 |
| | EF | 1,01(0,25-4,10) | 0,992 | 0,35(0,07-1,84) | 0,215 | 0,36(0,06-1,95) | 0,231 | 0,36(0,07-2,00) | 0,244 |
| P. Totales | SF | 2,95(0,87-10,00) | 0,083 | 1,50(0,37-6,08) | 0,568 | 1,61(0,38-7,03) | 0,524 | 1,28(0,26-6,31) | 0,759 |
| | EF | 1,36(0,40-4,62) | 0,625 | 0,64(0,16-2,54) | 0,516 | 0,76(0,17-3,40) | 0,717 | 0,78(0,18-3,54) | 0,763 |

¹Análisis de regresión logística (método introducir por pasos) de las puntuaciones de CBCL según el grupo de estudio (grupo de lactancia materna como referencia), ajustado por: Modelo 1: Nivel educativo materno; Modelo 2: Modelo 1 más nivel socioeconómico; Modelo 3: Modelo 2 más lugar de residencia. Ans: Ansiedad; C: Conducta; E: Emocionalidad; EF: Fórmula infantil experimental; IC: Intervalo confianza; n: Tamaño muestral; N/D: No disponible; Op: Oposición; OR: Odds Ratio; P: Problemas; SF: Fórmula infantil estándar; TDAH: Trastorno déficit atención e hiperactividad. Los valores $p < 0,05$ se resaltan en negrita.

Finalmente, para evaluar la influencia de otras variables de confusión, se construyó un modelo de regresión logística por pasos (método Wald) en el cual se incluyeron el nivel educativo materno, lugar de residencia, nivel socioeconómico y los tres grupos de estudio (**Tabla 16**). Nuestro análisis sugiere que sólo el nivel educativo de la madre se asocia positivamente con el desarrollo del comportamiento en sus hijos a los 2,5 años de edad. De hecho, los niños cuyas madres tenían un nivel educativo más bajo mostraron un mayor riesgo de sufrir problemas de conducta, tales como ansiedad/depresión [OR: 27,333 (IC 95%: 2,599-287,415), $p = 0,006$], somatización [OR: 8,000 (IC 95%: 1,452-44,090), $p = 0,017$], introversión [OR: 17,571 (IC 95%: 1,593-193,871), $p = 0,019$], problemas de ansiedad [OR: 6,333 (IC 95%: 1,239-32,376) , $p = 0,027$], problemas internalizantes [OR: 7,125 (IC 95%: 1,857-27,341), $p = 0,004$], problemas externalizantes [OR: 13,333 (IC 95%: 1,990-89,318), $p = 0,008$] y problemas totales [OR : 9,500 (IC 95%: 1,895-47,614), $p = 0,006$].

Tabla 16. Asociación del nivel educativo materno (n=103) con el desarrollo del comportamiento de los hijos a los 2,5 años de edad.

| Escalas CBCL | OR (95% IC) | p ¹ |
|--------------------------------|-----------------------|----------------|
| Emocionalidad reactiva | N/D | N/D |
| Ansiedad/Depresión | 27,333(2,599-287,415) | 0,006 |
| Somatización | 8,000(1,452-44,090) | 0,017 |
| Introversión | 17,571(1,593-193,871) | 0,019 |
| Problemas de sueño | N/D | N/D |
| Problemas atención | N/D | N/D |
| Conducta agresiva | N/D | N/D |
| Problemas internalizantes | 7,125(1,857-27,341) | 0,004 |
| Problemas externalizantes | 13,333(1,990-89,318) | 0,008 |
| Problemas totales | 9,500(1,895-47,614) | 0,006 |
| Problemas afectivos | N/D | N/D |
| Problemas ansiedad | 6,333(1,239-32,376) | 0,027 |
| Problemas generales desarrollo | N/D | N/D |
| TDAH | N/D | N/D |
| Oposición desafiantes | N/D | N/D |

¹Modelo regresión logística (método Wald). Escalas dicotomizadas para regresión logística binaria: "normal" y "borderline/patológico". IC: Intervalo de confianza; N/D: No disponible; OR: Odds Ratio; TDAH: Trastorno déficit atención e hiperactividad. Los valores $p < 0,05$ se resaltan en negrita.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Los primeros 1000 días de vida, abarcando desde el momento de la concepción hasta los dos años, son críticos para el correcto establecimiento de las bases moleculares, genéticas y metabólicas que influirán decisivamente en lograr una vida adulta saludable²¹³. Este periodo representa una ventana de oportunidad para obtener los beneficios de una nutrición óptima con efectos durante el resto de la vida²¹⁴. Existe evidencia científica de que la nutrición durante las etapas tempranas es capaz de modular la expresión de genes y proteínas²¹⁵, influyendo sobre el crecimiento y el desarrollo cognitivo y funcional del organismo^{83,216}. Los datos obtenidos hasta el momento sugieren que intervenciones nutricionales precoces pueden reducir el riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles y favorecer un envejecimiento saludable^{49,217-219}.

La lactancia materna es el *"gold standard"* de la nutrición infantil para alcanzar un crecimiento y desarrollo óptimos, y se asocia a resultados positivos para la salud de los niños y en las propias madres^{17,220,221}. No obstante, no siempre es posible dar el pecho, y por eso resulta necesario desarrollar fórmulas infantiles que, durante los primeros meses de vida, favorezcan un adecuado crecimiento y desarrollo cognitivo, que promuevan un correcto desarrollo del sistema inmune y el establecimiento de una microbiota intestinal saludable.

Considerando que los estudios disponibles sobre la suplementación de fórmulas infantiles con MFGM, AGPI-CL, pre- y probióticos, nucleótidos y ácido siálico han mostrado resultados prometedores con respecto al crecimiento y desarrollo neurológico, la adición de estos nutrientes constituye en nuestros días un desafío para mejorar la salud de la población en general. Además, el conocimiento de cómo diferentes compuestos bioactivos pueden ejercer un efecto sobre la programación postnatal podría ser la referencia para la mejora de nuevas fórmulas infantiles, acercándolas a la composición y funcionalidad de la leche materna.

En el presente trabajo se ha explorado el impacto de una intervención nutricional precoz en lactantes sanos durante los primeros 18 meses de vida, teniendo en cuenta diferentes factores ambientales, socioculturales y genéticos, sobre el crecimiento hasta los 18 meses, la conducta a los 2,5 años, y el desarrollo del lenguaje a los 4 años de edad. Los hallazgos presentados sugieren que la nueva fórmula experimental puede promover efectos positivos sobre el *crecimiento, desarrollo neurológico y conductual* de los niños.

1. Influencia de la nueva fórmula infantil sobre el crecimiento somático hasta los 18 meses de vida

La evolución de los *Z-Scores* de peso, talla e IMC mostró un crecimiento adecuado de los lactantes alimentados con fórmula (tanto experimental como estándar) durante los primeros 18 meses de vida, sin diferencias significativas

respecto al patrón de crecimiento de los niños alimentados con lactancia materna exclusiva. La valoración del patrón de crecimiento no fue el objetivo principal de este estudio, por lo que el cálculo del tamaño muestral no iba encaminado a demostrar estas posibles diferencias. Esto explicaría que no se hayan obtenido diferencias significativas en los puntos de crecimiento analizados, a pesar de la similitud entre BF y EF que se observa en las curvas de peso (WLZ) e IMC (BAZ) obtenidas desde los 12 a los 18 meses de vida. No obstante, estos resultados nos permiten sugerir que el aporte de nutrientes bioactivos mediante la nueva fórmula podría influir positivamente sobre el patrón de crecimiento, acercándolo al estándar de referencia mostrado por los niños alimentados con leche materna exclusiva.

Numerosos estudios han mostrado diferencias en el patrón de crecimiento de niños alimentados con fórmulas infantiles en comparación con los que reciben lactancia materna, de manera que los niños con fórmula crecen más rápidamente y adquieren una mayor adiposidad durante el primer año de vida^{20,21}. En este sentido, revisiones sistemáticas han puesto de manifiesto que la ganancia rápida de peso en el lactante se asocia a un mayor riesgo de obesidad en la infancia, adolescencia y la etapa adulta^{29,30,32-34}. Asimismo, esta rápida ganancia de peso y del IMC durante los primeros 6 meses de vida se asocia con un incremento de la masa grasa corporal y un mayor perímetro de

cintura en etapas posteriores²⁷, así como con un mayor riesgo de resistencia a la insulina y de diabetes mellitus tipo 2 en adultos jóvenes²²².

Diferentes revisiones y meta-análisis han mostrado una mayor tasa de obesidad durante la infancia y edades posteriores en aquellos niños alimentados con fórmulas infantiles, en comparación con los alimentados con lactancia materna²²⁻²⁵. Probablemente, estas diferencias en el ritmo de crecimiento se deban a que la leche materna y las fórmulas infantiles difieren en su composición en términos de energía y proteínas, así como a la biodisponibilidad de estos nutrientes para el sistema digestivo del bebé, entre otros factores.

Mientras que la composición de las fórmulas infantiles se mantiene estable en el tiempo, para las fórmulas de inicio (de 0 a 6 meses) y de continuación (de 6-12 meses), la composición de la leche materna evoluciona continuamente adecuándose a las necesidades nutricionales del bebé. Por ejemplo, la concentración de proteínas presente en la leche materna varía en el primer año de vida del lactante; así, en el primer mes de vida, el contenido es de 2,09 g de proteínas/100 kcal, bajando a 1,28 g/100 kcal a los 3-4 meses y hasta 1,24 g/100 kcal hacia los 9-12 meses. La leche materna madura contiene 10–12 g proteínas/L y es rica en aminoácidos esenciales, por lo que las fórmulas infantiles, elaboradas a partir de proteínas procedentes de la leche de vaca, deben contener mayor cantidad de proteínas (14–15 g proteína/l) para asegurar el aporte de todos los aminoácidos esenciales en cantidades suficientes²²³⁻²²⁵.

La ingesta elevada de proteínas se ha asociado directamente con la velocidad de ganancia de peso²²⁶, el aumento de IMC a los 6, 12 y 24 meses²⁰ y con un mayor aumento de la grasa corporal^{34,227,228}. Además, aportes elevados de proteínas podrían contribuir a una mayor secreción de insulina, de *insulin-like growth factor -1* e *IGF-binding protein*^{229,230}, lo que favorecería la proliferación celular, un crecimiento más acelerado^{20,231}, un aumento del tejido adiposo y un mayor IMC durante la infancia^{21,232,233}.

Según recomendaciones de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), las fórmulas infantiles con niveles más bajos de proteínas enteras procedentes de leche de vaca (del orden de 1,8-1,9 g/100 kcal) parecen ser suficientes para promover un crecimiento adecuado en lactantes²³⁴. En el estudio multicéntrico CHOP, los lactantes alimentados durante los primeros 4 meses de edad con una fórmula de inicio conteniendo 1,77 g/100 kcal de proteínas, seguido de una fórmula de continuación con 2,2 g/100 kcal hasta los 12 meses de edad, no mostraron diferencias significativas en el crecimiento (peso para la edad, peso para la longitud e IMC) hasta los 2 años de edad, respecto al grupo control de niños alimentados con lactancia materna. Sin embargo, los niños que recibieron una fórmula de inicio con 2,9 g de proteína/100 kcal y de continuación con 4,4g proteínas/100 kcal, presentaban una mayor ganancia de peso e IMC a los 12 y 24 meses de edad, respecto a los otros dos grupos (leche materna y fórmula baja en proteínas)²⁰. En otro estudio

posterior, Trabulsi *et al.* mostraron que la ganancia de peso, talla y perímetro cefálico fue similar en los lactantes que recibieron una fórmula con 1,9 g de proteína/100 kcal y aquellos que recibieron una fórmula con 2,2 g/100 kcal durante 4 meses²³⁵.

La composición de la nueva fórmula infantil, tanto de inicio como de continuación, debería asegurar un crecimiento y desarrollo de los lactantes semejante al que muestran los bebés alimentados exclusivamente con leche materna durante los primeros 6 meses de vida, y al de los que continúan con leche materna junto a la alimentación complementaria, de los 6 a los 12 meses de edad. La falta de diferencias en el patrón de crecimiento reportado en nuestro estudio podría deberse, entre otros componentes nutricionales, al contenido de proteína de ambas fórmulas para lactantes utilizadas en el estudio COGNIS, que se encuentra dentro del rango mínimo recomendado por el Comité de la ESPGHAN, y de las recomendaciones internacionales y nacionales sobre composición de fórmulas infantiles (1,8 g de proteína/100 kcal)^{14,38,236}, lo cual favorece un crecimiento óptimo.

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran una tendencia no significativa en la similitud del patrón de crecimiento entre los 6 y 12 meses de vida de los niños alimentados con EF y con BF. En primer lugar, aunque no hubo diferencias en el peso y la talla al nacimiento entre los grupos de estudio, los bebés con lactancia materna mostraron *Z-Scores* (WAZ, WLZ, LAZ y BAZ) más

altos a los 2 meses de vida en comparación con aquellos que fueron alimentados con cualquiera de las dos fórmulas. Sin embargo, a los 6 meses de edad, los lactantes mostraron *Z-Scores* similares, independientemente del tipo de alimentación que habían recibido. Estos resultados son consistentes con los publicados por Agostoni *et al.* al. en un estudio donde los bebés que fueron amamantados, ya sea durante el primer año de vida o durante 4-11 meses, tuvieron mayores tasas de crecimiento durante los primeros 3 meses de vida, mientras que los que recibieron fórmula infantil mostraron un aumento progresivo en la tasa de crecimiento desde el intervalo de 3-6 meses²³⁷. Desde los 6 a los 18 meses de vida, el patrón de crecimiento en términos de WLZ y BAZ resultó similar en los lactantes COGNIS alimentados con la fórmula experimental y lactancia materna. De hecho, hubo una tendencia decreciente en ambos *Z-Scores* a los 18 meses de vida, mientras que, por el contrario, el crecimiento de los lactantes con la fórmula estándar aumentó en este rango de edad. Según estos hallazgos, tanto los lactantes amamantados al pecho como los que tomaron la fórmula experimental parecen tener una tasa de crecimiento más lenta en comparación con los lactantes alimentados con fórmula estándar, lo que podría sugerir que la nueva composición de la fórmula infantil tiene un efecto positivo sobre el crecimiento del lactante en sus primeros 18 meses de vida.

Hasta la fecha, no se han reportado diferencias significativas en el crecimiento en bebés sanos que recibieron fórmula enriquecida con un solo compuesto bioactivo, incluido DHA, o DHA y ARA⁸⁰, o MFGM³⁹, en comparación con aquellos que fueron alimentados con fórmulas no enriquecidas o fueron amamantados al pecho. Por tanto, sugerimos que la combinación de todos los compuestos bioactivos presentes en la fórmula experimental testada en el estudio COGNIS, podría ser responsable del efecto mencionado anteriormente, ya que reduciría la brecha energética y nutricional entre la fórmula infantil y la leche materna. Sin embargo, aún son necesarios más estudios de seguimiento para aclarar algunos de estos puntos, particularmente en relación con el crecimiento y la edad a la que se produce el rebote adiposo.

2. Impacto de la nutrición recibida durante los primeros 18 meses de vida sobre la función visual y el lenguaje

Los resultados de esta Tesis Doctoral sugieren que la adición de nutrientes bioactivos a la nueva fórmula infantil podría mejorar el neurodesarrollo, logrando efectos similares a la leche materna. Por tanto, estos hallazgos apoyan la importancia de la nutrición temprana, además de otros factores sociales y ambientales, sobre el desarrollo cerebral, estableciendo las bases tempranas para el desarrollo cognitivo posterior.

Los análisis realizados indican, en general, que a los 3 meses de vida existe una gran variabilidad en la maduración y desarrollo de la retina de los

bebés, tendiendo a estabilizarse alrededor de los 12 meses. Se ha podido observar una mejor respuesta cortical (mayores amplitudes y tiempos de latencia más cortos) en los niños alimentados con lactancia materna de forma exclusiva. Además, los bebés alimentados con la nueva fórmula experimental mostraron, entre los 3 y los 12 meses, una mejor evolución de respuesta cortical ante un estímulo visual con el mínimo ángulo de resolución ($7\frac{1}{2}'$ de arco) (agudeza visual) respecto a los bebés alimentados con la fórmula infantil estándar. Los cVEPs son el resultado de la respuesta cortical que se obtiene tras recibir un estímulo visual luminoso en la retina, y en la infancia reflejan la integridad y la madurez del sistema visual, la agudeza visual e indirectamente el desarrollo cerebral⁶⁵. En bebés sanos evaluar el desarrollo mental y neurológico resulta difícil, y la precisión para detectar diferencias estadísticas no es muy alta, por lo que procedimientos neurofisiológicos como la evaluación de los cVEPs, aumentan la posibilidad de detectar tales diferencias, agregando un valor añadido a los resultados obtenidos en el presente trabajo. En relación al desarrollo neurológico durante los primeros 4 meses de vida, tanto los lactantes alimentados con ambas fórmulas infantiles como los lactantes amamantados al pecho presentaron unos *GM's* similares.

Si nos centramos en las funciones cognitivas de orden superior (desarrollo del lenguaje), los niños que se alimentaron con EF mostraron, a los 4 años de edad, mejores puntuaciones en el uso del lenguaje y la expresión oral espontánea en comparación con los niños del grupo SF. Además, la leche

materna se asoció con mejores puntuaciones en la puntuación total del PLON-R en comparación con el grupo SF; es importante destacar que, en ambos casos, no se encontraron diferencias significativas entre los lactantes amamantados y los que recibieron la nueva fórmula experimental. Dado que el lenguaje es uno de los componentes esenciales del neurodesarrollo, al permitir la comunicación e interacción necesaria para el óptimo desarrollo cognitivo, resulta trascendental su correcto progreso. Si se tiene en cuenta que el desarrollo normal del lenguaje implica un desarrollo correcto de órganos fonatorios y sensoriales, estructuras nerviosas centrales, capacidades intelectuales y una afectividad adaptada, el hecho de que la nueva EF determine una mejora en el desarrollo del lenguaje no diferenciándose de la BF, indicaría un efecto muy positivo de los componentes bioactivos de la EF sobre el desarrollo de dichas estructuras cerebrales. De hecho se ha comprobado que los niños con un desarrollo normal del lenguaje tienen una base mental para la transmisión adecuada de sus capacidades y podrán acceder a la lectura y escritura debidamente. Por el contrario, los niños con dificultades en el lenguaje pueden llegar a tener limitaciones académicas y sociales y dificultad para transmitir el pensamiento de ideas y contenidos. Un tercio de los niños con dificultades de lenguaje en la primera infancia tienen dificultades en la adquisición de lecto-escritura^{238,239}. Por tanto, si bien los niños alimentados con la SF muestran puntuaciones en los tests de lenguaje que se enmarcan dentro de la normalidad, es significativo que una intervención nutricional precoz con la nueva EF pueda

determinar una mejora del desarrollo del lenguaje que se manifiesta a los 4 años de edad, alcanzando un desarrollo similar al de los niños que fueron alimentados al pecho. Sin embargo, los niños alimentados con SF muestran puntuaciones significativamente más bajas en los tests de lenguaje que los alimentados con leche materna. Es decir, la EF supone una mejora en el desarrollo del lenguaje y por tanto, en el desarrollo cognitivo al acercarse a los resultados que obtienen los niños alimentados al pecho.

Un aspecto de gran interés en la actualidad, y que continúa en discusión, es el efecto beneficioso de la suplementación de las fórmulas infantiles con AGPI-CL, en concreto DHA y ARA sobre el desarrollo neurológico. Estos ácidos grasos se consideran esenciales para la maduración del sistema nervioso y desempeñan un papel fundamental para el desarrollo estructural del cerebro y el establecimiento de conexiones interneuronales durante la primera infancia^{80,100,240-242}. Numerosos estudios han evaluado los efectos de la suplementación de las fórmulas infantiles con DHA entre el 0,1%-0,5% del total de ácidos grasos y ARA en cantidades mayores que las de DHA, sobre el neurodesarrollo de los niños. Las fórmulas infantiles se han suplementado con DHA y ARA en todo el mundo desde hace más de 20 años, sin plantearse problemas de seguridad, y se han comunicado beneficios en el desarrollo cognitivo, en la agudeza visual y en el desarrollo psicomotor. La evidencia hasta el momento indica la necesidad de suplementar las fórmulas infantiles con ambos ácidos grasos (DHA y ARA), pues los estudios realizados con DHA sin ARA

han determinado un descenso de más del 50% de ARA en plasma, respecto a las concentraciones halladas en niños alimentados con fórmulas suplementadas con DHA y ARA^{241,242}. No obstante, diferentes revisiones sistemáticas y meta-análisis de los estudios publicados, han llegado a la conclusión de que no hay suficiente evidencia científica de esta asociación^{80,240}, excepto para la agudeza visual^{243,244}. Uno de los primeros ensayos en bebés a término, que fueron alimentados con fórmula suplementada con DHA, con DHA+ARA, fórmula estándar (no suplementada), o lactancia materna exclusiva, evaluó el crecimiento, la agudeza visual, desarrollo cognitivo, motor y del lenguaje; solo se encontraron diferencias a los 14 meses de edad, los bebés que fueron alimentados con la fórmula enriquecida con DHA (sin ARA), obtuvieron puntuaciones más bajas en comprensión y vocabulario que los lactantes alimentados con la fórmula control o con leche materna¹⁰⁹. En relación a la función cognitiva, algunos estudios han encontrado una influencia positiva de la ingesta de fórmulas infantiles con DHA^{102,245}, aunque datos de otros estudios no son concluyentes⁸⁰. Por otro lado, niveles más altos de DHA en sangre se han asociado con mayor densidad de materia gris cortical y volúmenes cerebelosos²⁴⁶, áreas involucradas en diferentes tareas de lenguaje²⁴⁷. Coincidiendo con nuestros resultados, existen estudios que han demostrado que los bebés suplementados con DHA muestran mejores habilidades de lenguaje y comunicación²⁴⁸. Además, la MFGM tiene una fracción de lípidos rica en AGPI-CL, como el ARA y el DHA, que son vitales para el desarrollo visual y neuronal

durante las primeras etapas de la vida²⁴⁹. En este sentido, Timby *et al.* mostraron que la suplementación de una fórmula infantil con MFGM mejora el desarrollo neurológico durante los primeros meses de vida^{39,250}.

Una de las principales razones que podrían explicar la falta de consistencia entre los distintos estudios se debe a la baja especificidad y diversidad de los test utilizados, la edad de valoración de la función cognitiva, así como las diferencias en cuanto a las dosis de DHA y ARA empleadas^{48,251}. Con respecto a esto, algunos autores señalan una mayor probabilidad de efectos positivos sobre la función cognitiva con dosis más altas de DHA ($\geq 0,32\%$) y ARA ($\geq 0,66\%$) y una mayor duración de la suplementación (hasta 1 año de edad)²⁵².

En el presente estudio cabe destacar que se han realizado pruebas objetivas para valorar el desarrollo neurológico, como el estudio de los cVEPs. Además, se han usado pruebas válidas, fiables y adaptadas según la edad de los niños para evaluar el lenguaje en etapas posteriores. Asimismo, la nueva fórmula está enriquecida con AGPI-CL con dosis recomendadas por la EFSA²³⁴ (0,45% ARA y 0,32% DHA), mientras que la fórmula estándar solamente contiene ácidos ALA y LA, y además, la intervención se prolongó hasta los 18 meses de vida. Todos estos aspectos dan un valor añadido a los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral. No obstante, de nuevo es difícil determinar si los resultados obtenidos están exclusivamente relacionados con la suplementación con AGPI-CL, o son debidos a la presencia de otros compuestos bioactivos, como la

MFGM, nucleótidos o sinbióticos (pre- y probióticos), y a su acción sinérgica sobre la función cognitiva.

El desarrollo neurológico es el resultado de la interrelación dinámica entre el entorno, los genes y el cerebro. Los cambios en el cerebro son impulsados por la interacción de genes y experiencias previas. La exposición a experiencias adversas, como la desnutrición, puede afectar negativamente la expresión de ciertos genes, así como el desarrollo del cerebro y sus funciones cognitivas. Si esto ocurre durante periodos críticos de desarrollo, los efectos podrían ser permanentes²⁵³. Existen diferentes mecanismos de influencia de la nutrición sobre el desarrollo cerebral que podrían explicar los resultados obtenidos. En primer lugar, las diferencias en el perfil de ácidos grasos de la leche materna y la nueva fórmula infantil podría tener un efecto diferente en la estructura y función del cerebro, ya que el contenido de ácidos grasos de las membranas celulares podría influir en la expresión génica dentro de esas células²⁵⁴. Diferentes estudios han demostrado que los lactantes amamantados o aquellos alimentados con una fórmula infantil enriquecida con AGPI-CL, presentan un patrón bioquímico en la composición de la membrana celular muy diferente, tanto a nivel general como en el cerebro en particular, comparado con niños alimentados con una fórmula infantil sin suplementación. Este desbalance en el patrón bioquímico de ARA y DHA provoca alteraciones funcionales en la agudeza visual y el desarrollo cognitivo y de la conducta^{102,255}.

La leche materna contiene una variedad de nutrientes y hormonas, como el DHA o la tiroxina, que promueven un efecto sinérgico para un desarrollo neurológico óptimo^{90,256}. La presencia de sinbióticos en la leche materna podría modular la respuesta del sistema inmune²⁵⁷, y este a su vez ejercería una influencia moderada en el aprendizaje y la memoria²⁵⁸. Además, el efecto de la lactancia materna en el desarrollo cerebral y la cognición infantil puede estar relacionado con las células madre presentes en la leche materna, que se transportan a través de la circulación sistémica. Estas células pueden auto renovarse y diferenciarse en muchos tipos de células, incluidas las células similares a las neuronas y la glía, integrándose en el tejido cerebral implicado en la homeostasis, la regeneración y el desarrollo en las primeras etapas de la vida²⁵⁹. Por último, el fuerte impacto de la lactancia materna en el vínculo madre-hijo podría moldear el aprendizaje y el lenguaje de los hijos²⁶⁰.

Es vital comprender cómo cambian las redes lingüísticas durante la infancia para comprender las teorías del desarrollo cognitivo. De hecho, el desarrollo del lenguaje está relacionado con la maduración cerebral, junto con la maduración de los circuitos cerebrales que conectan las áreas de Broca y Wernicke²⁶¹. Los estudios de neuroimagen muestran un mayor volumen de materia blanca y gris en los lóbulos parietal izquierdo y derecho, así como una mayor activación en el lóbulo temporal derecho e izquierdo en niños amamantados entre 5 y 7 años de edad, vinculando la lactancia materna con mejores resultados neurocognitivos^{8,262,263}. Además, en otro estudio, los bebés

alimentados al pecho presentaron un mejor desarrollo del lenguaje, procesamiento de estímulos y un mayor CI durante el primer año de vida en comparación con los bebés alimentados con fórmula⁹⁰. Por lo tanto, la funcionalidad y conectividad en el sistema de lenguaje fronto-temporo-parietal, podría ser la clave para la adquisición y el procesamiento del lenguaje durante la vida temprana^{8,264,265}.

Finalmente, nuestros resultados mostraron que los niños alimentados con SF presentaban un mayor riesgo de sufrir problemas de lenguaje, aunque esto podría estar mediado por factores sociales. Durante el desarrollo del cerebro hay diferentes factores que tienen un papel importante, como los factores genéticos, el sexo del bebé, retraso del crecimiento intrauterino, la nutrición, la educación materna y el estatus socioeconómico, entre otros²⁶⁶. En los últimos años, ha habido un interés creciente en estudiar el estatus socioeconómico de la familia y su relación con el desarrollo del lenguaje de los niños. Los niños de familias con un estatus socioeconómico más bajo muestran un desarrollo del lenguaje más lento^{267,268}. Además, se ha encontrado una asociación positiva entre la fluidez verbal materna y una mayor conectividad funcional entre la red de lectura futura y las regiones del cerebro involucradas en el lenguaje y el control cognitivo en los niños²⁶⁹. Quinn *et al.* encontraron que los efectos beneficiosos de la lactancia materna en el lenguaje en niños de 5 años se redujeron cuando se tomaron en cuenta los factores sociales y parentales⁹³.

3. Efecto de la nueva fórmula experimental sobre el desarrollo conductual a los 2,5 años de edad

La salud mental es la principal base del ser humano para lograr un desarrollo óptimo en todas las áreas de la vida. Durante la primera infancia, se pueden identificar muchos problemas de conducta, que se mantienen a lo largo de los años, y determinan el desarrollo de patologías mentales en la vida juvenil y adulta (mayores tasas de abandono escolar, adicciones, problemas judiciales y suicidio)^{143,145,146}. El estado emocional y psicológico del niño se puede inferir a través de los problemas internalizantes, como la ansiedad, depresión, quejas somáticas, problemas de introversión o afectivos, y externalizantes, como la conducta agresiva, oposición desafiante y falta de atención. Por lo tanto, es necesario realizar un estudio global del comportamiento para comprender su etiología y sus consecuencias a largo plazo¹⁵⁰⁻¹⁵². En este sentido, existe una gran influencia de factores genéticos, sociales, ambientales y nutricionales en el desarrollo de problemas comportamentales. Por lo tanto, los programas de tratamiento y prevención temprana deberían ser una prioridad de salud pública¹⁴⁹.

Está claro que la lactancia materna es el alimento ideal para un desarrollo infantil óptimo; los resultados obtenidos a lo largo de esta Tesis muestran que es posible reducir la brecha entre los lactantes amamantados y los que toman fórmula infantil. Aunque en este sentido, la investigación sobre los

problemas de comportamiento en la infancia y su posible relación con el tipo de alimentación es escasa y muestra resultados contradictorios. Kwok *et al.*¹⁸⁴ encontraron asociaciones inconsistentes entre la lactancia materna y la salud mental en adolescentes, donde factores como el estatus socioeconómico y el nivel educativo materno, desempeñaron un papel importante en el establecimiento de un buen sistema de comportamiento y salud mental. Diferentes estudios han demostrado que un gran número de factores parentales educativos y sociales podrían influir en el desarrollo del niño independientemente del efecto de la lactancia materna⁹³. Wigg *et al.*¹⁸⁵ reportaron que cuando se tomaban en cuenta factores de confusión como el estatus socioeconómico, la educación e inteligencia maternas, y la calidad de las experiencias de desarrollo del niño, las diferencias entre niños alimentados con leche materna y fórmula infantil desaparecían. Por otro lado, existen hallazgos sobre la duración de la lactancia materna como factor predictivo de problemas de salud mental durante la infancia y la adolescencia, es decir, niños con menor duración de la lactancia mostraron mayores problemas de comportamiento¹⁸⁰.

En los últimos años, varios estudios han informado sobre los efectos beneficiosos de la lactancia materna en el desarrollo cognitivo^{8,270,271}. El efecto protector de la lactancia materna en los problemas de conducta podría estar mediado parcialmente por el coeficiente intelectual del niño, y el efecto sobre la inteligencia, a su vez puede estar condicionado por problemas atencionales. Por tanto, es probable que el neurodesarrollo y los problemas de comportamiento

interactúen de forma recíproca mediante una red compleja que necesita nutrientes funcionales presentes en la leche materna, precisos para el correcto desarrollo del cerebro y sus funciones²⁷². Además, los beneficios de la lactancia materna podrían estar relacionados no solo con la ingesta de leche, sino por el establecimiento de un vínculo madre-hijo más fuerte²⁶⁰.

En nuestro estudio, la fórmula enriquecida se asoció con menos problemas de ansiedad/depresión, atención, TDAH, oposición desafiante, internalizantes, externalizantes y problemas totales. Existe evidencia de la eficacia de la suplementación con AGPI-CL en la reducción de síntomas relacionados con el TDAH^{273,274}. De hecho, en un ensayo aleatorizado y controlado a doble ciego se redujeron los síntomas relacionados con la inatención en niños con y sin TDAH después de la suplementación con una alta dosis de AGPI-CL (DHA y EPA: 650 mg de ambos por cada 10 g)²⁷⁵. Diversos estudios epidemiológicos concluyen que la deficiencia de AGPI-CL se asocia con problemas de conducta, rabietas y agresividad en niños y adolescentes con y sin TDAH²⁷⁶⁻²⁷⁸. Además, varios ensayos clínicos han evaluado la eficacia de la suplementación con AGPI-CL en diferentes trastornos psiquiátricos, y los hallazgos sugieren que existe un efecto protector de la suplementación sobre la sintomatología asociada a la patología^{273,274,279,280}. Sin embargo, remarcan la necesidad de establecer la eficacia de esta suplementación con todos los trastornos neuropsiquiátricos.

Curiosamente, el DHA se ha asociado con la función de la dopamina, la cual parece ser que no se encuentra de forma regular en el TDAH²⁸¹. No obstante, los efectos de la suplementación con AGPI-CL sobre los mecanismos neurobiológicos que subyacen en el TDAH necesitan ser demostrados. Además, recientemente se ha indicado que los déficits en la acumulación prenatal de DHA pueden dar lugar a diversos trastornos psiquiátricos²⁸².

Asimismo, existen estudios que demuestran de forma significativa menores niveles de ARA, EPA, DHA y AGPI n-3 totales en niños con TDAH, en comparación con los que no presentan esta enfermedad²⁸³. Además, otras investigaciones observaron que la deficiencia relativa de ciertos ácidos grasos esenciales podía favorecer algunos problemas de conducta y aprendizaje propios del TDAH^{187,278}.

Por otro lado, y aunque son bastantes escasas las investigaciones que relacionan la ingesta de aminoácidos con problemas psiquiátricos, podemos encontrar estudios que han relacionado la agresividad con bajos niveles de cisteína²⁸⁴. Sin embargo, para la presente Tesis no se han analizado las dietas de los niños, por lo que hay que tomar con precaución los resultados obtenidos, ya que a los 2,5 años de edad, además de la fórmula tomada durante los primeros 18 meses de vida, podría influir de forma significativa la ingesta de aminoácidos. El consumo de nutrientes que aporten un nivel óptimo de aminoácidos puede

favorecer la no aparición y/o progreso de síntomas propios de los diferentes problemas conductuales durante la infancia.

En los últimos años, las nuevas tecnologías de la ciencia de los alimentos han permitido introducir la MFGM en las fórmulas infantiles, tradicionalmente desprovistas de este componente. Después de analizar diferentes estudios de suplementación con MFGM, no se han reportado efectos adversos graves, y se han encontrado resultados positivos tanto en el desarrollo neurológico como conductual^{39,112,195}. Quizás, la fracción de MFGM con la que está suplementada la fórmula infantil testada en el proyecto COGNIS, también haya favorecido el desarrollo cerebral durante los primeros meses de vida, y en consecuencia, el establecimiento de las bases de un buen desarrollo cognitivo y conductual durante la infancia.

Por otro lado, nuestro estudio reveló que un mayor nivel educativo materno se asociaba con un nivel más bajo de ansiedad/depresión, quejas somáticas, problemas de introversión, problemas de ansiedad, problemas de oposición desafiante, problemas internalizantes, externalizantes y problemas totales. Por tanto, nuestros resultados muestran que la nutrición durante los primeros meses de vida puede tener un efecto en el desarrollo del comportamiento en la primera infancia, pero también influyen otros factores sociodemográficos. Es probable que haya una vía biológica directa y una vía

psicosocial indirecta que conduzca a una mejor salud mental y menos problemas de conducta¹⁷⁹.

En un estudio longitudinal se encontró que el nivel socioeconómico y educacional de los padres se relacionaban con la probabilidad de desarrollar problemas psiquiátricos²⁸⁵. Además en un meta-análisis reciente, un nivel socioeconómico familiar más bajo se asoció con niveles más altos de comportamiento antisocial en niños y adolescentes²⁸⁶.

La principal fortaleza del estudio COGNIS es el diseño, considerando que es un estudio clínico, prospectivo, aleatorizado, controlado a doble ciego con placebo y longitudinal con 6 años de seguimiento. Además, nuestra intervención nutricional se inició desde los 0-2 meses de vida con una fórmula infantil de iniciación hasta los 6 meses y se prolongó hasta los 18 meses de edad con una fórmula infantil de continuación. Este largo periodo de intervención nutricional es un factor distintivo en el diseño del estudio COGNIS con respecto a otros estudios con fórmulas infantiles enriquecidas. Asimismo, es importante tener en cuenta que la fórmula infantil experimental testada en el estudio no se limita a un nutriente único, sino que se basa en un conjunto de compuestos bioactivos, tratando de imitar la composición de la leche materna. Actualmente, ningún estudio ha utilizado este tipo de suplementación en fórmula infantil. Por lo tanto, nuestros datos pueden proporcionar un enfoque eficaz para reducir la brecha de desarrollo observada actualmente entre los lactantes amamantados

de forma natural y aquellos alimentados con fórmula infantil. Por otra parte, existen amplias evidencias de que diferentes factores de confusión pueden influir en el desarrollo neurológico, el comportamiento y el crecimiento durante etapas tempranas de la vida. Por esta razón, este estudio ha tenido en cuenta numerosas variables sociodemográficas, ambientales y genéticas para llevar a cabo los análisis estadísticos y proporcionar resultados y conclusiones precisos, consistentes y fiables.

Para evaluar el desarrollo de problemas conductuales y emocionales en niños de edad preescolar se ha utilizado el cuestionario CBCL, un instrumento válido y fiable, y ampliamente utilizado por la comunidad científica y en el ámbito clínico. A pesar de los numerosos abandonos de los participantes a los 2,5 años de edad, el poder estadístico alcanzado para detectar una diferencia mínima de 0,8 desviaciones típicas fue del 80%, lo suficientemente alto como para detectar diferencias relevantes en el desarrollo conductual entre los grupos.

Con respecto a las funciones cognitivas, nuestros resultados proporcionan evidencia de los efectos a largo plazo de la nutrición temprana en el desarrollo del lenguaje en niños sanos, mientras que la gran mayoría de los estudios se han centrado en patologías del lenguaje. Se ha utilizado la prueba PLON-R, un instrumento altamente válido y fiable para evaluar el desarrollo del lenguaje en niños españoles. El poder estadístico en el seguimiento a los 4 años,

alcanzó el 80% permitiendo detectar una diferencia mínima de 0,7 desviaciones típicas; por lo tanto, resultó suficiente para detectar diferencias relevantes en el desarrollo del lenguaje entre los grupos de estudio.

Finalmente, el equipo participante en el estudio COGNIS es un grupo multidisciplinar integrado por psicólogos, nutricionistas, pediatras, biólogos, estadísticos, neurofisiólogos y epidemiólogos. Esta característica le confiere un valor añadido, ya que permite el análisis de los datos desde diferentes perspectivas.

No obstante, el estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, al tratarse de un estudio con un amplio seguimiento, el análisis longitudinal de los datos puede perder potencia estadística debido al porcentaje de abandono. Es importante destacar que al comienzo del estudio las características generales de los grupos de fórmulas infantiles eran homogéneos; sin embargo, el grupo control de leche materna no fue aleatorizado como lo fueron los grupos de fórmula; por lo tanto, se encontraron diferencias en algunas variables como el CI materno y el nivel educativo. Aparte de eso, no se recopilaron datos sobre el estrés materno durante el embarazo, que es un factor de riesgo en el desarrollo de problemas de conducta durante la infancia. Como consecuencia, los resultados relacionados con el desarrollo comportamental deben interpretarse con precaución. Además, en relación con el lenguaje, incluso con pruebas

adaptadas, fiables y validadas, resulta bastante difícil obtener diferencias significativas en niños sanos a los 4 años de edad.

Finalmente, los hallazgos obtenidos en el estudio de cVEPs deben tomarse con cautela, ya que el tamaño muestral es reducido. Debido a la dificultad para evaluar este test a estas edades, particularmente a los 3 meses de edad, y especialmente las amplitudes y latencias a 7½' de arco (el límite perceptual de la estimulación subretiniana), solamente un pequeño número de bebés obtuvo respuesta ante este estímulo.

Una alimentación adecuada durante los primeros meses de vida podría garantizar una buena base para un crecimiento y desarrollo neurológico óptimos. Por tanto, resulta clave entender la compleja interacción entre los micro y macronutrientes y el desarrollo integral del niño, y conocer el efecto que pueden ejercer factores bioactivos en la programación postnatal, ya que podría ayudar al desarrollo de futuras fórmulas infantiles más precisas y específicamente diseñadas para optimizar el crecimiento y desarrollo neurológico.

Es crucial continuar investigando los factores que interactúan y afectan el desarrollo en las primeras etapas de la vida. Es necesario, por tanto, llevar a cabo más ensayos clínicos aleatorizados longitudinales, bien diseñados, que establezcan la relación entre la suplementación postnatal del lactante y el

impacto a corto, medio y largo plazo sobre el crecimiento y desarrollo cerebral infantil.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

CONCLUSIÓN 1: La lactancia materna se muestra como el *gold standard* para el óptimo desarrollo somático y del sistema nervioso central; sin embargo, la nueva fórmula experimental parece que se acerca a la composición y funcionalidad de la lactancia materna en términos de neurodesarrollo, crecimiento, desarrollo conductual y función cognitiva.

CONCLUSIÓN 2: La nueva fórmula infantil enriquecida con nutrientes funcionales parece tener un efecto más parecido a la lactancia materna sobre el patrón de crecimiento desde los 12 hasta los 18 meses de vida.

CONCLUSIÓN 3: La maduración cerebral que muestran los lactantes alimentados con la fórmula experimental durante el primer año de vida, evaluada mediante la función visual a través de potenciales visuales corticales evocados a los 3 y 12 meses de edad, es más parecida a la que muestran los niños alimentados al pecho en comparación con aquellos que recibieron una fórmula estándar.

CONCLUSIÓN 4: A los 4 años de edad, se comprueba el efecto positivo a largo plazo de la nueva fórmula experimental sobre el desarrollo del lenguaje. Además, se demuestra que los factores socioeconómicos están involucrados en el desarrollo del lenguaje durante la infancia.

CONCLUSIÓN 5: Los niños alimentados con la fórmula infantil suplementada con AGPI-CL, componentes MFGM, sinbióticos, nucleótidos, oligosacáridos y ácido siálico presentan un desarrollo comportamental similar a los niños alimentados al pecho, y menos problemas conductuales que los niños alimentados con la fórmula estándar a los 2,5 años de edad.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. De Almagro García MC, Moreno Muñoz JA, Jiménez López J, Rodríguez-Palmero Seuma M. New ingredients in infant formula. Health and functional benefits. *Nutr Hosp.* 2017;34(Suppl 4):8–12. doi:10.20960/nh.1564
2. Sauer PJJ. Can we define an infant's need from the composition of human milk? 1 – 3. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(suppl)(C):521S-8S. doi:10.3945/ajcn.112.044370.Am
3. Martin C, Ling P-R, Blackburn G. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients.* 2016;8(5):279. doi:10.3390/nu8050279
4. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(1):49-74. doi:10.1016/j.pcl.2012.10.002
5. Lönnerdal B. Bioactive Proteins in Human Milk: Health, Nutrition, and Implications for Infant Formulas. *J Pediatr.* 2016;173:S4-S9. doi:10.1016/j.jpeds.2016.02.070
6. Garwolińska D, Namieśnik J, Kot-Wasik A, Hewelt-Belka W. Chemistry of Human Breast Milk—A Comprehensive Review of the Composition and Role of Milk Metabolites in Child Development. *J Agric Food Chem.* 2018;66(45):11881-11896. doi: 10.1021/acs.jafc.8b04031
7. Brandtzaeg P. Mucosal immunity: integration between mother and the breast-fed infant. *Vaccine.* 2003;21(24):3382-3388. doi: 10.1016/S0264-410X(03)00338-4
8. Horta BL, de Sousa BA, de Mola CL. Breastfeeding and neurodevelopmental outcomes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2018;21(3):174-178. doi:10.1097/MCO.0000000000000453
9. Lönnerdal B. Infant formula and infant nutrition: Bioactive proteins of human milk and implications for composition of infant formulas. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(3):712-717. doi:10.3945/ajcn.113.071993
10. Lewis J. Breast-Feeding Friendly, but Not Formula Averse. *Pediatr Ann.* 2017;46(11):e402-e408. doi:10.3928/19382359-20171019-01

11. Ip S, Chung M, Raman G, et al. Breastfeeding and Maternal and Infant Health Outcomes in Developed Countries. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007 Apr;(153):1-186. Review. PubMed PMID: 17764214; PubMed Central PMCID: PMC4781366.
12. Doare K Le, Holder B, Bassett A, Pannaraj PS. Mother's Milk: A purposeful contribution to the development of the infant microbiota and immunity. *Front Immunol*. 2018;9(FEB). doi:10.3389/fimmu.2018.00361
13. WHO | Exclusive breastfeeding. WHO. April 2017. http://www.who.int/nutrition/topics/exclusive_breastfeeding/en/.
14. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Fagundes N, et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *Nov*. 2005;41(5):584-599. doi:10.1097/01.mpg.0000187817.38836.42
15. Suárez VM, Bartrina JA, Serra JD. Recomendaciones nutricionales en la infancia. *Jano Med y humanidades*. 2009;(1749):40-45. ISSN-e 0210-220X
16. Hernández Aguilar MT, Aguayo Maldonado J. La lactancia materna. Cómo promover y apoyar la lactancia materna en la práctica pediátrica. Recomendaciones del Comité de Lactancia de la AEP. *An Pediatría*. 2005;63(4):340-356. doi:10.1157/13079817
17. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, et al. Breastfeeding in the 21st century: Epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet*. 2016;387(10017):475-490. doi:10.1016/S0140-6736(15)01024-7
18. Pietrobelli A, Agosti M, Palmer C, et al. Nutrition in the first 1000 days: Ten practices to minimize obesity emerging from published science. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(12). doi:10.3390/ijerph14121491
19. WHO | The WHO Child Growth Standards. WHO. 2016. <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>.
20. Koletzko B, von Kries R, Closa R, et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(6):1836-1845. doi:10.3945/ajcn.2008.27091
21. Hornell A, Lagstrom H, Lande B, Thorsdottir I. Protein intake from 0 to 18 years of age and its relation to health: a systematic literature review for the 5th Nordic Nutrition Recommendations. *Food Nutr Res*. 2013;57. doi:10.3402/fnr.v57i0.21083
22. Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity--a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord*.

- 2004;28(10):1247-1256. doi:10.1038/sj.ijo.0802758
23. Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2005;162(5):397-403. doi:10.1093/aje/kwi222
24. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Smith GD, Cook DG. Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: a quantitative review of published evidence. *Pediatrics.* 2005;115(5):1367-1377. doi:10.1542/peds.2004-1176
25. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Davey-Smith G, Gillman MW, Cook DG. The effect of breastfeeding on mean body mass index throughout life: a quantitative review of published and unpublished observational evidence. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(6):1298-1307. doi:10.1093/ajcn/82.6.1298
26. Rzehak P, Oddy WH, Mearin ML, et al. Infant feeding and growth trajectory patterns in childhood and body composition in young adulthood. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(2):568-580. doi:10.3945/ajcn.116.140962
27. Chomtho S, Wells JC, Williams JE, Davies PS, Lucas A, Fewtrell MS. Infant growth and later body composition: evidence from the 4-component model. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(6):1776-1784. doi:10.1093/ajcn/87.6.1776
28. Heppe DHM, Kiefte-de Jong JC, Durmuş B, et al. Parental, fetal, and infant risk factors for preschool overweight: the Generation R Study. *Pediatr Res.* 2013;73(1):120-127. doi:10.1038/pr.2012.145
29. Baird J, Fisher D, Lucas P, Kleijnen J, Roberts H, Law C. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ.* 2005;331(7522):929. doi:10.1136/bmj.38586.411273.E0
30. Monteiro POA, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life--a systematic review. *Obes Rev.* 2005;6(2):143-154. doi:10.1111/j.1467-789X.2005.00183.x
31. Ong KK, Loos RJF. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr.* 2006;95(8):904-908. doi:10.1080/08035250600719754
32. Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S, Stallings VA. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics.* 2002;109(2):194-199. doi:10.1542/peds.109.2.194
33. Ekelund U, Ong K, Linne Y, et al. Upward weight percentile crossing in

- infancy and early childhood independently predicts fat mass in young adults: the Stockholm Weight Development Study (SWEDES). *Am J Clin Nutr.* 2006;83(2):324-330. doi:10.1093/ajcn/83.2.324
34. Gunther ALB, Buyken AE, Kroke A. Protein intake during the period of complementary feeding and early childhood and the association with body mass index and percentage body fat at 7 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6):1626-1633. doi:10.1093/ajcn/85.6.1626
35. Prentice A, Schoenmakers I, Laskey MA, de Bono S, Ginty F, Goldberg GR. Nutrition and bone growth and development. *Proc Nutr Soc.* doi: 10.1017/s0029665106005192
36. De Onis M, Onyango A, Borghi E, Siyam A, Blössner M, Lutter C. Worldwide implementation of the WHO child growth standards. *Public Health Nutr.* 2012;15(9):1603-1610. doi: 10.1017/S136898001200105X
37. De La Hunty A. The EU Childhood Obesity Project. *Nutr Bull.* 2009;34(4):403-406. doi:10.1111/j.1467-3010.2009.01786.x
38. Koletzko B, Bhutta ZA, Cai W, et al. Compositional Requirements of Follow-Up Formula for Use in Infancy: Recommendations of an International Expert Group Coordinated by the Early Nutrition Academy. *Ann Nutr Metab.* 2013;62(1):44-54. doi: 10.1159/000345906
39. Timby N, Domellof E, Hernell O, Lonnerdal B, Domellof M. Neurodevelopment, nutrition, and growth until 12 mo of age in infants fed a low-energy, low-protein formula supplemented with bovine milk fat globule membranes: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(4):860-868. doi:10.3945/ajcn.113.064295
40. Billeaud C, Puccio G, Saliba E, Guillois B, Vaysse C, Pecquet S, Steenhout P. Safety and Tolerance Evaluation of Milk Fat Globule Membrane-Enriched Infant Formulas: A Randomized Controlled Multicenter Non-Inferiority Trial in Healthy Term. *Clin Med Insights Pediatr.* 2014;8:51-60. doi:10.4137/CMPed.s16962.RECEIVED
41. Abayomi J. Infant Formula: Evaluating the Safety of New Ingredients. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* 2005;18(3):226. PMID: 25009867
42. Vandenas Y, Analitis A, Tziouvara C, et al. Safety of a new synbiotic starter formula. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017;20(3):167-177. doi:10.5223/pghn.2017.20.3.167
43. de Graaf-Peters VB, Hadders-Algra M. Ontogeny of the human central nervous system: What is happening when? *Early Hum Dev.*

- 2006;82(4):257-266. doi:10.1016/j.earlhumdev.2005.10.013
44. Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014;20(9):509-518. doi:10.1016/j.molmed.2014.05.002
45. Huttenlocher PR, Dabholkar AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol.* 1997;387(2):167-178. doi:10.1002/(sici)1096-9861(19971020)387:2<167::aid-cne1>3.0.co;2-z
46. Deoni SCL, Mercure E, Blasi A, et al. Mapping Infant Brain Myelination with Magnetic Resonance Imaging. *J Neurosci.* 2011;31(2):784 LP - 791. doi:10.1523/JNEUROSCI.2106-10.2011
47. Paterson SJ, Heim S, Thomas Friedman J, Choudhury N, Benasich AA. Development of structure and function in the infant brain: Implications for cognition, language and social behaviour. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30(8):1087-1105. doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.05.001
48. Prado EL, Dewey KG. Nutrition and brain development in early life. *Nutr Rev.* 2014;72(4):267-284. doi:10.1111/nure.12102
49. Anjos T, Altmäe S, Emmett P, et al. Nutrition and neurodevelopment in children: Focus on NUTRIMENTHE project. *Eur J Nutr.* 2013;52(8):1825-1842. doi:10.1007/s00394-013-0560-4
50. Bahrick LE. Body Perception: Intersensory Origins of Self and Other Perception in Newborns. *Curr Biol.* 2013;23(23):R1039-R1041. doi:10.1016/j.cub.2013.10.060
51. Pratt KC. The neonate. *Manual of child psychology.* John Wiley & Sons Inc, 1946. 190-254.
52. Lacquaniti F, Ivanenko YP, Zago M. Development of human locomotion. *Curr Opin Neurobiol.* 2012;22(5):822-828. doi:10.1016/j.conb.2012.03.012
53. Haddad JM, Claxton LJ, Keen R, et al. Development of the coordination between posture and manual control. *J Exp Child Psychol.* 2012;111(2):286-298. doi:10.1016/j.jecp.2011.08.002
54. Adolph KE, Franchak JM. The development of motor behavior. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci.* 2017;8(1-2):10.1002/wcs.1430. doi:10.1002/wcs.1430
55. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross

- motor development milestones. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:86-95. doi: 10.1080/08035320500495563
56. Adolph KE, Joh AS. Motor development: How infants get into the act. *Introd to infant Dev.* 2007:63-80.
57. Libertus K, Hauf P. Motor skills and their foundational role for perceptual, social, and cognitive development. *Front Psychol.* 2017;8:301. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00301
58. Bridger WH. Sensory habituation and discrimination in the human neonate. *Am J Psychiatry.* 1961;117(11):991-996. doi: 10.1176/ajp.117.11.991
59. DeCasper AJ, Fifer WP. Of human bonding: Newborns prefer their mothers' voices. *Science (80-).* 1980;208(4448):1174-1176. doi: 10.1126/science.7375928
60. Beauchamp GK, Mennella JA. Flavor perception in human infants: development and functional significance. *Digestion.* 2011;83 Suppl 1(Suppl 1):1-6. doi:10.1159/000323397
61. Lipsitt LP. The study of sensory and learning processes of the newborn. *Clin Perinatol.* 1977;4(1):163-186. PMID: 322913
62. Braddick O, Atkinson J. Development of human visual function. *Vision Res.* 2011;51(13):1588-1609. doi: 10.1016/j.visres.2011.02.018
63. Huttenlocher PR. Morphometric study of human cerebral cortex development. *Neuropsychologia.* 1990;28(6):517-527. doi: 10.1016/0028-3932(90)90031-i
64. Snir M, Friling R, Weinberger D, Sherf I, Axer-Siegel R. Refraction and keratometry in 40 week old premature (corrected age) and term infants. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(7):900-904. doi: 10.1136/bjo.2003.037499
65. Creel DJ. Visually evoked potentials. *Handb Clin Neurol.* 2019;160:501-522. doi:10.1016/B978-0-444-64032-1.00034-5
66. Ross-sheehy S, Oakes LM, Luck SJ. The Development of Visual Short-Term Memory Capacity in Infants. *Child Dev.* 2003;74(6):1807-1822. doi:10.1046/j.1467-8624.2003.00639.x
67. Bates E, Dick F. Language, gesture, and the developing brain. *Dev Psychobiol.* 2002;40(3):293-310. doi:10.1002/dev.10034
68. Lecours AR. Methods for the description of aphasic transformation of

- language. *Found Lang Dev.* 1975;2:75-94.
69. Spreen O, Risser AH, Edgell D. *Developmental Neuropsychology.* Oxford University Press, USA; 1995.
70. Joseph R. *Neuropsychology, Neuropsychiatry, and Behavioral Neurology.* Springer Science & Business Media; 2013.
71. Kolb B, Fantie BD. Development of the child's brain and behavior. In: *Handbook of Clinical Child Neuropsychology.* Springer; 2009:19-46. doi:https://doi.org/10.1007/978-1-4899-6807-4_2
72. Hickok G, Poeppel D. The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8(5):393-402. doi:10.1038/nrn2113
73. Denham SA, Wyatt TM, Bassett HH, Echeverria D, Knox SS. Assessing social-emotional development in children from a longitudinal perspective. *J Epidemiol Community Health.* 2009;63(Suppl 1):i37 LP-i52. doi:10.1136/jech.2007.070797
74. Neuroscience H, Smith MA, Scholey AB. Nutritional influences on human neurocognitive functioning. 2014;8(May):1-2. doi:10.3389/fnhum.2014.00358
75. Fretham SJB, Carlson ES, Georgieff MK. The Role of Iron in Learning and Memory 1 , 2. 2011;(13):112-121. doi:10.3945/an.110.000190.112
76. Pe M, Puente AE. Research in Developmental Disabilities Review article Clinical significance of neuropsychological improvement after supplementation with omega-3 in 8 – 12 years old malnourished Mexican children : A randomized , double-blind , placebo and treatment clinic. 2014;35:861-870. doi:10.1016/j.ridd.2014.01.013
77. Hadders-Algra M. Early human brain development: Starring the subplate. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;92(January):276-290. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.06.017
78. Hadders-Algra M, Tacke U, Pietz J, Rupp A, Philippi H. Reliability and predictive validity of the Standardized Infant NeuroDevelopmental Assessment neurological scale. *Dev Med Child Neurol.* 2018. doi:10.1111/dmcn.14045
79. Hadders-Algra M. General movements: a window for early identification of children at high risk for developmental disorders. *J Pediatr.* 2004;145(2, Supplement):S12-S18. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.05.017
80. Campoy C, Escolano-Margarit MV, Anjos T, Szajewska H, Uauy R. Omega 3

- fatty acids on child growth, visual acuity and neurodevelopment. *Br J Nutr.* 2012;107 Suppl:S85-106. doi:10.1017/S0007114512001493
81. Mercuri E, Haataja L, Guzzetta A, et al. Visual function in term infants with hypoxic-ischaemic insults : correlation with neurodevelopment at 2 years of age. 1999. doi: 10.1136/fn.80.2.f99
82. Feng J, Xu X, Wang W, Guo S, Yang H. Early Human Development Pattern visual evoked potential performance in preterm preschoolers with average intelligence quotients. *Early Hum Dev.* 2011;87(1):61-66. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.10.003
83. Cusick SE, Georgieff MK. The Role of Nutrition in Brain Development: The Golden Opportunity of the "First 1000 Days". *J Pediatr.* 2016;175:16-21. doi:10.1016/j.jpeds.2016.05.013
84. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):614S-620S. doi: 10.1093/ajcn/85.2.614S
85. Innis SM. Fatty acids and early human development. *Early Hum Dev.* 2007;83(12):761-766. doi:10.1016/j.earlhumdev.2007.09.004
86. Innis SM, Friesen RW. Essential n-3 fatty acids in pregnant women and early visual acuity maturation in term infants. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(3):548-557. doi:10.1093/ajcn/87.3.548
87. Innis SM. Omega-3 Fatty acids and neural development to 2 years of age: do we know enough for dietary recommendations? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48 Suppl 1:S16-24. doi:10.1097/MPG.0b013e31819773cf
88. Newberry SJ, Chung M, Booth M, et al. Omega-3 Fatty Acids and Maternal and Child Health: An Updated Systematic Review. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2016;(224):1-826. doi:10.23970/AHRQEPERTA224
89. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breast-feeding and cognitive development: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999;70(4):525-535. doi:10.1093/ajcn/70.4.525
90. Choi HJ, Kang SK, Chung MR. The relationship between exclusive breastfeeding and infant development: A 6- and 12-month follow-up study. *Early Hum Dev.* 2018;127:42-47. doi:10.1016/j.earlhumdev.2018.08.011
91. Chiu W-C, Liao H-F, Chang P-J, Chen P-C, Chen YC. Duration of breast feeding and risk of developmental delay in Taiwanese children: a

- nationwide birth cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2011;25(6):519-527. doi:10.1111/j.1365-3016.2011.01236.x
92. Leventakou V, Roumeliotaki T, Koutra K, et al. Breastfeeding duration and cognitive, language and motor development at 18 months of age: Rhea mother-child cohort in Crete, Greece. *J Epidemiol Community Health*. 2015;69(3):232-239. doi:10.1136/jech-2013-202500
93. Quinn P, O'Callaghan M, Williams G, Najman J, Andersen M, Bor W. The effect of breastfeeding on child development at 5 years: A cohort study. *J Paediatr Child Health*. 2001;37(5):465-469. doi:10.1046/j.1440-1754.2001.00702.x
94. Horwood LJ, Darlow BA, Mogridge N. Breast milk feeding and cognitive ability at 7-8 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84(1):F23-7. doi:10.1136/fn.84.1.f23
95. Benton D. The influence of children's diet on their cognition and behavior. *Eur J Nutr*. 2008;47 Suppl 3:25-37. doi:10.1007/s00394-008-3003-x
96. Castro Gago M, Inés Novo Rodríguez M, Gómez Lado C, Manuel Eirís Puñal J. *Efecto Neuroprotector de Los Factores Dietéticos Pre y Perinatales Sobre El Neurodesarrollo*. Vol 44.; 2007. doi:10.33588/rn.44S03.2007220
97. Grantham-McGregor S. A review of studies of the effect of severe malnutrition on mental development. *J Nutr*. 1995;125(8 Suppl):2233S-2238S. doi:10.1093/jn/125.suppl_8.2233S
98. Stryer L. Fatty acid metabolism. *Biochemistry*. 1995;3:469-493.
99. Koletzko B, Lien E, Agostoni C, et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med*. 2008;36(1):5-14. doi:10.1515/JPM.2008.001
100. Lauritzen L, Brambilla P, Mazzocchi A, Harsløf LBS, Ciappolino V, Agostoni C. DHA Effects in Brain Development and Function. *Nutrients*. 2016;8(1):6. doi:10.3390/nu8010006
101. Birch EE, Carlson SE, Hoffman DR, et al. The DIAMOND (DHA Intake And Measurement Of Neural Development) Study: a double-masked, randomized controlled clinical trial of the maturation of infant visual acuity as a function of the dietary level of docosahexaenoic acid. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(4):848-859. doi:10.3945/ajcn.2009.28557
102. Drover JR, Hoffman DR, Castaneda YS, et al. Cognitive function in 18-month-old term infants of the DIAMOND study: a randomized, controlled

- clinical trial with multiple dietary levels of docosahexaenoic acid. *Early Hum Dev.* 2011;87(3):223-230. doi:10.1016/j.earlhumdev.2010.12.047
103. Colombo J, Carlson SE, Cheatham CL, et al. Long-term effects of LCPUFA supplementation on childhood cognitive outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(2):403-412. doi:10.3945/ajcn.112.040766
104. Willatts P, Forsyth S, Agostoni C, Casaer P, Riva E, Boehm G. Effects of long-chain PUFA supplementation in infant formula on cognitive function in later childhood. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(2):536S-42S. doi:10.3945/ajcn.112.038612
105. Beyerlein A, Hadders-Algra M, Kennedy K, et al. Infant formula supplementation with long-chain polyunsaturated fatty acids has no effect on Bayley developmental scores at 18 months of age--IPD meta-analysis of 4 large clinical trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):79-84. doi:10.1097/MPG.0b013e3181acae7d
106. Smithers LG, Markrides M, Gibson RA. Human milk fatty acids from lactating mothers of preterm infants: A study revealing wide intra- and inter-individual variation. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids.* 2010;83(1):9-13. doi:10.1016/j.plefa.2010.02.034
107. Ryan AS, Astwood JD, Gautier S, Kuratko CN, Nelson EB, Salem N. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopment in childhood: a review of human studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2010;82(4-6):305-314. doi:10.1016/j.plefa.2010.02.007
108. Nogueer MT, Martinez M. Visual follow-up in peroxisomal-disorder patients treated with docosahexaenoic Acid ethyl ester. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(4):2277-2285. doi:10.1167/iovs.09-4020
109. Auestad N, Scott DT, Janowsky JS, et al. Visual, cognitive, and language assessments at 39 months: a follow-up study of children fed formulas containing long-chain polyunsaturated fatty acids to 1 year of age. *Pediatrics.* 2003;112(3 Pt 1):e177-183. doi: 10.1542/peds.112.3.e177
110. Rosenfeld E, Beyerlein A, Hadders-Algra M, et al. IPD meta-analysis shows no effect of LC-PUFA supplementation on infant growth at 18 months. *Acta Paediatr (Oslo, Norw 1992).* 2009;98(1):91-97. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.00988.x
111. Lopez C, Madec M-N, Jimenez-Flores R. Lipid rafts in the bovine milk fat globule membrane revealed by the lateral segregation of phospholipids and heterogeneous distribution of glycoproteins. *Food Chem.*

- 2010;120(1):22-33. doi:https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.09.065
112. Hernell O, Timby N, Domellöf M, Lönnnerdal B. Clinical Benefits of Milk Fat Globule Membranes for Infants and Children. *J Pediatr.* 2016;173 Suppl:S60-65. doi:10.1016/j.jpeds.2016.02.077
113. Koletzko B. Human milk lipids. *Ann Nutr Metab.* 2016;69(2):28-40. doi:10.1159/000452819
114. Spitsberg VL. Invited review: Bovine milk fat globule membrane as a potential nutraceutical. *J Dairy Sci.* 2005;88(7):2289-2294. doi:10.3168/jds.S0022-0302(05)72906-4
115. Demmelmair H, Prell C, Timby N, Lönnnerdal B. Benefits of lactoferrin, osteopontin and milk fat globule membranes for infants. *Nutrients.* 2017;9(8):1-22. doi:10.3390/nu9080817
116. Timby N, Domellof M, Lonnerdal B, Hernell O. Supplementation of Infant Formula with Bovine Milk Fat Globule Membranes. *Adv Nutr.* 2017;8(2):351-355. doi:10.3945/an.116.014142
117. Gurnida DA, Rowan AM, Idjradinata P, Muchtadi D, Sekarwana N. Association of complex lipids containing gangliosides with cognitive development of 6-month-old infants. *Early Hum Dev.* 2012;88(8):595-601. doi:10.1016/j.earlhumdev.2012.01.003
118. Ryan JM, Rice GE, Mitchell MD. The role of gangliosides in brain development and the potential benefits of perinatal supplementation. *Nutr Res.* 2013;33(11):877-887. doi:10.1016/j.nutres.2013.07.021
119. Yamashita T, Wu Y-P, Sandhoff R, et al. Interruption of ganglioside synthesis produces central nervous system degeneration and altered axon-glia interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(8):2725-2730. doi:10.1073/pnas.0407785102
120. Wang B. Molecular mechanism underlying sialic acid as an essential nutrient for brain development and cognition. *Adv Nutr.* 2012;3(3):465S-72S. doi:10.3945/an.112.001875
121. Oliveros E, Vázquez E, Barranco A, et al. Sialic Acid and Sialylated Oligosaccharide Supplementation during Lactation Improves Learning and Memory in Rats. *Nutrients.* 2018;10(10):1519. doi:10.3390/nu10101519
122. Andreas NJ, Kampmann B, Mehring Le-Doare K. Human breast milk: A review on its composition and bioactivity. *Early Hum Dev.* 2015;91(11):629-635. doi:10.1016/j.earlhumdev.2015.08.013

123. Wang L, Mu S, Xu X, Shi Z, Shen L. Effects of dietary nucleotide supplementation on growth in infants: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr.* 2019;58(3):1213-1221. doi:10.1007/s00394-018-1640-2
124. Gibson GR, Scott KP, Rastall RA, et al. Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Sci Technol Bull Funct Foods.* 2010;7(1):1-19. doi: 10.1616/1476-2137.15880
125. Rivero-Urgell M, Santamaria-Orleans A. Oligosaccharides: application in infant food. *Early Hum Dev.* 2001;65:S43-S52. doi: 10.1016/s0378-3782(01)00202-x
126. Mitsuoka T. Bifidobacteria and their role in human health. *J Ind Microbiol.* 1990;6(4):263-267. doi: 10.1007/BF01575871
127. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010;104(S2):S1-S63. doi: 10.1017/S0007114510003363
128. Di Gioia D, Aloisio I, Mazzola G, Biavati B. Bifidobacteria: their impact on gut microbiota composition and their applications as probiotics in infants. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2014;98(2):563-577. doi: 10.1007/s00253-013-5405-9
129. Keunen K, van Elburg RM, van Bel F, Benders MJNL. Impact of nutrition on brain development and its neuroprotective implications following preterm birth. *Pediatr Res.* 2015;77(1-2):148-155. doi:10.1038/pr.2014.171.
130. Zhang G-Q, Hu H-J, Liu C-Y, Zhang Q, Shakya S, Li Z-Y. Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(8):e2562. doi:10.1097/MD.0000000000002562
131. West CE, Jenmalm MC, Kozyrskyj AL, Prescott SL. Probiotics for treatment and primary prevention of allergic diseases and asthma: looking back and moving forward. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(6):625-639. doi:10.1586/1744666X.2016.1147955
132. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation.* 2002;74(1):123-127. doi: 10.1097/00007890-200207150-00021
133. Ivanov II, Honda K. Intestinal commensal microbes as immune modulators. *Cell Host Microbe.* 2012;12(4):496-508.

- doi:10.1016/j.chom.2012.09.009
134. Tognini P. Gut Microbiota: A Potential Regulator of Neurodevelopment. *Front Cell Neurosci.* 2017;11(February):1-8. doi:10.3389/fncel.2017.00025
135. Yang I, Corwin EJ, Brennan PA, Jordan S, Murphy JR, Dunlop A. The Infant Microbiome: Implications for Infant Health and Neurocognitive Development. *Nurs Res.* 2016;65(1):76-88. doi:10.1097/NNR.0000000000000133
136. Carlson AL, Xia K, Azcarate-Peril MA, et al. Infant Gut Microbiome Associated With Cognitive Development. *Biol Psychiatry.* 2018;83(2):148-159. doi:10.1016/j.biopsych.2017.06.021
137. Connor WE, Neuringer M, Reisbick S. Essential fatty acids: the importance of n-3 fatty acids in the retina and brain. *Nutr Rev.* 1992;50(4):21-29. doi:10.1111/j.1753-4887.1992.tb01286.x
138. Lien EL, Hammond BR. Nutritional influences on visual development and function. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(3):188-203. doi:10.1016/j.preteyeres.2011.01.001
139. Morale SE, Hoffman DR, Castañeda YS, Wheaton DH, Burns RA, Birch EE. Duration of long-chain polyunsaturated fatty acids availability in the diet and visual acuity. *Early Hum Dev.* 2005;81(2):197-203. doi:10.1016/j.earlhumdev.2004.09.008
140. Hoffman DR, Birch EE, Birch DG, et al. Impact of early dietary intake and blood lipid composition of long-chain polyunsaturated fatty acids on later visual development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31(5):540-553. doi:10.1097/00005176-200011000-00016
141. Makrides M, Neumann M, Simmer K, Pater J, Gibson R. Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy? *Lancet (London, England).* 1995;345(8963):1463-1468. doi:10.1016/s0140-6736(95)91035-2
142. WHO IRIS: Atlas : child and adolescent mental health resources : global concerns: implications for the future. November 2015. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/43307>.
143. Duchesne S, Vitaro F, Larose S, Tremblay RE. Trajectories of Anxiety During Elementary-school Years and the Prediction of High School Noncompletion. *J Youth Adolesc.* 2007;37(9):1134-1146. doi:10.1007/s10964-007-9224-0
144. Scott KM, Von Korff M, Angermeyer MC, et al. Association of childhood

- adversities and early-onset mental disorders with adult-onset chronic physical conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(8):838-844. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.77
145. McKenzie M, Olsson CA, Jorm AF, Romaniuk H, Patton GC. Association of adolescent symptoms of depression and anxiety with daily smoking and nicotine dependence in young adulthood: findings from a 10-year longitudinal study. *Addiction*. 2010;105(9):1652-1659. doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03002.x
146. Stevenson J, Goodman R. Association between behaviour at age 3 years and adult criminality. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2001;179:197-202. doi:10.1192/bjp.179.3.197
147. Polanczyk G V, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(3):345-365. doi:10.1111/jcpp.12381
148. Bilbo SD, Schwarz JM. Early-Life Programming of Later-Life Brain and Behavior: A Critical Role for the Immune System. *Front Behav Neurosci*. 2009;3. doi:10.3389/neuro.08.014.2009
149. Liu J, Chen X, Lewis G. Childhood internalizing behaviour: analysis and implications. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2011;18(10):884-894. doi:10.1111/j.1365-2850.2011.01743.x
150. Achenbach TM. The Child Behavior Profile: I. Boys aged 6--11. *J Consult Clin Psychol*. 1978;46(3):478-488. doi: 10.1037/0022-006X.46.3.478
151. Eisenberg N, Cumberland A, Spinrad TL, et al. The relations of regulation and emotionality to children's externalizing and internalizing problem behavior. *Child Dev*. 2001;72(4):1112-1134. doi: 10.1111/1467-8624.00337
152. Hinshaw SP. On the distinction between attentional deficits/hyperactivity and conduct problems/aggression in child psychopathology. *Psychol Bull*. 1987;101(3):443-463. doi: 10.1037/0033-2909.101.3.443
153. Mahone EM, Denckla MB. Attention-deficit/hyperactivity disorder: A historical neuropsychological perspective. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017;23(9-10):916-929. doi: 10.1017/S1355617717000807
154. Faraone S V, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*. 2006;36(2):159-165. doi: 10.1017/S003329170500471X

155. Lahey BB, Lee SS, Sibley MH, Applegate B, Molina BSG, Pelham WE. Predictors of adolescent outcomes among 4–6-year-old children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Psychol.* 2016;125(2):168-181. doi:10.1037/abn0000086
156. Kadesjö B, Gillberg C. The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *J Child Psychol Psychiatry allied Discip.* 2001;42(4):487-492. doi: 10.1111/1469-7610.00742
157. Barkley RA. Impaired Delayed Responding BT - Disruptive Behavior Disorders in Childhood. In: Routh DK, ed. Boston, MA: Springer US; 1994:11-57. doi:10.1007/978-1-4899-1501-6_2
158. Braaten EB, Rosén LA. Self-regulation of affect in attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) and non-ADHD boys: Differences in empathic responding. *J Consult Clin Psychol.* 2000;68(2):313. doi: 10.1037/0022-006X.68.2.313
159. Ornoy A, Uriel L, Tennenbaum A. Inattention, hyperactivity and speech delay at 2–4 years of age as a predictor for ADD-ADHD syndrome. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 1993. PMID:8225933
160. Bilgin A, Baumann N, Jaekel J, et al. Early crying, sleeping, and feeding problems and trajectories of attention problems from childhood to adulthood. *Child Dev.* 2020;91(1):e77-e91. doi: 10.1111/cdev.13155
161. Miller M, Iosif A-M, Bell LJ, et al. Can Familial Risk for ADHD Be Detected in the First Two Years of Life? *J Clin Child Adolesc Psychol.* January 2020:1-13. doi:10.1080/15374416.2019.1709196
162. Association D-5 AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Arlingt Am Psychiatr Publ.* 2013.
163. Hyman SL, Levy SE, Myers SM. Identification, Evaluation, and Management of Children With Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics.* 2020;145(1):e20193447. doi:10.1542/peds.2019-3447
164. Ming X, Brimacombe M, Chaaban J, Zimmerman-Bier B, Wagner GC. Autism spectrum disorders: concurrent clinical disorders. *J Child Neurol.* 2008;23(1):6-13. doi: 10.1177/0883073807307102
165. Jang J, Dixon DR, Tarbox J, Granpeesheh D. Symptom severity and challenging behavior in children with ASD. *Res Autism Spectr Disord.* 2011;5(3):1028-1032. doi: 10.1016/j.rasd.2010.11.008
166. Hossain MM, Khan N, Sultana A, et al. Prevalence of comorbid psychiatric

- disorders among people with autism spectrum disorder: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. January 2020. doi:10.31124/advance.11497014.v1
167. van 't Hof M, Ester WA, Serdarevic F, et al. The sex-specific association between autistic traits and eating behavior in childhood: An exploratory study in the general population. *Appetite*. 2020;147:104519. doi:https://doi.org/10.1016/j.appet.2019.104519
 168. Boyd A, Golding J, Macleod J, et al. Cohort Profile: The 'Children of the 90s'—the index offspring of the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Int J Epidemiol*. 2012;42(1):111-127. doi:10.1093/ije/dys064
 169. Niarchou M, Zammit S, Lewis G. The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) birth cohort as a resource for studying psychopathology in childhood and adolescence: a summary of findings for depression and psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015;50(7):1017-1027. doi:10.1007/s00127-015-1072-8
 170. Straker L, Mountain J, Jacques A, et al. Cohort Profile: The Western Australian Pregnancy Cohort (Raine) Study—Generation 2. *Int J Epidemiol*. 2017;46(5):1384-1385j. doi:10.1093/ije/dyw308
 171. O'Sullivan TA, Robinson M, Kendall GE, et al. A good-quality breakfast is associated with better mental health in adolescence. *Public Health Nutr*. 2009;12(2):249-258. doi:10.1017/S1368980008003935
 172. Jaddoe VW V, van Duijn CM, van der Heijden AJ, et al. The Generation R Study: design and cohort update 2010. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(11):823-841. doi: 10.1007/s10654-010-9516-7
 173. Tiemeier H, Velders FP, Szekely E, et al. The Generation R Study: a review of design, findings to date, and a study of the 5-HTTLPR by environmental interaction from fetal life onward. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(11):1119-1135. doi: 10.1016/j.jaac.2012.08.021
 174. Gale CR, Martyn CN. Birth weight and later risk of depression in a national birth cohort. *Br J Psychiatry*. 2004;184(1):28-33. doi: 10.1192/bjp.184.1.28
 175. Lahti J, Räikkönen K, Kajantie E, et al. Small body size at birth and behavioural symptoms of ADHD in children aged five to six years. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2006;47(11):1167-1174. doi:10.1111/j.1469-7610.2006.01661.x
 176. Buschgens CJM, Swinkels SHN, Aken MAG van, Ormel J, Verhulst FC, Buitelaar JK. Externalizing behaviors in preadolescents: familial risk to externalizing behaviors, prenatal and perinatal risks, and their

- interactions. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2008;18(2):65-74. doi:10.1007/s00787-008-0704-x
177. Poton WL, Soares ALG, Oliveira ERA de, Gonçalves H. Breastfeeding and behavior disorders among children and adolescents: a systematic review. *Rev Saude Publica*. 2018;52:9. doi:10.11606/S1518-8787.2018052000439
178. Park S, Kim B-N, Kim J-W, Shin M-S, Yoo HJ, Cho S-C. Protective effect of breastfeeding with regard to children's behavioral and cognitive problems. *Nutr J*. 2014;13(1):111. doi:10.1186/1475-2891-13-111
179. Liu J, Leung P, Yang A. Breastfeeding and Active Bonding Protects against Children's Internalizing Behavior Problems. *Nutrients*. 2013;6(1):76-89. doi:10.3390/nu6010076
180. Oddy WH, Kendall GE, Li J, et al. The long-term effects of breastfeeding on child and adolescent mental health: a pregnancy cohort study followed for 14 years. *J Pediatr*. 2010;156(4):568-574. doi:10.1016/j.jpeds.2009.10.020
181. Robinson M, Oddy WH, Li J, et al. Pre- and postnatal influences on preschool mental health: a large-scale cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008;49(10):1118-1128. doi:10.1111/j.1469-7610.2008.01955.x
182. Kramer MS, Fombonne E, Igumnov S, et al. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child behavior and maternal adjustment: evidence from a large, randomized trial. *Pediatrics*. 2008;121(3):e435-440. doi:10.1542/peds.2007-1248
183. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Breastfeeding and subsequent social adjustment in six- to eight-year-old children. *J Child Psychol Psychiatry*. 1987;28(3):379-386. doi: 10.1111/j.1469-7610.1987.tb01760.x
184. Kwok MK, Leung GM, Schooling CM. Breast feeding and early adolescent behaviour, self-esteem and depression: Hong Kong's "Children of 1997" birth cohort. *Arch Dis Child*. 2013;98(11):887-894. doi:10.1136/archdischild-2013-304250
185. Wigg NR, Tong S, McMichael AJ, Baghurst PA, Vimpani G, Roberts R. Does breastfeeding at six months predict cognitive development? *Aust N Z J Public Health*. 1998;22(2):232-236. doi: 10.1111/j.1467-842x.1998.tb01179.x
186. Larrieu T, Layé S. Food for Mood: Relevance of Nutritional Omega-3 Fatty Acids for Depression and Anxiety. *Front Physiol*. 2018;9:1047.

- doi:10.3389/fphys.2018.01047
187. Stevens LJ, Zentall SS, Deck JL, et al. Essential fatty acid metabolism in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Clin Nutr.* 1995;62(4):761-768. doi:10.1093/ajcn/62.4.761
 188. Hawkey E, Nigg JT. Omega-3 fatty acid and ADHD: blood level analysis and meta-analytic extension of supplementation trials. *Clin Psychol Rev.* 2014;34(6):496-505. doi:10.1016/j.cpr.2014.05.005
 189. Parker G, Gibson NA, Brotchie H, Heruc G, Rees A-M, Hadzi-Pavlovic D. Omega-3 fatty acids and mood disorders. *Am J Psychiatry.* 2006;163(6):969-978. doi:10.1176/ajp.2006.163.6.969
 190. Bozzatello P, Brignolo E, De Grandi E, Bellino S. Supplementation with Omega-3 Fatty Acids in Psychiatric Disorders: A Review of Literature Data. *J Clin Med.* 2016;5(8):67. doi:10.3390/jcm5080067
 191. Cooper RE, Tye C, Kuntsi J, Vassos E, Asherson P. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on emotional dysregulation, oppositional behaviour and conduct problems in ADHD: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016;190:474-482. doi:10.1016/j.jad.2015.09.053
 192. Sorgi PJ, Hallowell EM, Hutchins HL, Sears B. Effects of an open-label pilot study with high-dose EPA/DHA concentrates on plasma phospholipids and behavior in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nutr J.* 2007;6:16. doi:10.1186/1475-2891-6-16
 193. Johnson M, Fransson G, Ostlund S, Areskoug B, Gillberg C. Omega 3/6 fatty acids for reading in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in 9-year-old mainstream schoolchildren in Sweden. *J Child Psychol Psychiatry.* 2017;58(1):83-93. doi:10.1111/jcpp.12614
 194. Checa-Ros A, Haro-García A, Seiquer I, Molina-Carballo A, Uberos-Fernández J, Muñoz-Hoyos A. Early monitoring of fatty acid profile in children with attention deficit and/or hyperactivity disorder under treatment with omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Minerva Pediatr.* 2019;71(4):313-325. doi:10.23736/s0026-4946.18.04975-7
 195. Veereman-Wauters G, Staelens S, Rombaut R, et al. Milk fat globule membrane (INPULSE) enriched formula milk decreases febrile episodes and may improve behavioral regulation in young children. *Nutrition.* 2012;28(7-8):749-752. doi:10.1016/j.nut.2011.10.011
 196. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. Gut Microbiota: A Perspective for Psychiatrists. *Neuropsychobiology.* 2020;79(1-2):50-62. doi:10.1159/000504495

197. Long-Smith C, O’Riordan KJ, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-Gut-Brain Axis: New Therapeutic Opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020;60(1):477-502. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628
198. Pärtty A, Kalliomäki M, Wacklin P, Salminen S, Isolauri E. A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatr Res*. 2015;77(6):823-828. doi:10.1038/pr.2015.51
199. Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS, et al. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutr Neurosci*. 2018;21(9):676-681. doi:10.1080/1028415X.2017.1347746
200. The World Medical Association Inc. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *Ferney-Voltaire, Fr*. 2008;(June 1964):1-5. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
201. Association WM. World medical association declaration of helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194. doi:10.1001/jama.2013.281053.
202. Garcia-Esteve L, Ascaso C, Ojuel J, Navarro P. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in Spanish mothers. *J Affect Disord*. 2003;75(1):71-76. doi:10.1016/S0165-0327(02)00020-4
203. Cattell RB. Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *J Educ Psychol*. 1963;54(1):1-22. doi:10.1037/h0046743
204. Cattell, R. B., & Cattell AKS. *G Factor Test. Scale 2. Form A.*; 1994.
205. Eckstein KC. Parents’ Perceptions of Their Child’s Weight and Health. *Pediatrics*. 2006;117(3):681-690. doi:10.1542/peds.2005-0910
206. Muro-Sans P, Amador-Campos JA, Pero-Cebollero M. Factor structure of Eating Disorders Inventory-2 in a Spanish sample. *Eat Weight Disord*. 2006;11(2):e42-52. doi: 10.1007/BF03327759
207. WHO | Growth reference data for 5-19 years. *WHO*. 2013. <http://www.who.int/growthref/en/>.
208. Harding GF, Odom J V, Spileers W, Spekreijse H. Standard for visual evoked potentials 1995. The International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. *Vision Res*. 1996;36(21):3567-3572. doi:10.1016/0042-6989(96)00125-3

209. Sokol S. Measurement of infant visual acuity from pattern reversal evoked potentials. *Vision Res.* 1978;18(1):33-39. doi:10.1016/0042-6989(78)90074-3
210. Aguinaga, G., Armentia, M.L., Fraile, A., Olangua, P. and Uriz N. *PLON-R : Prueba de Lenguaje Oral Navarra - Revisada : Manual.* 2a ed. (TEA Ediciones, ed.). Madrid; 2005.
211. Unitat d'Epidemiologia i de Diagnòstic en Psicopatologia del Desenvolupament. Child Behavior Checklist (CBCL). <http://www.ued.uab.es/menumaterial.htm>.
212. Rescorla LA. Assessment of young children using the Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA). *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2005;11(3):226-237. doi:10.1002/mrdd.20071
213. Langley-Evans S. Developmental programming of health and disease. *Proc Nutr Soc.* 2006;65(1):97-105. doi:10.1079/pns2005478
214. Saavedra JM, Dattilo AM. *Early Nutrition and Long-Term Health: Mechanisms, Consequences, and Opportunities.*; 2016.
215. Koletzko B. Early nutrition and its later consequences: new opportunities. *Adv Exp Med Biol.* 2005;569:1-12. doi:10.1007/1-4020-3535-7_1
216. Koletzko B, Brands B, Poston L, Godfrey K, Demmelmair H. Early nutrition programming of long-term health. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(3):371-378. doi:10.1017/S0029665112000596
217. Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG, Bateson P. Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies. *Proc R Soc B Biol Sci.* 2005;272(1564):671-677. doi:10.1098/rspb.2004.3001
218. Bernardi JR, Escobar R de S, Ferreira CF, Silveira PP. Fetal and Neonatal Levels of Omega-3: Effects on Neurodevelopment, Nutrition, and Growth. *Sci World J.* 2012;2012:1-8. doi:10.1100/2012/202473
219. Smithers LG, Gibson RA, McPhee A, Makrides M. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of preterm infants on disease risk and neurodevelopment: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):912-920. doi:10.1093/ajcn/87.4.912
220. Walker A. Breast Milk as the Gold Standard for Protective Nutrients. *J Pediatr.* 2010;156(2 SUPPL.):S3-S7. doi:10.1016/j.jpeds.2009.11.021

221. Ip S, Chung M, Raman G, Trikalinos TA, Lau J. A Summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's Evidence Report on Breastfeeding in Developed Countries. *Breastfeed Med.* 2009;4(s1):S-17-S-30. doi:10.1089/bfm.2009.0050
222. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and . *Circulation.*2003;107(10):1448-1453. doi:10.1161/01.cir.0000060923.07573.f2
223. Lonnerdal B, Forsum E, Hambraeus L. A longitudinal study of the protein, nitrogen, and lactose contents of human milk from Swedish well-nourished mothers. *Am J Clin Nutr.* 1976;29(10):1127-1133. doi:10.1093/ajcn/29.10.1127
224. Raiha N, Minoli I, Moro G, Bremer HJ. Milk protein intake in the term infant. II. Effects on plasma amino acid concentrations. *Acta Paediatr Scand.* 1986;75(6):887-892. doi: 10.1111/j.1651-2227.1986.tb10312.x
225. Fomon SJ. Requirements and recommended dietary intakes of protein during infancy. *Pediatr Res.* 1991;30(5):391-395. doi:10.1203/00006450-199111000-00001
226. Heinig MJ, Nommsen LA, Peerson JM, Lonnerdal B, Dewey KG. Energy and protein intakes of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life and their association with growth velocity: the DARLING Study. *Am J Clin Nutr.* 1993;58(2):152-161. doi:10.1093/ajcn/58.2.152
227. Singhal A, Kennedy K, Lanigan J, et al. Nutrition in infancy and long-term risk of obesity: evidence from 2 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1133-1144. doi:10.3945/ajcn.2010.29302
228. Escribano J, Luque V, Ferre N, et al. Effect of protein intake and weight gain velocity on body fat mass at 6 months of age: the EU Childhood Obesity Programme. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(4):548-553. doi:10.1038/ijo.2011.276
229. Axelsson I. Effects of high protein intakes. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2006;58:121-131. doi:10.1159/000095025
230. Socha P, Grote V, Gruszfeld D, et al. Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6 Suppl):1776S-1784S. doi:10.3945/ajcn.110.000596

231. Thorisdottir B, Gunnarsdottir I, Thorisdottir AV, Palsson GI, Halldorsson TI, Thorsdottir I. Nutrient intake in infancy and body mass index at six years in two population-based cohorts recruited before and after revision of infant dietary recommendations. *Ann Nutr Metab.* 2013;63(1-2):145-151. doi:10.1159/000354431
232. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(5):1041-1051. doi:10.3945/ajcn.113.064071
233. Madsen AL, Larnkjaer A, Molgaard C, Michaelsen KF. IGF-I and IGFBP-3 in healthy 9 month old infants from the SKOT cohort: breastfeeding, diet, and later obesity. *Growth Horm IGF Res.* 2011;21(4):199-204. doi:10.1016/j.ghir.2011.05.003
234. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA J.* 2014;12(7):3760. doi:10.2903/j.efsa.2014.3760
235. Trabulsi J, Capeding R, Lebumfacil J, et al. Effect of an alpha-lactalbumin-enriched infant formula with lower protein on growth. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(2):167-174. doi:10.1038/ejcn.2010.236
236. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(5):584-599. doi: 10.1097/01.mpg.0000187817.38836.42
237. Agostoni C, Grandi F, Gianni ML, et al. Growth patterns of breast fed and formula fed infants in the first 12 months of life: an Italian study. *Arch Dis Child.* 1999;81(5):395 LP - 399. doi:10.1136/adc.81.5.395
238. Prado EL, Dewey KG. Nutrition and brain development in early life. *Nutr Rev.* 2014;72(4):267-284. doi:10.1111/nure.12102
239. Larney R. The Relationship Between Early Language Delay and Later Difficulties in Literacy. *Early Child Dev Care.* 2002;172(2):183-193. doi:10.1080/03004430210890
240. Jasani B, Simmer K, Patole SK, Rao SC. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane database Syst Rev.* 2017;3:CD000376. doi:10.1002/14651858.CD000376.pub4
241. Miklavcic JJ, Larsen BMK, Mazurak VC, et al. Reduction of arachidonate is associated with increase in B-cell activation marker in infants: a randomized trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(3):446-453. doi: 10.1097/MPG.0000000000001283

242. Koletzko B, Bergmann K, Brenna JT, et al. Should formula for infants provide arachidonic acid along with DHA? A position paper of the European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(1):10-16. doi: 10.1093/ajcn/nqz252
243. Qawasmi A, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, Bloch MH. Meta-analysis of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula and infant cognition. *Pediatrics.* 2012;129(6):1141-1149. doi:10.1542/peds.2011-2127
244. Lien EL, Richard C, Hoffman DR. DHA and ARA addition to infant formula: Current status and future research directions. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2018;128:26-40. doi:10.1016/j.plefa.2017.09.005
245. Willatts P, Forsyth JS, DiModugno MK, Varma S, Colvin M. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant formula on problem solving at 10 months of age. *Lancet (London, England).* 1998;352(9129):688-691. doi:10.1016/s0140-6736(97)11374-5
246. Kamino D, Studholme C, Liu M, et al. Postnatal polyunsaturated fatty acids associated with larger preterm brain tissue volumes and better outcomes. *Pediatr Res.* 2018;83(1-1):93-101. doi:10.1038/pr.2017.230
247. Marien P, Borgatti R. Language and the cerebellum. *Handb Clin Neurol.* 2018;154:181-202. doi:10.1016/B978-0-444-63956-1.00011-4
248. Meldrum SJ, D'Vaz N, Simmer K, Dunstan JA, Hird K, Prescott SL. Effects of high-dose fish oil supplementation during early infancy on neurodevelopment and language: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2012;108(8):1443-1454. doi:10.1017/S0007114511006878
249. Ingvorsden Lindahl IE, Artegoitia VM, Downey E, et al. Quantification of Human Milk Phospholipids: the Effect of Gestational and Lactational Age on Phospholipid Composition. *Nutrients.* 2019;11(2). doi:10.3390/nu11020222
250. Timby N, Hernell O, Vaarala O, Melin M, Lönnerdal B, Domellöf M. Infections in infants fed formula supplemented with bovine milk fat globule membranes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(3):384-389. doi:10.1097/MPG.0000000000000624
251. Sun H, Como PG, Downey LC, Murphy D, Ariagno RL, Rodriguez W. Infant formula and neurocognitive outcomes: impact of study end-point selection. *J Perinatol.* 2015;35(10):867-874. doi:10.1038/jp.2015.87

252. Koletzko B, Boey CCM, Campoy C, et al. Current information and Asian perspectives on long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation, and infancy: systematic review and practice recommendations from an early nutrition academy workshop. *Ann Nutr Metab.* 2014;65(1):49-80. doi:10.1159/000365767
253. Suchdev PS, Boivin MJ, Forsyth BW, Georgieff MK, Guerrant RL, Nelson CA 3rd. Assessment of Neurodevelopment, Nutrition, and Inflammation From Fetal Life to Adolescence in Low-Resource Settings. *Pediatrics.* 2017;139(Suppl 1):S23-S37. doi:10.1542/peds.2016-2828E
254. Heaton AE, Meldrum SJ, Foster JK, Prescott SL, Simmer K. Does docosahexaenoic acid supplementation in term infants enhance neurocognitive functioning in infancy? *Front Hum Neurosci.* 2013;7:774. doi:10.3389/fnhum.2013.00774
255. Schuchardt JP, Huss M, Stauss-Grabo M, Hahn A. Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children. *Eur J Pediatr.* 2010;169(2):149-164. doi:10.1007/s00431-009-1035-8
256. Cheatham CL, Sheppard KW. Synergistic Effects of Human Milk Nutrients in the Support of Infant Recognition Memory: An Observational Study. *Nutrients.* 2015;7(11):9079-9095. doi:10.3390/nu7115452
257. Pech-Canul N-MME-RLS-OE-Á de la C. Probiotic, Prebiotic and Synbiotic Products in Human Health. In: Rijeka: IntechOpen; 2019:Ch. 4. doi:10.5772/intechopen.81553
258. Marin I, Kipnis J. Learning and memory ... and the immune system. *Learn Mem.* 2013;20(10):601-606. doi:10.1101/lm.028357.112
259. Twigger AJ, Hodgetts S, Filgueira L, Hartmann PE, Hassiotou F. From breast milk to brains: The potential of stem cells in human milk. *J Hum Lact.* 2013;29(2):136-139. doi:10.1177/0890334413475528
260. Krol KM, Grossmann T. Psychological effects of breastfeeding on children and mothers. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2018;61(8):977-985. doi:10.1007/s00103-018-2769-0
261. Brauer J, Anwander A, Friederici AD. Neuroanatomical prerequisites for language functions in the maturing brain. *Cereb Cortex.* 2011;21(2):459-466. doi:10.1093/cercor/bhq108
262. Belfort MB, Anderson PJ, Nowak VA, et al. Breast Milk Feeding, Brain Development, and Neurocognitive Outcomes: A 7-Year Longitudinal Study in Infants Born at Less Than 30 Weeks' Gestation. *J Pediatr.* 2016:1-8.

- doi:10.1016/j.jpeds.2016.06.045
263. Luby JL, Belden AC, Whalen D, Harms MP, Barch DM. Breastfeeding and Childhood IQ: The Mediating Role of Gray Matter Volume. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2016;55(5):367-375. doi:10.1016/j.jaac.2016.02.009
264. Mahurin Smith J. Breastfeeding and language outcomes: A review of the literature. *J Commun Disord.* 2015;57:29-40. doi:10.1016/j.jcomdis.2015.04.002
265. Iannotti L, Jean Louis Dulience S, Wolff P, Cox K, Lesorogol C, Kohl P. Nutrition factors predict earlier acquisition of motor and language milestones among young children in Haiti. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2016;105(9):e406-e411. doi:10.1111/apa.13483
266. Duncan AF, Matthews MA. Neurodevelopmental Outcomes in Early Childhood. *Clin Perinatol.* 2018;45(3):377-392. doi:10.1016/j.clp.2018.05.001
267. Schwab JF, Lew-Williams C. Language learning, socioeconomic status, and child-directed speech. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci.* 2016;7(4):264-275. doi:10.1002/wcs.1393
268. McKean C, Reilly S, Bavin EL, et al. Language Outcomes at 7 Years: Early Predictors and Co-Occurring Difficulties. *Pediatrics.* 2017;139(3):e20161684. doi:10.1542/peds.2016-1684
269. Horowitz-kraus T, Hutton JS, Phelan K, Holland SK. Brain and Cognition Maternal reading fluency is positively associated with greater functional connectivity between the child ' s future reading network and regions related to executive functions and language processing in preschool-age children. *Brain Cogn.* 2018;121(July 2017):17-23. doi:10.1016/j.bandc.2018.01.003
270. Girard L-C, Doyle O, Tremblay RE. Breastfeeding, Cognitive and Noncognitive Development in Early Childhood: A Population Study. *Pediatrics.* 2017;139(4):e20161848. doi:10.1542/peds.2016-1848
271. Horta BL, Loret De Mola C, Victora CG. Breastfeeding and intelligence: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2015;104:14-19. doi:10.1111/apa.13139
272. Agostoni C, Mazzocchi A, Leone L, et al. The first model of keeping energy balance and optimal psycho affective development: Breastfed infants. *J Affect Disord.* 2017;224(January):10-15. doi:10.1016/j.jad.2017.01.001

273. Bloch MH, Qawasmi A. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(10):991-1000. doi:10.1016/j.jaac.2011.06.008
274. Sonuga-Barke EJS, Brandeis D, Cortese S, et al. Nonpharmacological interventions for ADHD: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of dietary and psychological treatments. *Am J Psychiatry*. 2013;170(3):275-289. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12070991
275. Bos DJ, Oranje B, Veerhoek ES, et al. Reduced Symptoms of Inattention after Dietary Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Boys with and without Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(10):2298-2306. doi:10.1038/npp.2015.73
276. Gow R V, Vallee-Tourangeau F, Crawford MA, et al. Omega-3 fatty acids are inversely related to callous and unemotional traits in adolescent boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2013;88(6):411-418. doi:10.1016/j.plefa.2013.03.009
277. Iribarren C, Markovitz JH, Jacobs DRJ, Schreiner PJ, Daviglius M, Hibbeln JR. Dietary intake of n-3, n-6 fatty acids and fish: relationship with hostility in young adults--the CARDIA study. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(1):24-31. doi:10.1038/sj.ejcn.1601739
278. Stevens LJ, Zentall SS, Abate ML, Kuczek T, Burgess JR. Omega-3 fatty acids in boys with behavior, learning, and health problems. *Physiol Behav*. 1996;59(4-5):915-920. doi:10.1016/0031-9384(95)02207-4
279. Bloch MH, Hannestad J. Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1272-1282. doi:10.1038/mp.2011.100
280. Bos DJ, van Montfort SJT, Oranje B, Durston S, Smeets PAM. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on human brain morphology and function: What is the evidence? *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(3):546-561. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.12.031
281. Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, et al. Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev*. 2007;17(1):39-59. doi:10.1007/s11065-007-9019-9
282. McNamara RK, Vannest JJ, Valentine CJ. Role of perinatal long-chain omega-3 fatty acids in cortical circuit maturation: Mechanisms and

- implications for psychopathology. *World J psychiatry*. 2015;5(1):15-34. doi:10.5498/wjp.v5.i1.15
283. Konigs A, Kiliaan AJ. Critical appraisal of omega-3 fatty acids in attention-deficit/hyperactivity disorder treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1869-1882. doi:10.2147/NDT.S68652
284. Gulsun M, Oznur T, Aydemir E, et al. Possible relationship between amino acids, aggression and psychopathy. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2016;20(2):91-100. doi:10.3109/13651501.2016.1144771
285. Hosokawa R, Katsura T. Effect of socioeconomic status on behavioral problems from preschool to early elementary school - A Japanese longitudinal study. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197961-e0197961. doi:10.1371/journal.pone.0197961
286. Piotrowska PJ, Stride CB, Croft SE, Rowe R. Socioeconomic status and antisocial behaviour among children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2015;35:47-55. doi:https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.11.003

ANEXOS

ANEXOS

PUBLICACIONES ASOCIADAS A LA TESIS DOCTORAL

Nieto-Ruiz, A.; García-Santos, J.A.; Bermúdez, M.G.; Herrmann, F.; Diéguez, E.; Sepúlveda-Valbuena, N.; García, S.; Miranda, M.T.; 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*, 2456.

<https://doi.org/10.3390/nu11102456>

Índices de Calidad (JCR index) revista *Nutrients* (2018): Factor de impacto: 4.171; Q1. Categoría: Nutrición y dietética. Posición: 16 de 87. Citas totales: 19.332

Nieto-Ruiz, A.; Diéguez, E.; Sepúlveda-Valbuena, N.; Herrmann, F.; Azarhyah, H.; Cerdó, T.; López-Torrecillas, F.; De-Castellar, R.; Rodríguez-Palmero, M.; Miranda, M.T.; Pérez-García, M.; Catena, A.; García-Santos, J.A.; G. Bermúdez, M. and Campoy C. Effects of a new infant formula enriched with milk fat globule membrane (MFGM), synbiotics and other bioactive compounds on children behavioral development at 2.5 years old: The COGNIS Study. *Eur. Child Adolesc.*

Psychiatry (under review). 2019.

Índices de Calidad (JCR index) revista *European Child & Adolescent Psychiatry* (2018): Factor de impacto: 3.740; Q1. Categoría: Pediatría. Posición: 8 de 125.

Citas totales: 5.186

Nieto-Ruiz, A.; Diéguez, E.; Sepúlveda-Valbuena, N.; Catena, E.; Jiménez, J.; Rodríguez-Palmero, M.; Miranda, M.T.; Catena, A.; García-Santos, J.A.; Bermúdez, M.G. and Campoy, C. Influence of a functional nutrients-enriched infant formula on language development in healthy children at 4 years old. *Nutrients* 2020, *12*(2), 535.

<https://doi.org/10.3390/nu12020535>

Índices de Calidad (JCR index) revista *Nutrients* (2018): Factor de impacto: 4.171; Q1. Categoría: Nutrición y dietética. Posición: 16 de 87. Citas totales: 19.332

**OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS CON EL TEMA DE ESTA TESIS
DOCTORAL**

Salas Lorenzo I, Chisaguano Tonato A, de la Garza Puentes A, **Nieto A**, Herrmann F, Dieguez E, *et al.* The Effect of an Infant Formula Supplemented with AA and DHA on Fatty Acid Levels of Infants with Different FADS Genotypes: The COGNIS Study. *Nutrients* 2019;11:602. doi:10.3390/nu11030602.

Estefanía Diéguez Castillo, **Ana Nieto-Ruiz**, Mireia Escudero-Marín, Cristina Campoy (2018). Influence of Glycaemic Control on Cognitive Function in Diabetic Children and Adolescents. Capítulo libro Diabetes Food Plan-IntechOpen. Jul 2018. Editorial: IntechOpen. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.75562>.

COMUNICACIONES EN CONGRESOS INTERNACIONALES

Título: Long-term influence of a milk fat globule membrane (MFGM)-enriched formula on brain structure in healthy children at 6 years old

Congreso: 52nd Annual Meeting of the European Society for Paediatrics Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 05-08 de Junio de 2019

Lugar: Glasgow, Escocia

Autores: Nieto-Ruiz A, Verdejo-Román J, Diéguez E, Sepúlveda-Valbuena N, Tort G, De-Castellar R, Campoy C

Título: Effect of early nutrition and body composition on glucose homeostasis in healthy children at 6 years old

Congreso: IV World Congress of Public Health Nutrition. XII Congreso Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). NUTRIMAD 2018. Nutrición Comunitaria en el Siglo XXI

Tipo de participación: Comunicación Oral

Fecha: 24-27 de Octubre de 2018

Lugar: Madrid, España

Autores: Diéguez E, Nieto-Ruiz A, Sepúlveda-Valbuena N, Cano F.J, De Castellar R, Campoy C

Título: Association between weight-growth velocity and neurodevelopment during the first months of life in healthy infants

Congreso: IV World Congress of Public Health Nutrition. XII Congreso Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). NUTRIMAD 2018. Nutrición Comunitaria en el Siglo XXI

Tipo de participación: Póster

Fecha: 24-27 de Octubre de 2018

Lugar: Madrid, España

Autores: Sepúlveda-Valbuena N, **Nieto-Ruiz A**, Diéguez E, Herrmann F, Rodríguez-Palmero M, Tort G, Campoy C

Título: Long-term influence of a milk fat globule membrane (MFGM)-enriched formula on language development in healthy children at 4 years old

Congreso: 51st Annual Meeting of the European Society for Paediatrics Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 09-12 de Mayo de 2018

Lugar: Ginebra, Suiza

Autores: **Nieto-Ruiz A**, Arias M, Diéguez E, Herrmann F, Miranda MT, De Castellar R, Campoy C

Título: Efecto saludable de la combinación de membrana del glóbulo graso, ácidos grasos poliinsaturados, prebióticos y probióticos sobre la microbiota intestinal del lactante

Congreso: Congreso Europeo de Oficina de Farmacia (INFARMA)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 13-15 de Marzo de 2018

Lugar: Madrid, España

Autores: Rodríguez-Palmero M, **Nieto-Ruiz A**, Moreno JA, Jiménez J, Suárez A, Campoy C

Título: Milk fat globule membrane and synbiotics modulate gut microbiota and reduce illness symptoms in infants

Congreso: Gut Microbiota for Health World Summit 2018

Tipo de participación: Póster

Fecha: 10-11 de Marzo de 2018

Lugar: Roma, Italia

Autores: Tomás Cerdó, Alicia Ruíz, **Ana Nieto-Ruiz**, Jesús Jiménez, Antonio Suárez, Cristina Campoy

Título: Milk fat globule membrane and synbiotics modulate gut microbiota and reduce illness symptoms in infants

Congreso: Gut Microbiota for Health World Summit 2018

Tipo de participación: Comunicación Oral

Fecha: 10-11 de Marzo de 2018

Lugar: Roma, Italia

Autores: Tomás Cerdó, Alicia Ruíz, **Ana Nieto-Ruiz**, Jesús Jiménez, Antonio Suárez, Cristina Campoy

Título: Effects of a new infant formula on the prevention of infections and establishment of the gut microbiota in infants

Congreso: XI Congreso Iberoamericano de Ingeniería de Alimentos (CIBIA 2017)

Tipo de participación: Comunicación Oral

Fecha: 22-25 de Octubre de 2017

Lugar: Valparaíso, Chile

Autores: Cerdó T; Ruíz A, **Nieto-Ruiz A**, Arias M, Diéguez E, Herrmann F, Miranda MT, Rodríguez-Palmero M, Jiménez J, Suárez A, Campoy, C

Título: Health beneficial effects of infant formula supplementation with milk fat globule membranes

Congreso: XI Congreso Iberoamericano de Ingeniería de Alimentos (CIBIA 2017)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 22-25 de Octubre de 2017

Lugar: Valparaíso, Chile

Autores: Cerdó, T; Ruíz, A, **Nieto A**, Suárez, A, Campoy, C

Título: Influence of nutritional intervention in early life on behaviour in healthy children at 2.5 years

Congreso: 10th World Congress on Development Origins of Health and Disease (DOHaD 2017)

Tipo de participación: Comunicación Oral

Fecha: 15-18 Octubre de 2017

Lugar: Róterdam, Holanda

Autores: **Nieto-Ruiz A**, Arias M, Diéguez E, Herrmann F, Miranda MT, Rodríguez-Palmero M, Jiménez J, Campoy C

Publicado en: Journal of Developmental Origins of Health and Disease, 8(S1), p. S304-S305. Cambridge University Press, 12/10/2017
doi:10.1017/S2040174417000848

Título: Nutritional intervention in early life influences by sex the growth velocity during the first 18 months of age

Congreso: 10th World Congress on Development Origins of Health and Disease (DOHaD 2017)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 15-18 Octubre de 2017

Lugar: Róterdam, Holanda

Autores: Sepúlveda Valbuena N, **Nieto-Ruiz A**, Herrmann F, Miranda MT, Rodríguez-Palmero M, Jiménez J, Campoy C

Publicado en: Journal of Developmental Origins of Health and Disease, 8(S1), p. S274. Cambridge University Press, 12/10/2017
doi:10.1017/S2040174417000848

Título: Association between maternal weight gain during pregnancy and offspring anthropometric outcomes during the first 18 months of life

Congreso: 10th World Congress on Development Origins of Health and Disease (DOHaD 2017)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 15-18 Octubre de 2017

Lugar: Róterdam, Holanda

Autores: Arias M, **Nieto-Ruiz A**, Herrmann F, Miranda MT, Rodríguez-Palmero M, Jiménez J, Campoy C

Publicado en: Journal of Developmental Origins of Health and Disease, 8(S1), p. S394-S395. Cambridge University Press, 12/10/2017
doi:10.1017/S2040174417000848

Título: Associations between maternal gestacional weight gain and child neurodevelopment during the first 6,5 years of life

Congreso: 10th World Congress on Development Origins of Health and Disease (DOHaD 2017)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 15-18 Octubre de 2017

Lugar: Róterdam, Holanda

Autores: Arias M, Torres-Espínola FJ, **Nieto-Ruiz A**, Rueda R, Pérez-García M, Campoy C

Publicado en: Journal of Developmental Origins of Health and Disease, 8(S1), p. S123. Cambridge University Press, 12/10/2017
doi:10.1017/S2040174417000848

Título: Influences of maternal metabolic status on adaptive behavior and social-emotional development in their offspring at 6 and 18 months of life

Congreso: IUNS 21st International Congress of Nutrition (ICN)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 15-20 Octubre de 2017

Lugar: Buenos Aires, Argentina

Autores: Nieto-Ruiz A, Torres-Espínola FJ, Arias M, Rueda R, Campoy C

Título: Timing of adiposity rebound and behaviour problems in early childhood

Congreso: International Symposium Active Brains for all: Exercise, cognition and mental health

Tipo de participación: Póster

Fecha: 12 de Junio de 2017

Lugar: Granada, España

Autores: Daniel Campos Consuegra, Francisco Ortega Porcel, Hatim Azaryah, Cruz Erika García Rodríguez, María García Ricobaraza, Francisco José Torres Espínola, Mireia Escudero Marín, Miriam Arias González, **Ana Nieto Ruiz**, Andrés Catena Martínez and Cristina Campoy

Título: Association of linear growth velocity and behavior at 18 months of life in healthy children

Congreso: 50th Annual Meeting of the European Society for Paediatrics Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 10-13 de Mayo de 2017

Lugar: Praga, República Checa

Autores: Nieto-Ruiz A, Herrmann F, Sepúlveda Valbuena N, Miranda MT, Morera M, Campoy C

Título: Association of head circumference growth velocity and neurodevelopment during the first 18 months of life in healthy infants

Congreso: 4rd International Conference on Nutrition & Growth

Tipo de participación: Comunicación Oral

Fecha: 2-4 de Marzo de 2017

Lugar: Ámsterdam, Holanda

Autores: Nieto-Ruiz A, Herrmann F, Sepúlveda Valbuena N, Arias M, Miranda MT, Morera M, Campoy C

Título: Impact of nutritional intervention in early life on infant visual function during the first 12 months of life

Congreso: The power of programming 2016: International Conference On Developmental Origins of Adiposity and Long-Term Health

Tipo de participación: Póster

Fecha: 13-15 de Octubre de 2016

Lugar: Múnich, Alemania

Autores: Nieto A, Herrmann F, Miranda MT, Morera M, Guarro M, Arias M, García S, Sáez JA, Campoy C

Título: Association between rapid weight gain in early life on neurodevelopment and adaptive behavior during the first 18 months of life in healthy infants

Congreso: The power of programming 2016: International Conference On Developmental Origins of Adiposity and Long-Term Health

Tipo de participación: Póster

Fecha: 13-15 de Octubre de 2016

Lugar: Múnich, Alemania

Autores: Nieto A, Herrmann F, Miranda MT, Guarro M, Arias M, Morera M, Campoy C

Título: The role of mother's obesity, overweight or gestational diabetes on their offspring behavioral development at 3.5 years of age

Congreso: The power of programming 2016: International Conference On Developmental Origins of Adiposity and Long-Term Health

Tipo de participación: Póster

Fecha: 13-15 de Octubre de 2016

Lugar: Múnich, Alemania

Autores: Nieto A, Torres-Espínola FJ, Arias M, Rueda R, Campoy C

Título: Nutritional intervention in early life influences the head circumference in healthy male children at 2.5 years

Congreso: 49th Annual Meeting of the European Society for Paediatrics Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 25-28 de Mayo de 2016

Lugar: Atenas, Grecia

Autores: Nieto A, Herrmann F, Morera M, Guarro M, Miranda MT, Campoy C

Título: Impact of an infant formula supplemented with Nutriexpert® factor on infections during the first 12 months of life

Congreso: 49th Annual Meeting of the European Society for Paediatrics Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 25-28 de Mayo de 2016

Lugar: Atenas, Grecia

Autores: Herrmann F, Nieto A, Guarro M, Morera M, Miranda MT, Campoy C

Título: Nutritional intervention in early life influences on behavior in healthy children

Congreso: Early Nutrition Academy (ENA) Postgraduate School

Tipo de participación: Póster

Fecha: 4-5 de Mayo de 2016

Lugar: Granada, España

Autores: Nieto A, Arias M, Herrmann F, Miranda MT, Guarro M, Morera M, Campoy C

Título: Influences of maternal overweight/obesity status during pregnancy on their children behavior development at 3.5 years

Congreso: Early Nutrition Academy (ENA) Postgraduate School

Tipo de participación: Póster

Fecha: 4-5 de Mayo de 2016

Lugar: Granada, España

Autores: Nieto-Ruiz A, Torres-Espínola FJ, Arias M, Rueda R, Campoy C

Título: Influences of maternal overweight/obesity status during pregnancy on their children behavior development at 3.5 years

Congreso: Early Nutrition Academy (ENA) Postgraduate School

Tipo de participación: Póster

Fecha: 4-5 de Mayo de 2016

Lugar: Granada, España

Autores: Nieto-Ruiz A, Torres-Espínola FJ, Arias M, Rueda R, Campoy C

Título: Sleep duration and efficiency are related to better verbal memory in children at 6 years old

Congreso: Early Nutrition Academy (ENA) Postgraduate School

Tipo de participación: Póster

Fecha: 4-5 de Mayo de 2016

Lugar: Granada, España

Autores: Escudero-Marín M, Torres-Espínola FJ, Arias M, Nieto A, Campoy C

Título: Protective Effect of an infant formula supplemented with Nutriexpert® factor against infections during the first 18 months of life

Congreso: 3rd International Conference on Nutrition & Growth

Tipo de participación: Comunicación Oral

Fecha: 17-19 de Marzo de 2016

Lugar: Viena, Austria

Autores: C. Campoy, F. Hermann, **A. Nieto**, M.T. Miranda, M. Guarro, M. Morera

COMUNICACIONES EN CONGRESOS NACIONALES

Título: Effect of children's behavioral problems at 3.5 years old on their brain structure at 6 years old

Congreso: XXI Congreso Nacional de Psiquiatría

Tipo de participación: Póster

Fecha: 18-20 de Octubre de 2018

Lugar: Granada, España

Autores: Nieto-Ruiz A, Verdejo-Román J, Torres-Espínola FJ, Arias M, Catena A, Campoy C

Título: Influence of a nutritional intervention on the prevention of infections and establishment of the gut microbiota in infants

Congreso: 40th ESPEN Congress on Clinical Nutrition & Metabolism

Tipo de participación: Póster

Fecha: 1-4 de Septiembre de 2018

Lugar: Madrid, España

Autores: T. Cerdó, A. Ruíz, A. Nieto-Ruiz, F. Herrmann, J. Jimenez, A. Suarez, C. Campoy

Título: Association between early nutrition and sex with metabolic risk in healthy children at 4 years old

Congreso: XVII Congreso de la Sociedad Española de Nutrición (SEÑ)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 27-29 de Junio de 2018

Lugar: Barcelona, España

Autores: Nieto-Ruiz A, Sepúlveda-Valbuena N, Diéguez E, Herrmann F, Miranda MT, De Castellar R, Campoy C

Título: New formula supplemented with milk fat globule membrane and synbiotics modulates the gut microbiota and reduce illness symptoms during infancy

Congreso: XVII Congreso de la Sociedad Española de Nutrición (SEÑ)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 27-29 de Junio de 2018

Lugar: Barcelona, España

Autores: Cerdó T, Ruiz A, Nieto-Ruiz A, Herrmann F, Jiménez J, Suárez A, Campoy C

Título: Velocidad de ganancia de peso hasta los 6 meses e IMC a los 2.5 y 4 años de edad en niños sanos tras una intervención nutricional precoz

Congreso: 66 Congreso de la Asociación Española de Pediatría (AEP)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 7-9 de Junio de 2018

Lugar: Zaragoza, España

Autores: Sepúlveda-Valbuena N, Nieto-Ruiz A, Herrmann F, Miranda MT, De Castellar R, Campoy C

Título: Una Nueva Fórmula Infantil Mejora La Salud De Los Niños Y Determina Una Microbiota Intestinal Similar A La De Los Niños Alimentados Con Leche Materna

Congreso: 66 Congreso de la Asociación Española de Pediatría (AEP)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 7-9 de Junio de 2018

Lugar: Zaragoza, España

Autores: Tomás Cerdó, Alicia Ruíz, **Ana Nieto-Ruiz**, Jesús Jiménez, Antonio Suárez, Cristina Campoy

Título: Intervención nutricional y velocidad de crecimiento durante los primeros 18 meses de vida en niños sanos

Congreso: 65 Congreso de la Asociación Española de Pediatría (AEP)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 1-3 de Junio de 2017

Lugar: Santiago de Compostela, España

Autores: **Ana Nieto Ruiz**, Natalia Sepúlveda Valbuena, Florian Herrmann, María Teresa Miranda León, Jesús Jiménez López, Cristina Campoy

Título: Intervención nutricional y velocidad de crecimiento durante los primeros 18 meses de vida en niños sanos

Congreso: 65 Congreso de la Asociación Española de Pediatría (AEP)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 1-3 de Junio de 2017

Lugar: Santiago de Compostela, España

Autores: **Ana Nieto Ruiz**, Natalia Sepúlveda Valbuena, Florian Herrmann, María Teresa Miranda León, Jesús Jiménez López, Cristina Campoy

Título: Influences of maternal metabolic status in offspring's behaviour at 3.5 years

Congreso: 65 Congreso de la Asociación Española de Pediatría (AEP)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 1-3 de Junio de 2017

Lugar: Santiago de Compostela, España

Autores: **Ana Nieto Ruiz**, Francisco José Torres Espínola, Miriam Arias González, Ricardo Rueda, Francisca López Torrecillas, Cristina Campoy

Título: Efectos de la intervención nutricional con el factor Nutriexpert[®] sobre la incidencia de infecciones en lactantes hasta los 18 meses

Congreso: I Jornadas Internacionales de Actualización del Conocimiento en Ciencias de la Salud

Tipo de participación: Póster

Fecha: 20 de Enero de 2017

Lugar: Granada, España

Autores: Acero-Pérez J, Herrmann F, **Nieto-Ruiz A**, Miranda MT, Morera M, Campoy C

Título: Estudio de la ingesta de Aminoácidos y Ácidos Grasos Poliinsaturados en los Problemas Emocionales y de Conducta en niños de 2.5 años

Congreso: I Jornadas Internacionales de Actualización del Conocimiento en Ciencias de la Salud

Tipo de participación: Comunicación Oral. Ganadora 2º Premio

Fecha: 20 de Enero de 2017

Lugar: Granada, España

Autores: Ana Maria de la Torre García, Florian Herrmann, **Ana Nieto Ruiz**, Cristina Campoy

Título: Recomendaciones nutricionales para reducir la exposición crónica y los efectos adversos de los plaguicidas organoclorados en niños de corta edad y embarazadas

Congreso: I Jornadas Internacionales de Actualización del Conocimiento en Ciencias de la Salud

Tipo de participación: Póster

Fecha: 20 de Enero de 2017

Lugar: Granada, España

Autores: Estefanía Diéguez Castillo, Mireia Escudero Marín, **Ana Nieto Ruíz**, Miriam Arias, Cristina Campoy

Título: La alimentación saludable como factor protector frente a la Depresión Postparto

Congreso: I Jornadas Internacionales de Actualización del Conocimiento en Ciencias de la Salud

Tipo de participación: Póster

Fecha: 20 de Enero de 2017

Lugar: Granada, España

Autores: Arias M, Moreno-Torres R, Torres-Espínola FJ, **Nieto-Ruiz A**, Cerdó T, Ruiz A, Campoy C

Título: Diferencias según género en el desarrollo neurocognitivo y del comportamiento a los 18 meses de edad

Congreso: 64 Congreso de la Asociación Española de Pediatría (AEP)

Tipo de participación: Comunicación Oral

Fecha: 2-4 de Junio de 2016

Lugar: Valencia, España

Autores: **Ana Nieto Ruiz**, Florian Herrmann, Miriam Arias, Marta Guarro Riba, Mireia Morera Inglés, Cristina Campoy

Título: Efectos de una fórmula infantil con nutrientes funcionales sobre el perímetro cefálico y el comportamiento en niños a los 2,5 años de edad

Congreso: 64 Congreso de la Asociación Española de Pediatría (AEP)

Tipo de participación: Póster

Fecha: 2-4 de Junio de 2016

Lugar: Valencia, España

Autores: Ana Nieto Ruiz, Florian Herrmann, Marta Guarro Riba, Mireia Morera Inglés, Miriam Arias González, Cristina Campoy

Título: Influences of maternal metabolic status on behaviour in children at 3,5 years

Congreso: VI Jornadas Instituto Neurociencias "Federico Olóriz"

Tipo de participación: Póster

Fecha: 16 de Marzo de 2016

Lugar: Valencia, España

Autores: Nieto-Ruiz A, Torres-Espínola FJ, Arias M, López-Torrecillas F, Campoy C

Publicado en: Encuentros en Neurociencias (vol. IV). Gómez Chacón, Beatriz; Rivera Sánchez, Margarita; Rodríguez Ferrer, José Manuel (eds.) pp. 183-204. ISBN: 978-84-697-8282-8

Título: Evolución del perímetro cefálico en lactantes sanos durante los primeros 18 meses de vida según el tipo de alimentación

Congreso: 63 Congreso de la Asociación Española de Pediatría (AEP)

Tipo de participación: Comunicación Oral

Fecha: 11-13 de Junio de 2015

Lugar: Bilbao, España

Autores: Florian Herrmann, Ángela Muñoz Machicao, Ana Nieto Ruiz, Montserrat Rivero Urgell, Mireia Moreras Inglés, Cristina Campoy Folgoso
