



# **UNIVERSIDAD DE GRANADA**

FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

## **EFFECTO DE LA NUTRICIÓN EN LOS PRIMEROS MESES DE VIDA SOBRE EL CRECIMIENTO Y DESARROLLO EN LACTANTES HASTA LOS 18 MESES DE EDAD**

TESIS DOCTORAL

**CINDY NATALIA SEPÚLVEDA VALBUENA**

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA

GRANADA 2021

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Cindy Natalia Sepúlveda Valbuena  
ISBN: 978-84-1306-935-7  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/69656>



**MEMORIA PRESENTADA POR LA DOCTORANDA**

CINDY NATALIA SEPÚLVEDA VALBUENA

**PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA EN  
NUTRICIÓN Y DIETÉTICA**

Esta Tesis Doctoral ha sido dirigida por:

**Prof. Dra. Cristina Campoy Folgoso**

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA





*“No sabemos nada, eso es lo fascinante. Las cosas que no se saben son precisamente, las que convierten la vida en algo fascinante”*

Wisława Szymborska



## Financiación

---

El trabajo presentado en esta Memoria de Tesis Doctoral se ha llevado a cabo en el contexto del proyecto COGNIS: "*Evaluación del efecto de una nueva fórmula con ingredientes específicos sobre el desarrollo neurocognitivo en lactantes*", financiado por Laboratorios Ordesa, S.L., - Contrato con la Fundación General de la Universidad de Granada, No 3349 y Proyecto SMARTFOODS (Estrategia CIEN), Ministerio de Economía, Industria y Competitividad de España - Contrato con la Fundación General de la Universidad de Granada, No 4003. También ha sido parcialmente financiado por el Proyecto Europeo HORIZON 2020 DynaHEALTH (GA No. 633595).

La Doctoranda Cindy Natalia Sepúlveda Valbuena ha sido financiada por la Fundación Carolina (Madrid, España) en convenio con la Pontificia Universidad Javeriana (Bogotá, Colombia), beca concedida en la convocatoria 2017-2018 para realizar el Programa de Doctorado en "Medicina Clínica y Salud Pública" en la Universidad de Granada, España.



UNIVERSIDAD  
DE GRANADA





## Agradecimientos

---

El día que decidí emprender el camino que me llevaría a alcanzar una meta profesional como lo es el Doctorado, sabía que no era solo un proyecto académico, era parte también de un crecimiento personal infinito, salir de la zona de confort, irme a vivir al “otro lado del mundo”, lejos de mi familia, amigos y compañeros, estaba llena de expectativas y con la mente abierta para cuestionar, aprender, analizar y crear. Escuché mi corazón y me conecté con mi alma, tenía la plena confianza de que Dios y el Universo me darían la fuerza y luz para alcanzar mis propósitos. Al llegar al final de esta meta solo puedo dar gracias a todas y cada una de las personas que han sido participes en este camino, por los aprendizajes, aciertos y desatinos.

Agradezco a la directora de esta Tesis Doctoral, la **Profesora Cristina Campoy**, por permitirme ser parte de su equipo de investigación y participar de grandes proyectos, por compartir sus conocimientos y enseñarme la importancia de la investigación interdisciplinaria donde el trabajo constante es la base de los grandes resultados y que con perseverancia, disciplina, excelencia y optimismo se alcanzan las metas. Por ser reflejo de una mujer con grandes aspiraciones académicas, por su tiempo, ejemplo de fortaleza y enseñarme que a pesar de las dificultades que se atravesasen en el camino con esfuerzo y convicción se sale adelante.

Un especial agradecimiento a **Mercedes**, por cada uno de sus aprendizajes, exigencias, rigurosidad y forma de trabajar. A **Santos** por su apoyo, disciplina, por sacar siempre una sonrisa y por compartir sus conocimientos. A los dos por ese buen equipo que logramos crear para sacar

## | Agradecimientos

adelante esta Tesis, por ser incondicionales, por el optimismo, la disposición de trabajo, la exigencia y ser fuerza cuando sentí desvanecer, por ponerle luz a los tramos del túnel, por su valioso tiempo, las tantas horas de trabajo y por la confianza depositada. Mil gracias siempre, ha sido un gran privilegio aprender de ustedes como excelentes profesionales y maravillosas personas, estoy segura de que tendremos varios proyectos por ejecutar.

A la **Profesora María Teresa Miranda**, mi gratitud por compartir su saber con generosidad, paciencia, disposición y cariño, por todo el apoyo que ha tenido conmigo y los proyectos del grupo EURISTIKOS.

A nuestro **COGNIS Team**, gracias por las mil horas de trabajo, risas, agobios, bromas y tensiones, datos, carpetas, revisiones, protocolos y demás, por tener la mirada en el mismo objetivo como equipo. A **Ana** quien es ejemplo de disciplina, orden y excelencia, por mostrar lo gratificante que es el trabajo en equipo, por hacerme ver divertido lo que es jugar con su mejor amigo el SPSS y por todos los proyectos académicos que nos quedan por hacer, es magnífico trabajar contigo. Gracias por el tiempo compartido, el apoyo incondicional durante el proceso del doctorado y el compromiso constante para que el proyecto COGNIS siempre fuera brillante. A **Estefanía**, por su apoyo, optimismo, por el trabajo como colegas y por los momentos compartidos fuera del laboratorio. A **Flo**, por la calidez y tranquilidad que transmite.

A cada uno de los integrantes de EURISTIKOS. A **María** por acogerme con su nobleza, por el apoyo y por ser fuente de calma y optimismo. A **Maite** por estar siempre dispuesta a colaborar con su amabilidad. A **Elvira** por la buena vibra que la caracteriza. A **Erika** y **Facundo**, por los momentos

compartidos en medio de datos y revisiones. A **Clara, Mireia, Rocío, Dani, Hatim, Paco y Tomás**, por su disposición para ayudar y el apoyo para la ejecución de los proyectos del grupo.

A **Laboratorios Ordesa S.L.**, ente financiador del proyecto COGNIS por hacer posible una investigación de esta dimensión a largo plazo. A cada uno de los funcionarios que han participado directa o indirectamente en el proyecto.

A las **familias y padres participantes** del proyecto COGNIS, gracias por su compromiso y entrega incondicional. Un agradecimiento especial a los **niños** por sus sonrisas, ingenuidad y ternura con la que llegaban siempre a las revisiones, robándose un trozo de corazón y llenándome con gotas de paciencia, por confirmarme que lo que más me gusta es trabajar con y por los niños.

A la **Fundación Carolina**, por depositar su confianza en mí, por permitirme crecer profesional y personalmente, por ser promotor de una de mis metas académicas y personales, gracias por apoyar a cada uno de los profesionales de Iberoamérica en su formación académica, sin dudarlo son becas que cambian vidas. Un agradecimiento especial al **Dr. Juan Torres** por toda la colaboración durante estos años.

A mi *alma máter*, gracias a la **Pontificia Universidad Javeriana**, a las Directivas y la Vicerrectoría Académica por el apoyo con el plan de formación, por motivarme a seguir creciendo y ser mejor profesional para el mundo, por permitirme desempeñar la docencia, labor que disfruto desde el alma y a la que tengo mucho que retribuir. A **Concepción Romero**, por su



## | Agradecimientos

apoyo constante, por su escucha y capacidad de gestión. A las directivas de la Facultad de Ciencias, **Dra. Concepción Puerta** Decana de la Facultad y a **Nohorita**, por su apoyo y confianza, buscando que sus profesores se formen para que nuestra Facultad siga creciendo y siendo fuerte en investigación. Al Departamento de Nutrición y Bioquímica, bajo la dirección de la **Dra. Gilma Olaya**, gracias por el apoyo incondicional y motivación constante, por ser ejemplo de lo que es ser una gran profesional, donde la ética y la excelencia son bandera y más cuando trabajas con niños, por la amistad y cariño sincero, las palabras de aliento y sensatez, por las experiencias que logramos compartir y las que están por venir, me siento muy orgullosa y privilegiada de ser colegas en la nutrición pediátrica.

A mi querida y adorada **Luisita**, gracias por tanto amor, consejos, enseñanzas, por la paz que transmites, por orientarme con serenidad y cariño, por esa cercanía y respeto que te caracteriza. A **LuzNa** querida, por ser ese ser humano especial, sereno y sabio, por cada abrazo y oración, por el apoyo y la confianza. A **Valentina** por sus palabras de ánimo, los encuentros compartidos y la motivación a salir de la zona de confort. A **Silvi**, por el apoyo, las ocurrencias y por el cariño mutuo. A **Mónica** y **Diana** compañeras en este camino que decidimos emprender en simultáneo, por ser apoyo y escucha y por el camino que nos queda por compartir. A todos mis compañeros del Departamento de Nutrición y Bioquímica por su apoyo y por hacerme sentir cerca a pesar de la distancia.

A mi familia multicultural en Granada, esa que se fue construyendo a través de los años, de diferentes países y que se convirtieron en mis grandes amigas y cómplices de aventuras. A **Michelle**, bella cómo no agradecerte por aparecer en mi vida, por quedarte, por compartir tu ser conmigo, por las tardes

de “té-rapia”, por el inmenso cariño compartido, por ser y dejarme ser parte de la línea de tu “pie/mano” izquierda. A **Cami**, mi “hermanita pequeña”, por tus ocurrencias, cariño, detalles, cuidados, por crecer juntas y asumir lo que es ser un “adulto responsable” y por dejar sonando en mi cabeza tu frase “¿Qué te hace feliz?” cuando tengo que tomar decisiones. A **Tefy**, gracias por la compañía, las reflexiones y momentos, nuestras canciones que cantábamos desde el alma y las risas compartidas. A ustedes por ser “**La Fundación**”, por los viajes improvisados, los planes constantes, las sonrisas infinitas, por ser libres en nuestra esencia, por adorarnos tantísimo y tan bien, y *GRACIAS siempre por ser mi Graná*. A **Irene**, gracias por compartir tu Granada conmigo y hacer especiales los días de verano, por los momentos vividos donde disfrutábamos del modo “sibarita”, la música que le poníamos a nuestros días, las risas y los abrazos inesperados que llegaban en el momento oportuno. A **Criss**, por tu extrema energía y locura, por llegar a revolucionar la paz de casa, por hacerme reír tanto, aumentar mi paciencia, por tu cariño y acogerme como lo haces tú y tu mami. A **Belu**, mi Peke, gracias por todo, por estar, por querernos bonito, por hacer de los días de extraña normalidad los más divertidos con tu risa y el tereré, por las visitas sorpresa, los saludos desde el balcón, nuestro “*indoor summer*”, los días de playa, atardeceres y aventuras, por disfrutar de nuestro mejor plan de comernos el mundo, y muchas gracias por ser el impulso para saltar y poder terminar este camino junto a quienes tanto amo.

A mis personas, por demostrar que la distancia no afecta la amistad ni los sentimientos y, por el contrario, los hace más fuertes y con gran valor. A **Diani** mi amiga del alma, gracias por tu incondicionalidad, el enorme cariño, apoyo, consejos, risas y la fuerza que siempre me das, por ser esa amiga con una personalidad arrolladora que motiva a vivir los días como se presenten.

| Agradecimientos

A **Lika**, gracias por los conocimientos compartidos, por acercarme a la investigación desde que estaba en la carrera, por haber aparecido nuevamente de golpe en mi vida, respetar nuestras diferencias y trabajar en aquellas causas que nos unen, por los días compartidos y el gran cariño que nos tenemos. A **Cata**, por tu alma noble, leal y generosa, por el cariño que compartimos, por recibirme siempre con un abrazo y una sonrisa, por estar y apoyarme, eres de esas personas que son regalos bonitos de la vida. A **Danny**, Señor Sol, gracias por la compañía, tus cuidados, por reírnos tantísimo de la vida y de nuestras cosas, por ser como eres conmigo, por lo que hemos aprendido juntos, los viajes relámpago que disfrutamos y lo que nos queda por vivir, estoy segura de que seguirás llegando tan lejos como te lo propongas. A **Ximena**, gracias por tocar la puerta con tu “toc, toc” y aparecer de repente en el momento justo cuando parecía que no tenía tiempo para “nada” y mi cabeza iba a mil revoluciones, y aún así te quedaste para acompañarme y llenar de color, pausas, sonrisas y abrazos bonitos los días y noches de cierre de esta Tesis.

A **Andy**, mi cómplice y gran compañía, Bby gracias por estar tan cerca aún estando a miles de kilómetros, por acercarme a mis personas cuando estaba tan lejos, pero hacías que ellos me sintieran allí. Gracias por estar en mi vida, por tu tiempo, las llamadas interminables, por escuchar mis aventuras, quejas e ideas, por hacerme reír a carcajadas, darme fuerza cuando lo necesito, aconsejarme cuando tengo inquietudes y por arriesgarnos a vivir lo que tenga que ser. Si tú saltas, yo salto, y siempre apostaré por ti, ¡no lo olvides nunca! Gracias por ser tú, por ser nosotros y por seguir caminando por las calles, los parques y los bulevares. *“Si volviera a nacer, si empezara de nuevo, volvería a buscarte en mi nave del tiempo. Es el destino quien nos lleva y nos guía, nos separa y nos une a través de la vida. Nos dijimos adiós y pasaron los años, volvimos a vernos una noche de sábado, otro país, otra*

*ciudad, otra vida*". Gracias por tanto y por todo, por querernos más y mejor cada día, sabes que haces mi mundo más bonito y feliz, con las sonrisas y la música que le ponemos a los días. Te quiero con locura.

Un agradecimiento infinito a ellos, mis padres, mi motivación diaria, por animarme a construir y alcanzar mis sueños, por ser mi ejemplo de responsabilidad, perseverancia, generosidad y amor incondicional. Gracias por el apoyo constante, por cada una de sus oraciones y bendiciones, por ser fuertes y saber llevar de la mejor forma la distancia que nos separó durante varios años. **Mami**, un gracias se queda corto para todo lo que has hecho por mi, pero gracias por formarme como la mujer que soy, por apoyar y respetar mis decisiones, por cuidarme y amarme como lo haces, atesoro cada uno de los días que pudimos compartir en Granada mi segundo hogar y esos momentos serán inolvidables para las dos, somos y seremos amigas para siempre. **Papi**, gracias por todo el apoyo, ánimo y respaldo, por cuidar de mi mami y de Mía, por acompañarme en cada uno de los pasos que he dado, darme la mano para caminar y crecer, y siempre gracias por tu amor incondicional. Los Amo Infinito. **Mía** de mi vida, gracias por tu peludo amor. *"Cuando regreso a lo mío soy tan feliz, cuando llego a casa se detiene el tiempo, vuelve el alma al cuerpo y si estoy contigo me olvido el resto"*.

A mi **Tata** y mi **Abuelito Pedro**, gracias por estar siempre a mi lado, tomados de la mano, por ser ejemplo de fuerza y amor inagotable, los extrañé cada uno de los días que estuve lejos, pero los sentía muy cerca y eran mi motivación para cerrar este proyecto y volver a sus brazos lo más pronto posible. Los Amo Mucho y pido a la vida tiempo para seguir compartiendo y aprendiendo de ustedes. *"Solo sé que es infinito lo que siento, y doy gracias por tenerte y solo pienso, a ver como le robo tiempo al tiempo"*.

| Agradecimientos

A mi tía **Nelly**, por el apoyo incondicional, por creer en mí y ser parte de la mujer que soy, gracias siempre a ti por darme tanto amor. A mis tíos **Nilton** y **Giovanna**, por su cariño, apoyo, confianza y respaldo para continuar mi formación profesional y personal. A mis niños, **Santiago**, **Valentina**, **Daniel** y **Samuel**, por su amor desde el alma, tendremos mucha vida para compartir y verlos crecer, ahí estaré respaldándolos, amándolos y cuidándolos. A mi hermano **Esteban** gracias por estar en mi vida, el inmenso cariño que nos tenemos, por poder ser como somos, por respaldar mis ideas y por la larga vida que nos espera juntos. A **Carito**, gracias por tu cariño, las risas compartidas y por ser compañeras de aventuras junto a mi hermano.

Un gracias gigante a cada uno de los miembros de mi amada familia por los momentos compartidos y el cariño recibido. Gracias familia, por su amor incondicional, por apoyarme y darme la tranquilidad que estando fuera de Colombia mis papás y mis abuelitos nunca estarían solos, gracias por absolutamente todo, por ser mi fuerza y el mejor ejemplo de familia que se pueda tener, por estar ahí siempre con disposición de ayuda, escucha, apoyo y ánimo. Larga vida para todos nosotros.

Y finalmente, el agradecimiento más importante, gracias a **Dios**, por darme fuerza, sabiduría y discernimiento, sin él nada de esto hubiese sido posible. Gracias **Universo** por cruzar en mi camino a cada una de las personas que son parte en este andar. ¡**GRACIAS TOTALES!**

*“Se fue a Granada por silencio y tiempo,  
y Granada le sobredió armonía y eternidad”.*

Juan Ramón Jiménez

## Tabla de contenido

|   |               |
|---|---------------|
| <b>ABREVIATURAS .....</b>   | <b>- 1 -</b>  |
| <b>RESUMEN .....</b>  | <b>- 5 -</b>  |
| <b>INTRODUCCIÓN .....</b>   | <b>- 15 -</b> |
| 1. Programación precoz del crecimiento, desarrollo y salud en los primeros 1000 días de vida..... | - 17 -        |
| 1.1. Efecto de la nutrición temprana sobre el crecimiento y desarrollo -                          | 19 -          |
| 2. Crecimiento .....  | - 21 -        |
| 2.1. Regulación hormonal del crecimiento .....  | - 22 -        |
| 2.2. Características del crecimiento entre el nacimiento y los primeros 2 años de edad .....      | - 24 -        |
| 2.3. Evaluación del crecimiento en los primeros años de vida .....                                | - 26 -        |
| 2.3.1. Parámetros de crecimiento.....   | - 27 -        |
| 2.3.2. Indicadores de crecimiento y puntos de corte.....  | - 27 -        |
| 2.3.3. Velocidad de crecimiento .....   | - 29 -        |
| 2.3.4. Fenómeno de Catch up .....   | - 31 -        |
| 3. Alimentación en los primeros 2 años de edad .....  | - 32 -        |
| 3.1. Lactancia materna (LM).....  | - 33 -        |
| 3.2. Fórmulas Infantiles.....   | - 38 -        |
| 3.3. Alimentación complementaria (AC).....  | - 42 -        |
| 3.4. Requerimientos y nutrientes críticos.....  | - 44 -        |
| <b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>   | <b>- 51 -</b> |
| 1. Hipótesis.....   | - 54 -        |
| 2. Objetivos.....   | - 54 -        |
| 2.1. General .....  | - 54 -        |
| 2.2. Específicos .....  | - 54 -        |

|   |                |
|---|----------------|
| <b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....   | <b>- 57 -</b>  |
| 1. Diseño del estudio .....   | - 59 -         |
| 1.1. Criterios de inclusión y exclusión .....   | - 60 -         |
| 1.2. Población de estudio .....   | - 61 -         |
| 1.3. Aspectos éticos del estudio .....  | - 61 -         |
| 1.4. Reclutamiento de la población de estudio.....  | - 62 -         |
| 1.5. Detalles de la intervención nutricional.....   | - 62 -         |
| 2. Recolección de datos .....   | - 66 -         |
| 2.1. Características generales de la población.....   | - 66 -         |
| 2.2. Evaluación del crecimiento .....   | - 66 -         |
| 2.3. Análisis de la ingesta dietética .....   | - 71 -         |
| 2.3.1. Estimación de la Eficacia Energética (EE) de las fórmulas infantiles y<br>leche humana.....  | - 75 -         |
| 2.3.2. Alimentación complementaria (AC).....  | - 76 -         |
| 2.4. Análisis estadístico.....  | - 80 -         |
| <b>RESULTADOS</b> .....   | <b>- 83 -</b>  |
| <i>Estudio 1.</i> Efecto del tipo de alimentación láctea recibida durante los<br>primeros meses de vida sobre el patrón de crecimiento hasta los 18 meses<br>de edad. ....  | - 85 -         |
| <i>Estudio 2.</i> Momento de la introducción de la alimentación complementaria<br>(AC), el índice de calidad de la ingesta dietética y potenciales efectos sobre<br>el crecimiento hasta los 18 meses de edad según el tipo de alimentación<br>láctea recibida durante los primeros meses de vida. .... | - 101 -        |
| <b>DISCUSIÓN</b> .....  | <b>- 137 -</b> |
| <b>CONCLUSIONES</b> .....   | <b>- 171 -</b> |
| <b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....   | <b>- 175 -</b> |
| <b>ANEXOS</b> .....   | <b>- 203 -</b> |

## **ABREVIATURAS**

---



| Abreviaturas

## Abreviaturas

---

|             |   |
|-------------|---|
| AAP         | Academia Americana de Pediatría   |
| AC          | Alimentación complementaria   |
| AEP         | Asociación Española de Pediatría  |
| AL          | Ácido linoleico   |
| ALA         | Ácido $\alpha$ -linolénico  |
| ANCOVA      | Análisis de covarianza  |
| ANOVA       | Análisis de varianza  |
| ARA         | Ácido araquidónico  |
| BAZ         | IMC para la edad <i>z-score</i>   |
| BF          | Grupo control alimentados exclusivamente con lactancia materna            |
| CHO         | Carbohidratos   |
| cVEPs       | Potenciales corticales visuales evocados                                  |
| DHA         | Ácido docosahexaenoico  |
| DPA         | Ácido docosapentaenoico   |
| EE          | Eficacia Energética   |
| EF          | Fórmula experimental suplementada con nutrientes bioactivos               |
| EFSA        | Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria                                |
| EG          | Edad gestacional  |
| EPA         | Ácido eicosapentaenoico   |
| ESPGHAN     | Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica |
| ESPGHAN CoN | Comité de Nutrición de la ESPGHAN   |
| FOS         | Fructooligosacáridos  |
| GH          | Hormona de crecimiento  |
| GHRH        | Hormona liberadora de hormona del crecimiento                             |
| GV          | Velocidad de crecimiento  |
| HAZ         | Talla para la edad <i>z-score</i>   |
| HC          | Circunferencia cefálica   |
| HCZ         | Circunferencia cefálica para la edad <i>z-score</i>                       |
| HMO         | Oligosacáridos de la leche humana   |
| IA          | Ingesta Adecuada  |

| Abreviaturas

|          |  |
|----------|--|
| ID       | Ingesta dietética  |
| IGF      | Factor de crecimiento similar a la insulina                              |
| IGF-I    | Factor de crecimiento similar a la insulina tipo I                       |
| IGF-II   | Factor de crecimiento similar a la insulina tipo II                      |
| IMC      | Índice de Masa Corporal  |
| IOM      | <i>Institute of Medicine</i>   |
| IQ       | Coficiente intelectual   |
| IQR      | Rango intercuartil   |
| LAZ      | Longitud para la edad <i>z-score</i>                                     |
| LC-PUFAs | Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga                            |
| LM       | Lactancia materna  |
| LME      | Lactancia materna exclusiva  |
| MANCOVA  | Análisis multivariado ajustado de covarianza                             |
| MAR      | Media del índice de adecuación de nutrientes/ <i>Mean Adequacy Ratio</i> |
| MFGM     | Membrana del glóbulo graso de la leche                                   |
| NAR      | Índice de adecuación de nutrientes/ <i>Nutrient Adequacy Ratio</i>       |
| NGV      | Velocidad de crecimiento normal  |
| OMS      | Organización Mundial de la Salud   |
| RDA      | Ingesta dietética recomendada  |
| RGV      | Velocidad de crecimiento rápida  |
| SF       | Fórmula infantil estándar  |
| SGV      | Velocidad de crecimiento lenta   |
| TNF      | Factor de necrosis tumoral   |
| VET      | Valor energético total   |
| WAZ      | Peso para la edad <i>z-score</i>   |
| WHZ      | Peso para la talla <i>z-score</i>  |
| WLZ      | Peso para la longitud <i>z-score</i>                                     |

## **RESUMEN**

---

| Resumen

## Resumen

---

Los primeros 1000 días de vida constituyen una “*ventana crítica*” para el crecimiento y desarrollo de órganos y tejidos, y durante este período de la vida tiene lugar un proceso de programación de la salud a corto y largo plazo. Así pues, la alimentación durante los primeros 2 años de vida es una de las bases más importantes para asegurar el óptimo crecimiento y desarrollo. El crecimiento en la etapa postnatal puede predecir la trayectoria del mismo en la infancia y la adolescencia, de tal forma que un aumento de peso por encima de lo esperado para la edad en los primeros meses de vida, así como la alimentación con fórmulas infantiles se han descrito como algunos de los factores que predisponen al exceso de peso y riesgo metabólico en edades posteriores. Los estudios realizados han demostrado que las tasas de crecimiento y la velocidad de ganancia de peso son diferentes según si el lactante es amamantado o es alimentado con fórmulas infantiles, siendo menores las tasas de crecimiento en los lactantes alimentados con leche humana.

La Organización Mundial de la Salud recomienda la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad, y continuar la lactancia por al menos los 2 años de edad junto con la alimentación complementaria (AC) por los numerosos beneficios sobre la salud materna e infantil, el adecuado crecimiento y desarrollo de los niños. En situaciones donde no es posible la lactancia materna (LM), se hace necesario el uso de fórmulas infantiles que deben proveer los nutrientes necesarios para garantizar un adecuado crecimiento y desarrollo del lactante. Desde hace varias décadas se están añadiendo nutrientes bioactivos a las fórmulas infantiles conforme están disponibles, con la idea de disminuir la brecha nutricional en la composición

de las fórmulas infantiles respecto a la leche humana. Las modificaciones en la composición de las fórmulas infantiles han determinado la necesidad de evaluar los potenciales efectos sobre el crecimiento y la eficacia energética de sus nutrientes en comparación con los de la leche humana.

Dadas las demandas de energía y nutrientes que se producen en el lactante después de los 6 meses de edad, la AC debe garantizar el adecuado aporte de nutrientes para mantener el correcto y óptimo crecimiento y desarrollo. Por lo que se debe prestar especial atención al momento de inicio de la AC, cómo se ofrecen los alimentos y la calidad de la ingesta de la alimentación del lactante; analizándose si el aporte de energía y nutrientes satisfacen o no los requerimientos para la edad. El tipo de alimentación (LM vs. fórmulas infantiles) recibida en los primeros meses de vida condiciona las características de la AC del lactante, por lo que identificar los potenciales efectos de la nutrición temprana y las necesidades individuales permitirá ofrecer una alimentación que se ajuste a los requerimientos nutricionales del lactante para la edad.

La presente Tesis Doctoral se ha llevado a cabo en el contexto del proyecto COGNIS: "*Evaluación del efecto de una nueva fórmula con ingredientes específicos sobre el desarrollo neurocognitivo en lactantes*", que es un ensayo clínico aleatorizado (RCT) prospectivo, doble ciego, con una intervención nutricional que utiliza una nueva fórmula infantil suplementada con nutrientes bioactivos. El proyecto COGNIS incluyó a 220 lactantes a término que cumplieron todos los criterios de inclusión, de estos 170 lactantes entre los 0-2 meses fueron aleatorizados (ratio 1:1) para recibir hasta los 18 meses de edad una fórmula infantil estándar (SF) o una fórmula experimental (EF) suplementada con nutrientes bioactivos: componentes de la membrana

del glóbulo graso de la leche (MFGM) [(10% de proteína total (wt:wt)], ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFAs) [ácido araquidónico y ácido docosahexaenoico], sinbióticos [mezcla de fructooligosacáridos (FOS) e inulina (proporción 1:1), *Bifidobacterium infantis* IM1 y *Lactobacillus rhamnosus* LCS-742], nucleótidos, ácido siálico y proteínas de suero enriquecidas con gangliósidos. Como grupo control se reclutaron 50 lactantes con lactancia materna exclusiva (BF) entre los 0-6 meses de edad.

El principal objetivo de la presente Tesis fue identificar el efecto del tipo de alimentación durante los primeros meses de vida sobre el crecimiento y el patrón de ingesta de nutrientes en lactantes sanos alimentados con fórmula infantil (estándar vs. suplementada) y lactantes alimentados con lactancia materna hasta los 18 meses de edad.

Como objetivos secundarios se plantearon los siguientes:

- Analizar el efecto del tipo de alimentación láctea recibida durante los primeros meses de vida sobre el patrón de crecimiento en lactantes sanos alimentados con fórmula infantil (estándar vs. suplementada) y lactantes alimentados con lactancia materna hasta los 18 meses de edad.
- Analizar las características de la introducción de la alimentación complementaria, así como la calidad de la ingesta dietética y los potenciales efectos sobre el crecimiento en lactantes sanos alimentados con fórmula infantil (estándar vs. suplementada) y lactantes alimentados con lactancia materna hasta los 18 meses de edad.



## Resultados

En el primer análisis, a los 6 meses de edad, los lactantes alimentados con fórmulas infantiles (SF y EF) mostraron una mayor longitud y menores ganancias de la circunferencia cefálica (HC) en los lactantes alimentados con fórmulas infantiles (SF y EF) en comparación con los lactantes amamantados al pecho (BF). Tanto el *catch-up* de peso para la longitud (WLZ) como el *catch-up* de peso para la edad (WAZ) mostraron diferencias significativas en los lactantes alimentados con fórmulas infantiles comparados con los lactantes BF. Al evaluar la velocidad de crecimiento hasta los 6 meses de edad, los grupos SF y EF presentaron mayores tasas de ganancia de longitud (cm/día) y menor ganancia de HC (cm/día) comparados con los lactantes BF. No se hallaron diferencias significativas en la clasificación de la velocidad de crecimiento o el *catch-up* a los 6-12 meses y a los 12-18 meses. La velocidad de crecimiento del peso hasta los 6 meses de edad parece ser el factor que influye en la trayectoria del crecimiento hasta los 18 meses de edad.

Se estimó la eficacia energética con el fin de encontrar una posible explicación de las diferencias en las tasas de crecimiento según el tipo de alimentación recibida (LM vs. fórmulas infantiles). Los resultados reportaron que los lactantes alimentados con las fórmulas infantiles (SF y EF) mostraron ganancias de peso y longitud significativamente menores por gramo de proteínas de la leche, y mayores ganancias de peso y longitud por gramo de lípidos de la leche que los lactantes BF.

En el segundo estudio se evaluó la AC; los lactantes alimentados con las fórmulas infantiles (SF y EF) introducen significativamente antes la AC en comparación con los lactantes amamantados al pecho materno. Según la

clasificación de la AC, un porcentaje mayor de lactantes alimentados con fórmulas infantiles presentaron una introducción *temprana* (<17 semanas) comparado con el grupo BF. El primer alimento que se ofreció en la AC en los lactantes alimentados con fórmulas infantiles (SF o EF) fueron los cereales infantiles sin gluten y las frutas en los lactantes amamantados al pecho materno. El patrón de introducción de la AC es diferente según el tipo de alimentación láctea recibida (LM vs. fórmulas infantiles) y el tiempo de exposición entre alimentos es menor en el grupo BF comparado con los lactantes de fórmulas infantiles.

En lo que respecta a la ingesta dietética, a los 6 meses de edad se observó que la ingesta de proteínas (g/día) fue significativamente mayor en los lactantes SF al compararlos con los lactantes del grupo BF y la ingesta de lípidos fue superior en los lactantes BF comparados con los grupos de fórmulas infantiles. Se reportaron diferencias en la ingesta de ácidos grasos a los 6, 12 y 18 meses de edad en los lactantes de los tres grupos COGNIS. La ingesta de hierro en los lactantes BF a los 6 y 18 meses de edad fue significativamente inferior comparadas con los lactantes de los grupos SF y EF. Se evaluó la calidad de la AC con el cálculo de la media del índice de adecuación de nutrientes (MAR) y los resultados mostraron que, a los 6, 12 y 18 meses de edad, la ingesta de ácidos grasos (ácido docosahexaenoico, ácido linoleico y ácido  $\alpha$ -linolénico) fue deficiente en el grupo SF, pero cercana a la ingesta recomendada en el grupo EF. La MAR de vitaminas (A, D, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, ácido fólico y colina) se encontró levemente deficiente en el grupo BF a los 6 meses, mientras que este déficit se presentó a los 12 y 18 meses en los tres grupos de estudio. Por último, la MAR de minerales (calcio, hierro y zinc) hasta los 18 meses fue adecuada en los grupos de fórmulas infantiles.

Finalmente, al evaluar los efectos potenciales de la AC sobre el crecimiento, los resultados parecen sugerir que la edad de introducción de la AC no tiene efecto sobre los parámetros de crecimiento y los *z-scores* desde los 4 a los 18 meses de edad. Al analizar el crecimiento según el aporte de energía y macronutrientes procedentes de la AC no se halló diferencia en la ganancia de peso (g/día) según la ingesta de energía a los 6, 12 y 18 meses entre los tres grupos de estudio; sin embargo, a los 6 meses edad, el grupo EF presentó mayores ganancias de longitud (mm/día) comparado con los lactantes BF, según la ingesta de energía.

## Conclusiones

**Conclusión 1:** La suplementación de una fórmula infantil con nutrientes bioactivos (MFGM, LC-PUFAs y sinbióticos) se asocia a beneficios sobre el crecimiento infantil principalmente en la circunferencia cefálica, y además, favorece una ingesta de nutrientes hasta los 18 meses de edad más parecida a la observada en los lactantes amamantados al pecho materno.

**Conclusión 2:** El tipo de alimentación recibida durante los primeros 6 meses de vida (fórmula infantil vs. lactancia materna) podría ser responsable de las diferencias en el crecimiento de los lactantes medidas por la velocidad de crecimiento y el *catch-up*. La eficacia energética de los nutrientes de la leche humana parece ser otro de los beneficios de la lactancia materna reflejándose en un adecuado patrón de crecimiento infantil.

**Conclusión 3:** Las características en la edad y el esquema de introducción progresiva de la alimentación complementaria en los lactantes estudiados son diferentes según el tipo de alimentación láctea recibida; los

lactantes alimentados con la fórmula suplementada con nutrientes bioactivos presentan una mayor similitud con los lactantes del grupo de lactancia materna en estos aspectos. La edad de introducción de la alimentación complementaria no influyó en los indicadores de crecimiento y los *z-scores* hasta los 18 meses de edad.

**Conclusión 4:** La ingesta de nutrientes de los lactantes fue diferente entre los niños que fueron alimentados con fórmulas infantiles y aquellos lactantes amamantados al pecho materno; los micronutrientes presentes en las fórmulas infantiles cubren un porcentaje importante de las ingestas recomendadas, mientras que en el grupo de lactancia materna, después de los 6 meses, los micronutrientes deben ser aportados principalmente a través de la alimentación complementaria. La fórmula infantil suplementada con nutrientes bioactivos favorece un mejor índice de calidad de la dieta en ácidos grasos, vitaminas y minerales hasta los 18 meses de edad.

**Conclusión 5:** La investigación sobre los efectos de la suplementación con nutrientes bioactivos en las fórmulas infantiles y las ingestas recomendadas en los lactantes son necesarias para establecer directrices a considerar en la alimentación de los lactantes menores de 2 años, y así asegurar un adecuado crecimiento y desarrollo, favoreciendo una programación óptima de la salud a corto, medio y largo plazo.

| Resumen

# INTRODUCCIÓN

---

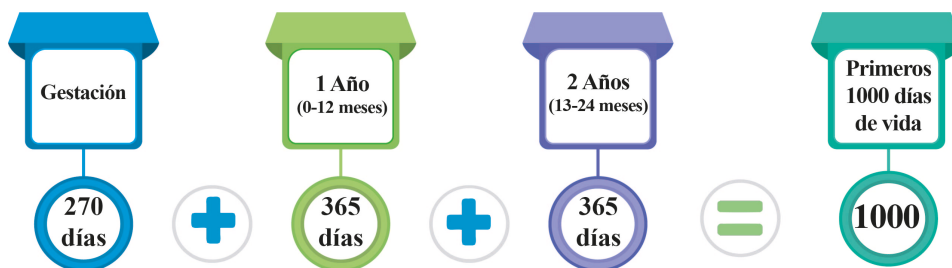
| Introducción

## Introducción

---

### 1. Programación precoz del crecimiento, desarrollo y salud en los primeros 1000 días de vida

Al período entre la concepción y los primeros 2 años de edad se le conoce como la “*ventana crítica de oportunidades de los 1000 días de vida*” (**Figura 1**). La programación temprana del crecimiento y desarrollo tiene lugar durante los períodos prenatal, postnatal y los primeros 2 años de edad del lactante. Existen diversos factores que se han identificado como modificadores de esta programación, tales como los factores genéticos, nutricionales y ambientales durante la etapa de concepción, gestación y la primera infancia, donde se pueden presentar alteraciones del crecimiento y desarrollo. Estas etapas se reconocen por ser períodos sensibles a cambios, caracterizadas por un rápido crecimiento y desarrollo neurológico, lo que supone a nivel nutricional un incremento en las necesidades de nutrientes por los procesos fisiológicos que ocurren entre la concepción y los 2 años de edad del lactante<sup>1-4</sup>.



**Figura 1. Primeros 1000 días de vida.** Tiempo comprendido entre la gestación (concepción, embarazo, nacimiento) y los primeros 2 años de edad (24 meses).



La nutrición es uno de los factores que más influye en el crecimiento y desarrollo de los lactantes. El aporte deficiente o excesivo de energía y nutrientes trae consigo alteraciones que afectan el óptimo crecimiento y desarrollo. Durante los primeros 1000 días de vida se puede prevenir, programar y mejorar la salud y desarrollo de los niños<sup>5</sup>, todos los procesos que ocurren durante esta “*ventana crítica*” repercuten positiva o negativamente en la salud de los niños tanto en la edad temprana como en la edad adulta. Las enfermedades metabólicas, endocrinas y cardiovasculares, como el exceso de peso son el resultado de los efectos adversos de los factores nutricionales y ambientales durante los primeros 1000 días de vida<sup>1,3,5,6</sup>.

La nutrición juega un papel importante para garantizar el desarrollo normal del cerebro, especialmente en los períodos de mayor sensibilidad como la gestación y la infancia. La privación de energía y de nutrientes específicos durante estas etapas va a tener un efecto negativo en la cognición, el comportamiento y la productividad en edades posteriores<sup>7-9</sup>, lo que reafirma la importancia de la nutrición en los primeros 1000 días de vida.

Se han descrito numerosos factores de riesgo durante las diferentes etapas de la vida asociados al exceso de peso en la edad adulta; por ejemplo, en la gestación, factores como la diabetes materna, el tabaquismo, la ganancia de peso durante la gestación, y el Índice de Masa Corporal (IMC) materno; asimismo, determinados factores en la etapa postnatal como el bajo peso al nacer, rápido crecimiento del lactante, lactancia materna (LM) nula o reducida, la alimentación infantil; y durante la infancia temprana factores como el rebote adiposo temprano, obesidad infantil, alteraciones en el sueño, disminución de la actividad física así como el consumo de bebidas azucaradas<sup>10-12</sup>; reconocer estos factores de riesgo permite definir qué se debe

abordar en las intervenciones en las primeras etapas de la vida para minimizar los riesgos en el estado de salud a corto, medio y largo plazo.

### **1.1. Efecto de la nutrición temprana sobre el crecimiento y desarrollo**

Un crecimiento correcto y óptimo en la infancia es el resultado de uno de los predictores más importantes de la salud infantil tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. Este predictor es el estado nutricional materno, el cual afecta tanto el crecimiento fetal como al crecimiento en los primeros años de vida<sup>5</sup>. Garantizar un ambiente saludable, el adecuado estado nutricional en la madre y el aporte de nutrientes necesarios durante la etapa postnatal, permitirán que el lactante alcance el potencial genético completo en su crecimiento y desarrollo<sup>13</sup>.

La deficiencia de algunos nutrientes asociados al neurodesarrollo (hierro, ácido fólico, zinc), durante los primeros 1000 días de vida, puede determinar alteraciones en el desarrollo que podrían tener carácter permanente<sup>1,7,9</sup>. La leche humana presenta un alto contenido de ácido docosahexaenoico (DHA), lo que junto a un óptimo aporte de nutrientes esenciales y energía, va a potenciar el desarrollo adecuado del sistema nervioso y el progreso de habilidades durante los primeros años de vida<sup>14-16</sup>.

Se han llevado a cabo numerosos estudios para esclarecer el efecto del tipo de alimentación (LM vs. fórmula infantil) durante los primeros meses de vida sobre la programación metabólica de enfermedades posteriores como la obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares<sup>11,17-20</sup>. Se ha referido que la tasa de crecimiento en lactantes alimentados con LM difiere de aquellos alimentados con fórmulas infantiles<sup>21-23</sup>. La alimentación con fórmula

infantil en comparación con la LM ha mostrado incrementar la ganancia de peso y el IMC durante el primer año de vida. Esto puede estar asociado a la alta ingesta de proteínas, que origina una mayor masa grasa y predisposición al exceso de peso en la edad adulta<sup>19,20,24,25</sup>. Por lo tanto se motiva a realizar acciones de prevención tanto en el fomento de la práctica de la LM como en la introducción oportuna de la alimentación complementaria (AC), que garantice el aporte de nutrientes esenciales<sup>26</sup>.

Se ha descrito igualmente que la privación de energía y nutrientes, durante los primeros años de vida, lleva a un crecimiento deficiente, y este puede dar origen a un alto riesgo de desarrollar enfermedades en la edad adulta, principalmente asociadas al sistema cardiovascular<sup>27</sup>. Asimismo, el retraso en el crecimiento afecta a la capacidad cognitiva durante la infancia<sup>13</sup>. Por otro lado, se ha identificado que un rápido crecimiento (particularmente en términos de ganancia de peso en la infancia) se asocia al desarrollo de obesidad y alteraciones cardiometabólicas en edades posteriores<sup>13</sup>.

Una de las problemáticas de salud pública identificadas es el incremento de la prevalencia mundial de obesidad, que cada vez afecta con mayor frecuencia la población infantil. Según los datos del año 2016 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 41 millones de niños menores de 5 años tenían exceso de peso (sobrepeso u obesidad), situación que se encuentra tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo<sup>28</sup>, en consecuencia, se reconoce como prioridad realizar acciones de prevención frente a la obesidad infantil, con especial énfasis en los primeros 1000 días de vida, esta etapa que se ha estudiado como uno de los períodos de origen de la obesidad<sup>4</sup>. Estas medidas preventivas deben garantizar un adecuado estado nutricional materno, prácticas correctas de

alimentación durante los primeros años de vida e incorporación de hábitos y prácticas de alimentación saludable desde el momento de la introducción de la AC.

## 2. Crecimiento

El crecimiento es un proceso fisiológico complejo exclusivo de cuatro períodos a lo largo de la vida: intrauterino, etapa lactante, la infancia y finalmente, el crecimiento durante la adolescencia<sup>29</sup>. Existen factores que modifican las características propias del patrón de crecimiento en cada etapa, tales como la ingesta de nutrientes, que actúan como efectos reguladores en la infancia, la hormona de crecimiento (GH) implicada de forma importante en el crecimiento en la infancia y el crecimiento modificado durante la adolescencia, el cual es producto del efecto de las hormonas sexuales<sup>13,29,30</sup>.

Durante el crecimiento se produce el aumento de la masa corporal y tamaño de las células, renovación de tejidos y maduración de los órganos y estructuras corporales, eventos que tienen lugar durante la infancia<sup>31</sup>. Existen dos procesos principales que explican el crecimiento, la hiperplasia o la multiplicación de las células, y la hipertrofia, que se caracteriza por el aumento del tamaño de estas<sup>29</sup>. Es importante considerar que los períodos de crecimiento más rápido son aquellos de hiperplasia celular y que, cuando estos procesos se ven afectados, no es posible recuperar el crecimiento no ganado, situación que permite definir períodos críticos en los picos de crecimiento infantil.

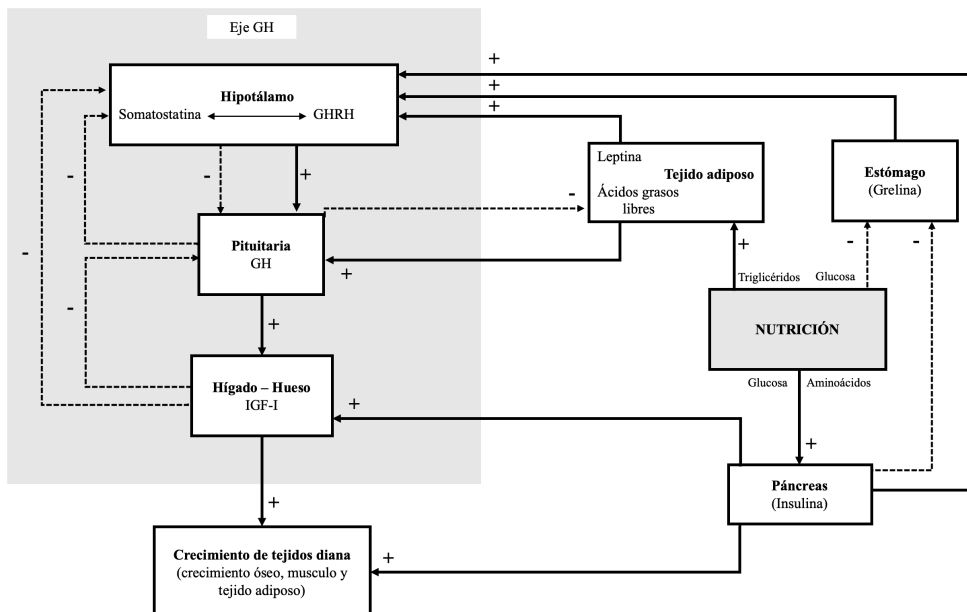
El crecimiento es considerado un medidor sensible del estado de salud del niño. Es un proceso dinámico de cambios somáticos tanto en la estatura

como en la proporción de la composición corporal. Por esta razón, medir, evaluar, analizar y seguir el crecimiento del niño permite detectar la presencia de alguna alteración que limite lograr el crecimiento óptimo y deseable. De esta manera, un seguimiento riguroso en la infancia, donde ocurre uno de los principales picos de crecimiento, permitirá realizar intervenciones de mejora para minimizar los efectos que impidan el potencial de crecimiento<sup>13,29</sup>.

## **2.1. Regulación hormonal del crecimiento**

El crecimiento durante la gestación se encuentra regulado por la salud materna, la alimentación y nutrición durante el embarazo, la función de la placenta y el flujo sanguíneo fetoplacentario<sup>32</sup>. Las hormonas cumplen un papel importante en el crecimiento fetal, principalmente la GH, la insulina, los factores de crecimiento similares a la insulina: IGF-I e IGF-II, estos dos últimos están correlacionados con el tamaño del neonato al nacimiento<sup>13,32</sup>. Se ha descrito que factores nutricionales influyen sobre los niveles de IGF-I e IGF-II, en la regulación de la síntesis de IGF-I influye principalmente la glucosa<sup>32-34</sup>. Por su parte la GH está presente en la hipófisis fetal a partir de la semana 12 de gestación, se presenta en niveles elevados hacia la mitad de la gestación donde inicia un descenso; sin embargo, durante el período entre el nacimiento y los 2 meses de edad las concentraciones de GH siguen siendo elevadas, aunque desde el segundo mes de edad se encuentran concentraciones propias del niño prepuberal. Finalmente, la insulina, participa en la regulación del crecimiento a través de la síntesis proteica, la síntesis de glucógeno y la regulación de la lipólisis durante el desarrollo fetal<sup>32-34</sup>.

En la etapa postnatal, el crecimiento es afectado por factores ambientales, principalmente la nutrición. A partir de los 6 meses de edad el crecimiento es producto del estado nutricional del lactante y la regulación hormonal del eje de la GH y el IGF empieza a ser cada vez más importante, tanto en el crecimiento como en las características de la composición corporal<sup>13</sup>. El aporte inadecuado de energía (proteínas, carbohidratos y lípidos) produce un equilibrio negativo que conduce a bajos niveles plasmáticos de insulina, IGF-I, leptina (hormona encargada de la regulación del apetito, aumento del gasto energético y la regulación de peso corporal) y grelina (hormona estimulante del apetito, se presentan niveles altos antes de comer y se suprimen después de la ingesta de alimentos)<sup>13,32,35-37</sup>. De forma esquematizada se presenta en la **Figura 2**, donde se puede identificar el eje de la GH<sup>13</sup>.



**Figura 2. Efectos de la nutrición sobre la regulación hormonal del crecimiento.** GH: Hormona de crecimiento; GHRH: Hormona liberadora de hormona del crecimiento; IGF-I: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo I. Adaptado de Fewtrell et al<sup>13</sup>.

En resumen, el crecimiento depende tanto de los factores nutricionales y la correcta función endocrina, así como de factores genéticos y ambientales. La infancia temprana es un período crítico, por la tasa de crecimiento acelerado y la distribución de los compartimentos corporales, por lo que es importante tener en cuenta los factores nutricionales para un adecuado crecimiento<sup>13</sup>.

## **2.2. Características del crecimiento entre el nacimiento y los primeros 2 años de edad**

Antes de que se inicie la ganancia de peso constante característica de los lactantes, se produce una pérdida de peso inmediatamente después del nacimiento, situación que se considera fisiológica y consecuencia directa de la pérdida de agua que ocurre durante la primera semana. Esta disminución de peso corresponde en promedio al 3-7% del peso al nacer, rango considerado normal<sup>13,38</sup>. En el crecimiento normal, este descenso del peso al nacer es compensado dentro de los primeros diez días posteriores al nacimiento y depende de aspectos como el tipo de parto y la alimentación recibida durante los primeros días de vida<sup>13</sup>.

Durante los primeros 2 meses de edad, el peso y la longitud experimentan una velocidad de ganancia rápida, con incrementos promedio de 4 cm de longitud y entre 900 g a 1100 g cada mes en términos ponderales<sup>30</sup>, es decir, con una ganancia de peso diaria esperada entre 30-35 g/día entre el primer y segundo mes<sup>13,39</sup>. A continuación, la ganancia de peso disminuye y marca una trayectoria más lineal y con menor velocidad, con ganancias estimadas de 5-6 g/día hasta los 5 años. La velocidad de ganancia de longitud/talla muestra una trayectoria similar en este período de tiempo. El crecimiento cerebral y,

por ende, la circunferencia cefálica (HC), aumenta en mayor proporción durante los primeros 2 años<sup>30,40</sup>.

El fenómeno de *catch-up* o crecimiento de recuperación (período de crecimiento rápido) se produce entre el nacimiento y los 6-18 meses de edad, mientras que el *catch-down* o crecimiento compensatorio (período de desaceleración del crecimiento) se inicia entre los 3-6 meses de edad y finaliza entre los 9-20 meses<sup>29</sup>. Los rápidos cambios en el aumento de peso y longitud marcan el patrón típico de desarrollo del IMC durante la infancia. El IMC, así como el porcentaje de masa grasa corporal, aumentan desde el nacimiento, alcanzando su punto máximo sobre los 6-9 meses de edad y su punto más bajo se presenta entre los 5 y 7 años, seguido de un aumento, lo que se ha denominado “rebote de adiposidad”<sup>13,30</sup>. Este punto de rebote de adiposidad tiene gran importancia en la predicción del crecimiento en etapas posteriores, ya que cuando el rebote de adiposidad ocurre de forma temprana, aumenta el riesgo de desarrollar obesidad en edades posteriores<sup>41,42</sup>.

La composición corporal, es decir la masa magra y la masa grasa, es variable durante el primer año de edad: cerca del 40-45% del aumento del peso a los 4 meses de edad corresponde a masa grasa, y, a medida que el lactante va creciendo, este porcentaje va a disminuir hasta el 7% a los 2 años de edad<sup>13</sup>. Estos cambios son producto de los procesos fisiológicos en respuesta a las demandas energéticas en los momentos de incremento de las tasas de crecimiento.

Por todo lo anterior, se estima que, desde el nacimiento hasta los 2 años de edad, el peso se cuadriplique, que el lactante haya alcanzado el 50% de la



talla adulta esperada y respecto a la HC sea el 90% de la esperada en la edad adulta<sup>13</sup>.

### **2.3. Evaluación del crecimiento en los primeros años de vida**

Aunque el crecimiento es un proceso individual, existen estándares que permiten comparar el crecimiento según la edad y sexo frente al crecimiento que se espera como ideal. La OMS elaboró en el año 2006 los patrones de crecimiento infantil para lactantes y niños hasta los 5 años<sup>40</sup>. Este instrumento presenta el modelo de crecimiento y desarrollo normal a partir del crecimiento de los lactantes alimentados con LM<sup>43</sup> y fue diseñado para vigilar el crecimiento de los niños del mundo, pues se espera que niños de diferentes regiones que tengan unas condiciones de vida óptimas cuenten con el potencial para crecer como otro niño de forma similar. También se emplean los estándares de crecimiento para detectar las alteraciones ya sea por déficit o exceso en el caso del peso, como retraso en el crecimiento en términos de longitud/talla.

Los estándares de crecimiento infantil se presentan como gráficas y tablas extensas y resumidas para los indicadores de crecimiento estratificadas según sexo y edad. Las gráficas permiten de forma visual ubicar el parámetro analizado con respecto a los percentiles o *z-scores* de la población, mientras que las tablas extensas permiten realizar con mayor exactitud la ubicación del parámetro a evaluar frente al punto ideal (percentil 50 o mediana). Adicionalmente, la OMS ofrece las tablas de velocidad de crecimiento que permiten evaluar y estimar cómo debería ser la ganancia de peso, longitud y HC en los lactantes en diferentes intervalos desde el nacimiento hasta los 2 años de edad<sup>39,40</sup>.

Los estándares de crecimiento de la OMS permiten analizar el crecimiento y compararlo frente a las tasas ideales de ganancia de peso como de longitud y evaluar el crecimiento así como el estado de salud del niño; además, pueden ser de ayuda para predecir el crecimiento a corto, medio y largo plazo<sup>13</sup>. Por otro lado, con la detección temprana de alteraciones en el crecimiento en períodos críticos como los primeros 2 años de edad, se podrán realizar intervenciones en nutrición y salud para favorecer el potencial de crecimiento y evitar el deterioro del estado nutricional.

### 2.3.1. Parámetros de crecimiento

Los parámetros que se consideran para analizar y valorar el crecimiento del niño son el peso, la longitud o talla, y la HC, definidos en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Parámetros de evaluación del crecimiento infantil.

| Parámetro       | Definición  | Edad de evaluación  |
|-----------------|---|---|
| <b>Peso</b>     | Medida de masa corporal (incluye la masa grasa, músculo no esquelético y tejidos blandos, músculo esquelético y huesos) <sup>44</sup> | Desde el nacimiento   |
| <b>Longitud</b> | Medida entre el vértex y el talón, tomado en posición decúbito supino <sup>43,45</sup>  | Desde el nacimiento hasta los 2 años  |
| <b>Talla</b>    | Medida entre el vértex y el talón, tomado en posición de bipedestación <sup>43</sup>  | A partir de los 2 años  |
| <b>HC</b>       | Perímetro de la cabeza, tomado en la circunferencia occipito-frontal <sup>45</sup>  | Desde el nacimiento hasta los 5 años, aunque el crecimiento más importante tiene lugar hasta los 2 años <sup>13</sup> . |

HC: Circunferencia cefálica.

### 2.3.2. Indicadores de crecimiento y puntos de corte

Un parámetro por sí solo es incapaz de informar sobre el estado de nutrición y crecimiento del niño, por lo que se hace necesario analizar el

parámetro a partir de la creación de indicadores (combinación de dos o mas variables) para ser comparados con la edad y sexo.

En el caso de los indicadores de crecimiento, el análisis se puede realizar a partir del *z-score*, que indica lo cerca o lejos de la mediana que se ubica el punto del parámetro evaluado, y es expresado como desviación estándar (DE). Los indicadores que ha establecido la OMS para el análisis del crecimiento infantil en los menores de 5 años se detallan en la **Tabla 2**, así como sus respectivos puntos de corte e interpretación<sup>40,43</sup>.

**Tabla 2.** Indicadores de crecimiento, puntos de corte e interpretación para menores de 5 años<sup>40,43</sup>.

| Puntos de corte    | LAZ; HAZ                       | WAZ                           | WLZ; WHZ                                 | BAZ                                      |
|--------------------|--------------------------------|-------------------------------|--|--|
| > + 3 DE           | Ver nota 1                     | Ver nota 2                    | Obesidad                                 | Obesidad                                 |
| > + 2 DE           |                                |                               | Sobrepeso                                | Sobrepeso                                |
| > + 1 DE           |                                |                               | Posible riesgo de sobrepeso (Ver nota 3) | Posible riesgo de sobrepeso (Ver nota 3) |
| <b>0 (Mediana)</b> |                                |                               |  |  |
| < -1 DE            |                                |                               |  |  |
| < -2 DE            | Baja talla (Ver nota 4)        | Bajo peso                     | Delgadez                                 | Delgadez                                 |
| < -3 DE            | Baja talla severa (Ver nota 4) | Bajo peso severo (Ver nota 5) | Delgadez severa                          | Delgadez severa                          |

**Notas<sup>43</sup>:**

1. Un niño en este rango es muy alto. Una estatura alta en raras ocasiones es un problema, a menos que sea un caso extremo que indique la presencia de desórdenes endocrinos como un tumor productor de hormona del crecimiento. Si usted sospecha un desorden endocrino, refiera al niño en este rango para una evaluación médica (por ejemplo, si padres con una estatura normal tienen un niño excesivamente alto para su edad).
  2. Un niño cuyo peso para la edad cae en este rango puede tener un problema de crecimiento, pero esto puede evaluarse mejor con peso para la longitud/talla o IMC para la edad.
  3. Un punto marcado por encima de 1 muestra un posible riesgo. Una tendencia hacia la línea de *z-score* 2 muestra un riesgo definitivo.
  4. Es posible que un niño con retardo baja talla o baja talla severa desarrolle sobrepeso.
  5. Esta condición es mencionada como peso muy bajo en los módulos de capacitación de Atención Integral de las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI), Capacitación en servicio, OMS, Ginebra 1997).
- DE: Desviación estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; HC: Circunferencia cefálica. LAZ: Longitud para la edad *z-score*; HAZ: Talla para la edad *z-score*; WAZ: Peso para la edad *z-score*; WLZ: Peso para la longitud *z-score*; WHZ: Peso para la talla *z-score*; BAZ: IMC para la edad *z-score*; HCZ: Circunferencia cefálica para la edad *z-score*. Zonas sombreadas en gris claro indican los rangos de crecimiento normal.

Aunque los estándares de crecimiento infantil de la OMS emplean el indicador IMC para la edad desde el nacimiento, aún no está del todo claro su uso, pues este tiene algunas variaciones étnicas. No obstante, como se indicó anteriormente, entre los 6 y 9 meses de edad se alcanza el punto máximo del IMC, por lo que desde ese rango de edad puede ser un buen indicador de crecimiento analizado en conjunto con el indicador de peso para la longitud (WLZ)<sup>13,40,43</sup>. Es importante reconocer que el indicador IMC para la edad (BAZ) puede ayudar a predecir los patrones de composición corporal, detectando los aumentos o disminuciones del IMC como factor de riesgo para obesidad<sup>13,30,41</sup>.

Analizar el crecimiento de manera rutinaria y precisa, permite identificar el patrón de crecimiento que cada niño traza a lo largo de su vida. La forma en que se va trazando la trayectoria del crecimiento permite detectar los períodos de crecimiento acelerado o aquellos donde el crecimiento cesa o se detiene, lo que permitirá desarrollar estrategias e intervenciones personalizadas de atención primaria en la infancia<sup>30</sup>.

### *2.3.3. Velocidad de crecimiento*

Además de los indicadores de crecimiento infantil, la OMS pone a disposición tablas orientativas de las ganancias de peso, longitud y HC esperadas según un intervalo de tiempo y el sexo desde el nacimiento hasta los 24 meses, denominadas como tablas de velocidad de crecimiento. A partir de estas tablas se puede definir si el crecimiento está siendo insuficiente, adecuado o superior a lo esperado. A continuación, en la **Figura 3A-B** se presenta un ejemplo de las tablas de velocidad de crecimiento del peso para

niñas y niños en intervalos de 6 meses, desde el nacimiento hasta los 24 meses<sup>39,40</sup>.

**A**

**6-month weight increments GIRLS**



Birth to 24 months (z-scores)

| Interval   | L       | M*        | S       | δ   | Z-scores (weight increment in g) |       |       |        |      |      |      |
|------------|---------|-----------|---------|-----|----------------------------------|-------|-------|--------|------|------|------|
|            |         |           |         |     | -3 SD                            | -2 SD | -1 SD | Median | 1 SD | 2 SD | 3 SD |
| 0 – 6 mo   | -0.1223 | 4528.9831 | 0.15945 | 450 | 2395                             | 2862  | 3417  | 4079   | 4870 | 5820 | 6964 |
| 1 – 7 mo   | -0.0280 | 3911.9319 | 0.17265 | 450 | 1889                             | 2324  | 2843  | 3462   | 4201 | 5085 | 6141 |
| 2 – 8 mo   | 0.0799  | 3327.7315 | 0.18755 | 450 | 1421                             | 1824  | 2305  | 2878   | 3559 | 4366 | 5320 |
| 3 – 9 mo   | 0.1942  | 2853.3800 | 0.20514 | 450 | 1032                             | 1411  | 1864  | 2403   | 3039 | 3784 | 4653 |
| 4 – 10 mo  | 0.3097  | 2501.5063 | 0.22466 | 450 | 725                              | 1092  | 1532  | 2052   | 2658 | 3360 | 4164 |
| 5 – 11 mo  | 0.4246  | 2248.5880 | 0.24383 | 450 | 486                              | 852   | 1288  | 1799   | 2386 | 3053 | 3802 |
| 6 – 12 mo  | 0.5250  | 2068.2742 | 0.25997 | 450 | 308                              | 677   | 1114  | 1618   | 2189 | 2825 | 3527 |
| 7 – 13 mo  | 0.6042  | 1939.2944 | 0.27156 | 450 | 182                              | 554   | 992   | 1489   | 2044 | 2652 | 3311 |
| 8 – 14 mo  | 0.6644  | 1850.4715 | 0.27943 | 450 | 93                               | 470   | 908   | 1400   | 1941 | 2526 | 3153 |
| 9 – 15 mo  | 0.7065  | 1793.3361 | 0.28481 | 450 | 34                               | 415   | 855   | 1343   | 1875 | 2444 | 3049 |
| 10 – 16 mo | 0.7288  | 1758.5512 | 0.28870 | 450 | -2                               | 381   | 822   | 1309   | 1835 | 2397 | 2991 |
| 11 – 17 mo | 0.7317  | 1738.3567 | 0.29175 | 450 | -20                              | 362   | 802   | 1288   | 1815 | 2376 | 2969 |
| 12 – 18 mo | 0.7206  | 1725.0429 | 0.29439 | 450 | -26                              | 352   | 789   | 1275   | 1803 | 2368 | 2967 |
| 13 – 19 mo | 0.7016  | 1713.8691 | 0.29696 | 450 | -27                              | 345   | 778   | 1264   | 1795 | 2366 | 2974 |
| 14 – 20 mo | 0.6812  | 1703.1167 | 0.29971 | 450 | -26                              | 338   | 768   | 1253   | 1787 | 2365 | 2984 |
| 15 – 21 mo | 0.6643  | 1691.6943 | 0.30278 | 450 | -30                              | 330   | 756   | 1242   | 1779 | 2364 | 2993 |
| 16 – 22 mo | 0.6534  | 1677.6772 | 0.30619 | 450 | -38                              | 317   | 742   | 1228   | 1768 | 2358 | 2995 |
| 17 – 23 mo | 0.6489  | 1659.9660 | 0.30991 | 450 | -51                              | 301   | 724   | 1210   | 1752 | 2345 | 2986 |
| 18 – 24 mo | 0.6476  | 1640.7438 | 0.31376 | 450 | -66                              | 283   | 705   | 1191   | 1733 | 2328 | 2972 |

WHO Growth Velocity Standards

\* The L, M, S values provided are estimated based on the modelling of the shifted observations (i.e. by the addition of delta to the actual increment) which explains the difference (equals to delta) in value between the "M" and the Median values.

**B**

**6-month weight increments BOYS**



Birth to 24 months (z-scores)

| Interval   | L      | M*        | S       | δ   | Z-scores (weight increment in g) |       |       |        |      |      |      |
|------------|--------|-----------|---------|-----|----------------------------------|-------|-------|--------|------|------|------|
|            |        |           |         |     | -3 SD                            | -2 SD | -1 SD | Median | 1 SD | 2 SD | 3 SD |
| 0 – 6 mo   | 0.5209 | 4929.7718 | 0.15679 | 350 | 2524                             | 3151  | 3836  | 4580   | 5382 | 6241 | 7158 |
| 1 – 7 mo   | 0.4856 | 4243.2925 | 0.17552 | 350 | 1960                             | 2538  | 3182  | 3893   | 4672 | 5518 | 6432 |
| 2 – 8 mo   | 0.4609 | 3442.9150 | 0.19228 | 350 | 1411                             | 1905  | 2465  | 3093   | 3789 | 4556 | 5392 |
| 3 – 9 mo   | 0.4490 | 2879.5905 | 0.20802 | 350 | 1035                             | 1467  | 1965  | 2530   | 3163 | 3867 | 4642 |
| 4 – 10 mo  | 0.4511 | 2501.8054 | 0.22426 | 350 | 772                              | 1166  | 1625  | 2152   | 2748 | 3414 | 4152 |
| 5 – 11 mo  | 0.4660 | 2220.6833 | 0.24197 | 350 | 566                              | 933   | 1368  | 1871   | 2443 | 3086 | 3800 |
| 6 – 12 mo  | 0.4895 | 2037.9406 | 0.26076 | 350 | 410                              | 766   | 1192  | 1688   | 2255 | 2893 | 3602 |
| 7 – 13 mo  | 0.5168 | 1903.1830 | 0.27848 | 350 | 288                              | 637   | 1059  | 1553   | 2119 | 2755 | 3461 |
| 8 – 14 mo  | 0.5442 | 1794.7774 | 0.29319 | 350 | 192                              | 536   | 954   | 1445   | 2006 | 2636 | 3333 |
| 9 – 15 mo  | 0.5697 | 1709.1588 | 0.30394 | 350 | 122                              | 460   | 874   | 1359   | 1912 | 2531 | 3212 |
| 10 – 16 mo | 0.5943 | 1651.4150 | 0.31109 | 350 | 73                               | 409   | 821   | 1301   | 1847 | 2454 | 3120 |
| 11 – 17 mo | 0.6190 | 1616.6162 | 0.31517 | 350 | 40                               | 377   | 789   | 1267   | 1806 | 2403 | 3053 |
| 12 – 18 mo | 0.6428 | 1590.6081 | 0.31683 | 350 | 16                               | 355   | 766   | 1241   | 1772 | 2357 | 2990 |
| 13 – 19 mo | 0.6649 | 1571.5549 | 0.31675 | 350 | 0                                | 340   | 751   | 1222   | 1745 | 2316 | 2932 |
| 14 – 20 mo | 0.6849 | 1557.0267 | 0.31549 | 350 | -11                              | 331   | 741   | 1207   | 1722 | 2281 | 2880 |
| 15 – 21 mo | 0.7027 | 1545.9058 | 0.31347 | 350 | -18                              | 326   | 735   | 1196   | 1702 | 2249 | 2832 |
| 16 – 22 mo | 0.7187 | 1533.6871 | 0.31113 | 350 | -23                              | 322   | 728   | 1184   | 1681 | 2215 | 2783 |
| 17 – 23 mo | 0.7336 | 1520.6160 | 0.30878 | 350 | -27                              | 318   | 721   | 1171   | 1659 | 2181 | 2733 |
| 18 – 24 mo | 0.7478 | 1508.4744 | 0.30647 | 350 | -31                              | 314   | 715   | 1158   | 1638 | 2148 | 2687 |

WHO Growth Velocity Standards

\* The L, M, S values provided are estimated based on the modelling of the shifted observations (i.e. by the addition of delta to the actual increment) which explains the difference (equals to delta) in value between the "M" and the Median values.

**Figura 3. Velocidad de crecimiento del peso, en intervalo de 6 meses para niñas y niños. Tomado de los estándares de crecimiento y desarrollo de la OMS 2006<sup>39,40</sup>.**

A diferencia de la evaluación de los indicadores de crecimiento, el análisis de la velocidad de crecimiento tiene en cuenta el tiempo en el que se espera que ocurran los incrementos de peso, longitud y HC, lo que, permite un seguimiento más detallado de las ganancias en un intervalo de tiempo<sup>30</sup>. La velocidad de crecimiento durante el primer año de edad es determinante en la programación del crecimiento en etapas posteriores; los estudios han mostrado que la ganancia de peso durante los primeros 6 meses de edad es un factor de predisposición a la obesidad en la infancia y adultez<sup>18,46</sup>. Es importante evaluar la velocidad de crecimiento inclusive durante los primeros 2 años de edad, dado que en este período ocurre un importante pico de crecimiento. Por lo que añadir la velocidad de crecimiento al análisis del crecimiento (indicadores de crecimiento) permitirá realizar una evaluación amplia de cómo han sido esos incrementos de peso en función del tiempo y el sexo.

#### *2.3.4. Fenómeno de Catch up*

En la etapa postnatal, se presentan dos procesos de regulación del crecimiento tanto de peso como de longitud. Se ha descrito que aquellos recién nacidos que son pequeños para la edad gestacional, en la etapa postnatal generan un crecimiento de recuperación, mientras que los recién nacidos más grandes suelen presentar un crecimiento compensatorio más ralentizado<sup>13,47,48</sup>. Se ha estudiado el crecimiento de recuperación rápido como un factor de riesgo de exceso de peso en etapas posteriores, por lo que se espera que este *catch-up*, medido como la diferencia de los *z-scores* tanto para peso y longitud para la edad, no sea superior a 0.67 DE entre el nacimiento y los primeros 6 meses, y puede ser estudiado durante los primeros 2 años de edad<sup>13,47,48</sup>.

La ganancia de peso desde el nacimiento hasta los 6 meses, así como la diferencia en ese mismo intervalo (0-6 meses) entre los *z-scores* para el indicador peso para la edad (WAZ) y WLZ pueden lograr identificar la tasa de crecimiento que presenta un niño, y llegar a detectar factores de riesgo de un crecimiento acelerado o disminuido<sup>49,47,50,51</sup>. Además, se ha identificado que un patrón de crecimiento rápido en los lactantes durante los primeros 2 años de edad se asocia a mayor riesgo de obesidad, hipertensión arterial, alteraciones en el perfil lipídico y diabetes en edades posteriores<sup>17,18,27,52</sup>.

### **3. Alimentación en los primeros 2 años de edad**

Durante los primeros 2 años de edad el lactante experimenta grandes cambios y aprendizajes en el tipo de alimentación. Así, el lactante inicia con una alimentación totalmente líquida (LM o alimentación con fórmula infantil) y luego realiza la transición hacia la AC integrando otros líquidos y sólidos a su alimentación. Esta transición de la alimentación se encuentra relacionada con la maduración fisiológica, el aumento de los requerimientos de energía y nutrientes, así como con las habilidades de desarrollo que adquiere el lactante<sup>53,54</sup>.

Con el fin de promover una alimentación y nutrición adecuadas desde la edad temprana para garantizar el óptimo crecimiento y desarrollo, los 2 primeros años de vida son un período crítico donde el déficit de crecimiento en caso de presentarse es de difícil reversión<sup>54</sup>. Por lo anterior, diferentes entidades como la OMS<sup>54,55</sup>, la Academia Americana de Pediatría (AAP)<sup>56,57</sup>, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN)<sup>58-61</sup>, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA)<sup>62</sup> y la Asociación Española de Pediatría (AEP)<sup>53,63</sup>, entre otras, han

elaborado guías y directrices que orientan sobre las prácticas de alimentación infantil.

### 3.1. Lactancia materna (LM)

Dentro de las prácticas recomendadas para la alimentación del lactante, tanto la OMS como el Fondo Internacional de Emergencia de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), recomiendan de forma exclusiva la alimentación con leche humana durante los primeros 6 meses de edad, y continuar con la LM junto con la AC hasta los 2 años o más<sup>54</sup>. La OMS define la lactancia materna exclusiva (LME), como la alimentación donde *“el lactante recibe solamente leche del pecho de su madre o de una nodriza, o recibe leche humana extraída del pecho y no recibe ningún tipo de líquidos o sólidos, ni siquiera agua, con la excepción de solución de rehidratación oral, gotas o jarabes de suplementos de vitaminas o minerales o medicamentos”*<sup>54</sup>. Para la ESPGHAN la LME durante los 6 meses es un objetivo deseable<sup>58,59,61</sup>, mientras que la recomendación de la AAP es la LME durante aproximadamente 6 meses y de forma conjunta con la AC durante 1 año o más<sup>56</sup>.

Es importante reconocer los beneficios de la LM para la salud materna e infantil a corto y largo plazo. En la salud materna se ha identificado que la práctica de la lactancia reduce el riesgo de diabetes tipo 2, cáncer de mama y ovario<sup>61,64</sup>. Por su parte, en la salud del niño se destaca el efecto protector en la aparición de infecciones respiratorias, otitis media, infecciones gastrointestinales, riesgo de desarrollar obesidad y diabetes, entre otros beneficios en la salud<sup>56,61</sup>.



La leche humana es un fluido biológico de gran complejidad compuesto por macronutrientes (proteínas, grasas, carbohidratos), micronutrientes (vitaminas y minerales), agua, compuestos bioactivos y factores anti-infecciosos<sup>54,61,65</sup>. La leche humana es un alimento específico para cada individuo, y desarrollado por la madre para satisfacer las necesidades del lactante. Además, su composición nutricional es variable tanto a lo largo de las 24 horas del día como en las diferentes etapas de la lactancia (calostro, leche de transición y leche madura)<sup>14,65</sup>; adaptándose así a las necesidades nutricionales específicas de cada etapa del lactante<sup>65</sup>.

Las características de los principales componentes de la leche humana se describen a continuación:

- **Grasas:** Son el principal macronutriente presente en la leche humana, aporta casi el 50% de la energía y se encuentra especialmente en la última fracción de la toma, donde la leche es alta en grasa<sup>54</sup>. Esto es producto de la fisiología de la lactancia, donde al final de la toma se satisfacen las necesidades calóricas<sup>66</sup>. Los ácidos grasos presentes en la leche humana son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFAs), como el DHA y ácido araquidónico (ARA), con un papel esencial para el desarrollo visual, cerebral y neurológico<sup>54,66,67</sup>.

El contenido de grasa de la leche humana ayuda a regular el apetito y el control de saciedad del lactante, por el efecto de los glóbulos grasos presentes en la leche humana<sup>67</sup>. Cabe resaltar que la fracción final de la leche humana tiene una mayor proporción de triglicéridos en el núcleo del glóbulo graso de la leche cuya función es suministrar energía, mientras que las membranas superficiales del glóbulo graso son ricas en fosfolípidos, lípidos complejos y LC-PUFAs<sup>66</sup>. Las grasas de la leche humana tiene características funcionales,

dentro de las que se encuentran una mejor digestibilidad gastrointestinal, metabolismo de lípidos y lipoproteínas, estructura de membranas celulares y participar en la función inmune<sup>66</sup>.

- **Membrana del glóbulo graso de la leche (MFGM):** La leche se produce en las células alveolares mamarias, donde se forman glóbulos de grasa de diversos tamaños; dichos glóbulos contienen en su núcleo lípidos apolares (triglicéridos en mayor proporción y monoglicéridos, diglicéridos y ácidos grasos no estratificados en menor proporción), mientras que la capa externa está compuesta por una bicapa de lípidos anfipáticos (fosfatidilcolina, esfingomiélin y colesterol), también contiene cerebrósidos, gangliósidos, y proteínas, entre otros compuestos, identificándose así como un componente de la leche humana con alta densidad de nutrientes bioactivos<sup>66,68,69</sup>. Los fosfolípidos cumplen una importante función en las membranas plasmáticas celulares y el metabolismo. Por su parte, los gangliósidos corresponden al 10% de los lípidos del cerebro, principalmente en la corteza cerebral<sup>66</sup>, y las glicoproteínas asociadas a la membrana evitan la adhesión de patógenos a la mucosa intestinal<sup>65</sup>.

- **Carbohidratos:** La lactosa es el carbohidrato más representativo de la leche humana<sup>54</sup>, y es un nutriente importante para mantener la presión osmótica en la leche humana<sup>70</sup>, la síntesis de este disacárido hace que el agua ingrese a la leche y se considera un factor de control en la cantidad de producción de la leche humana; se ha asociado que a mayor concentración de lactosa se presentan volúmenes más altos de leche humana<sup>70</sup>. La leche humana también contiene diversos monosacáridos, tales como la glucosa, galactosa y oligosacáridos (HMO)<sup>70,71</sup>, con un papel clave sobre el crecimiento, el tracto gastrointestinal, la función inmune y la regulación de la microbiota del lactante<sup>70,72-74</sup>.

- **Proteínas:** Su contenido en la leche humana se caracteriza por el equilibrio de aminoácidos que las conforman, aunque su aporte es bajo comparado con la leche de otros animales, además difieren tanto en la calidad como en la cantidad, lo que hace que la leche humana proporcione las proteínas necesarias y en la forma que mejor absorción y disponibilidad tendrá para el lactante<sup>54</sup>. Las proteínas presentes en la leche humana están diseñadas para evitar la sobrecarga renal debido a la inmadurez fisiológica del lactante. La cantidad de proteínas de la leche humana varía principalmente entre el calostro, con un alto aporte proteico, y la leche humana madura<sup>75,76</sup>. La fracción principal de las proteínas de la leche humana es la de suero ( $\alpha$ -lactoalbúmina) y en menor proporción caseína. La  $\alpha$ -lactoalbúmina tiene mayor facilidad para la digestión del lactante<sup>75</sup>. Además, la leche humana contiene proteínas bioactivas como lisozimas, lactoferrina, factor del crecimiento epidérmico, entre otras<sup>65</sup>. Las proteínas de la leche humana cumplen funciones en el desarrollo intestinal, tienen efectos probióticos y beneficios en la cognición y el sistema inmune<sup>75,76</sup>.
- **Agua:** La leche humana está compuesta aproximadamente por un 88% de agua<sup>54</sup>, lo que permite satisfacer las necesidades de sed del lactante de manera inocua, por lo que no se hace necesario durante los primeros 6 meses de edad ofrecer otro líquido diferente a la leche humana.

Respecto a algunos de los componentes bioactivos de la leche humana, se presentan junto con su función en la **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Componentes bioactivos de la leche humana y función<sup>65</sup>.

| Componente   | Función  |
|--|--|
| IgA Secretora  | Acción anti-infecciosa (antígeno específico)                                   |
| Lactoferrina   | Inmunomodulación, quelación del hierro, trófico para el crecimiento intestinal |
| Lisozimas  | Lisis bacteriana, inmunomodulación   |
| Oligosacáridos (Prebióticos)   | Bloquea adherencia bacteriana  |
| Citoquinas (IL-5, 7, 8, 10; Factor de necrosis tumoral [TNF]- $\alpha$ ) | Función de barrera epitelial antiinflamatoria                                  |
| Osteopontina   | Actividad inmunomoduladora, función del cerebro, desarrollo intestinal         |
| Nucleótidos  | Mejora la respuesta de anticuerpos, la flora bacteriana                        |
| Haptocorrina   | Absorción de vitamina B <sub>12</sub> , actividad antimicrobiana               |
| Vitaminas A, E, C  | Antioxidantes  |
| Aminoácidos (incluida glutamina)   | Respuesta inmune   |
| Lipasa estimulada por sales biliares                                     | Hidrólisis de triglicéridos, absorción de grasas                               |
| Insulina   | Modulador del crecimiento  |
| Leptina  | Involucrado en el control del apetito  |

*Adaptado de: American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition<sup>65</sup> y Lönnnerdal B<sup>77</sup>.*

Es importante mencionar que la leche humana tiene un aporte alto de ácido siálico, en comparación con la leche de vaca, pero su concentración varía según la fase de lactancia y a nivel individual<sup>78,79</sup>. El ácido siálico en la leche humana se encuentra principalmente formando parte de los oligosacáridos, glucolípidos y glucoproteínas, lo que le proporciona un papel importante en el crecimiento y desarrollo cerebral<sup>78,79</sup>. Por su composición y su adaptabilidad nutricional a las necesidades del lactante, la leche humana es considerada el alimento ideal que por sí solo puede garantizar el óptimo crecimiento y desarrollo del lactante hasta los 6 meses de edad.

Respecto a la práctica de la LM, se han documentado factores asociados entre los que se encuentran: edad, nivel educativo e inteligencia de la madre,

nivel educativo del padre, estatus socioeconómico, etnia, tamaño de la familia, orden de nacimiento y edad gestacional, entre otros<sup>14,80</sup>; todos ellos deben ser considerados en el momento de analizar la alimentación con leche humana o bien al momento de implementar estrategias que tengan como finalidad aumentar la práctica de la lactancia.

A pesar de reconocer los beneficios de la LM y las diferentes estrategias para incrementar su duración, existen situaciones donde no es posible amamantar y se hace necesario el uso de sucedáneos de la leche humana. Las fórmulas infantiles son la alternativa para alimentar al lactante, y su composición nutricional debe garantizar en todo momento un crecimiento y desarrollo lo más parecido posible al obtenido con la leche humana. Las fórmulas infantiles han sido suplementadas con nutrientes similares a los que se encuentran presentes en la leche humana, para tratar así de proporcionar no solo la cantidad necesaria de energía, macro- y micronutrientes ajustada a los requerimientos nutricionales propios del lactante durante los primeros 6 meses, sino alcanzar también beneficios en la salud, crecimiento y desarrollo de los niños semejantes a los observados con la LM<sup>81</sup>.

### **3.2. Fórmulas Infantiles**

La OMS con el objetivo de promover en los lactantes una nutrición suficiente y segura, mediante la promoción de la LM y asegurando el uso adecuado de los sucedáneos de la leche humana, cuando sean necesarios, elaboró el Código Internacional de Comercialización de Sucédáneos de la Leche Materna<sup>82</sup>, el cual se adopta como compromiso ético por parte del gobierno y de las industrias de sucedáneos de la leche humana, de otros productos y preparados para lactantes.

Según el CODEX-STAN 72 de 1981, una fórmula infantil es un *“sucedáneo de la leche materna fabricado especialmente para satisfacer, por sí mismo, las necesidades nutricionales de los lactantes durante los primeros meses de vida hasta la introducción de una alimentación complementaria adecuada”*<sup>83</sup>. Aclara que el término infantil hace referencia al lactante menor de 12 meses de edad y define como niño pequeño aquel que es mayor de 12 meses hasta los 36 meses. A continuación, da paso a la definición de fórmula de continuación como *“el alimento elaborado a partir de leche de vaca u otros animales y/o de otros componentes de origen animal y/o vegetal que se ha demostrado que son aptos para lactantes a partir del sexto mes y para niños pequeños”*<sup>84</sup>.

Las fórmulas infantiles deben demostrar científicamente su inocuidad y unas características nutricionales adecuadas que favorezcan el crecimiento y desarrollo normal del lactante, por lo que se establecen guías sobre la composición de las fórmulas infantiles<sup>85</sup>. Asimismo, estas guías indican que se pueden adicionar otros ingredientes (siempre en unas cantidades adecuadas) para satisfacer así las necesidades nutricionales del lactante y proporcionar al mismo tiempo unos beneficios similares a los lactantes amamantados<sup>85</sup>. El grupo internacional de expertos en nutrición infantil de la ESPGHAN manifiesta que se debe considerar la biodisponibilidad y el uso de otras sustancias distintas a los componentes de la leche humana para lograr los efectos deseados en los lactantes<sup>85</sup>.

Las guías indican, en términos de energía y macronutrientes, las siguientes consideraciones de los aportes de las fórmulas infantiles:

- **Energía:** El rango de la densidad energética debe corresponder a no menos de 60 kcal y no más de 70 kcal por cada 100 ml, rango suficiente para cubrir las demandas fisiológicas asociadas al aumento de peso en lactantes sanos<sup>85</sup>.
- **Proteínas:** Para las fórmulas infantiles a base de leche de vaca, el contenido de proteínas deberá estar en el rango de 1.8 a 2.0 g/100 kcal, y nunca superior a 3.0 g/100 kcal, cantidades que son adecuadas para garantizar la síntesis de proteínas<sup>85</sup>.
- **Carbohidratos:** El mínimo aporte corresponde a 9.0 g/100 kcal, recomendación que se basa en las necesidades fisiológicas de glucosa del cerebro. Además, este aporte no debe ser superior a 14 g/100 kcal, equivalente al 56% del aporte de energía<sup>85</sup>.
- **Grasas:** El contenido estará en el rango de 4.4 a 6.0 g/100 kcal, lo que representa alrededor del 40-54% del aporte de energía, similar a la distribución en la leche humana. Debe contener además ácidos grasos esenciales como el ácido linoleico (AL) (300 mg/100 kcal) y el ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA) (50 mg/100 kcal)<sup>85</sup>.

Los fabricantes de fórmulas infantiles realizan constantemente modificaciones en la elaboración de las fórmulas infantiles, adicionando diferentes compuestos funcionales que, tal como lo indica el CODEX<sup>83,84</sup> y la ESPGHAN<sup>85</sup>, deben demostrar su idoneidad y seguridad. Dentro de los ingredientes funcionales que son añadidos a las fórmulas infantiles se encuentran nucleótidos, LC-PUFAs, prebióticos, probióticos, micronutrientes, así como modificaciones en las características de las proteínas y los carbohidratos<sup>81,86</sup>, para tratar de ser similares en la composición a la leche humana.

Las fórmulas infantiles más comúnmente utilizadas son aquellas a base de leche de vaca, con una distribución de proteínas 60% suero y 40% caseína. Se ha estudiado la hipótesis de la proteína en edad temprana, lo que ha llevado a evaluar la reducción en la cantidad de proteína como estrategia de prevención del exceso de peso en la infancia y edades posteriores<sup>19,20,87-89</sup>. Del mismo modo, la adición de ácidos grasos (LC-PUFAs, ARA, DHA) a las fórmulas infantiles ha sido estudiada para identificar los efectos sobre el desarrollo de los niños<sup>90-92</sup>.

El MFGM ha sido empleado por la industria farmacéutica y de alimentos como un componente añadido a las fórmulas infantiles con el objetivo de buscar similitud en la composición nutricional de la leche humana, mediante la adición de nutrientes bioactivos tanto de la fracción proteica como lipídica del MFGM, el cual ha mostrado efectos sobre el neurodesarrollo<sup>87</sup>, la salud<sup>93,94</sup> y la función inmune en lactantes<sup>95-97</sup>.

Con relación a la adición de prebióticos, basado en la presencia de los HMOs de la leche humana, añadir carbohidratos complejos no digeribles como galactooligosacáridos, fructooligosacáridos y oligosacáridos ha sido estrategia para favorecer el crecimiento de la flora intestinal no patógena<sup>98,99</sup>. Respecto a la adición de probióticos, se añaden algunos microorganismos o cepas que fermentan la lactosa y los prebióticos para mejorar la microflora colónica y el sistema inmune; cuando ambos componentes son añadidos actúan como sinbióticos<sup>98,100</sup>, no obstante se hace necesaria la investigación en este campo para dilucidar sus beneficios<sup>101,102</sup>.



### **3.3. Alimentación complementaria (AC)**

Según la OMS, la AC es definida como “*el proceso que se inicia cuando la leche materna no es suficiente para cubrir los requerimientos nutricionales del lactante, por lo tanto son necesarios otros alimentos y líquidos, además de la leche materna*”<sup>54</sup>. Para la ESPGHAN, el concepto de AC, es todo alimento sólido o líquido que no sea leche humana o fórmula infantil<sup>59</sup>, y la AAP, define como alimentos complementarios a los alimentos sólidos, semisólidos o líquidos que contienen nutrientes y energía, que son administrados a los lactantes de forma adicional a la leche humana o fórmula infantil<sup>103</sup>.

El período de la AC es el momento donde el lactante introduce en su alimentación, alimentos distintos a la leche, reduciéndose en consecuencia, y de forma paulatina, la ingesta de leche (leche humana o fórmula infantil) para así adquirir de forma definitiva y progresiva el modelo de dieta familiar<sup>104</sup>.

Respecto al momento de inicio de la AC, es clara la posición de la OMS de fomentar la LME los primeros 6 meses, por lo que recomienda iniciar la AC cumplidos los 6 meses, además refuerza el continuar con la LM hasta más de los 2 años<sup>54</sup>. No obstante, la ESPGHAN sugiere iniciar la AC no antes de los 4 meses (17 semanas) o al comienzo del quinto mes, y no después de los 6 meses (26 semanas) o al comienzo del séptimo mes, si bien hace énfasis en promover la LM completa como objetivo deseable hasta los 6 meses<sup>59</sup>. La EFSA por su parte indica, que la introducción puede ser segura entre los 4 y 6 meses de edad, aclara que la mayoría de lactantes no requieren de AC antes de los 6 meses, excepto en aquellos donde exista riesgo de déficit de hierro

que justificaría iniciar este tipo de alimentación antes de los 4 meses y hacer frente así al déficit de este nutriente<sup>62</sup>.

Aunque la OMS y la ESPGHAN han considerado como factores a tener en cuenta en el momento de iniciar la AC la madurez de la función renal, gastrointestinal, así como las habilidades de neurodesarrollo del lactante<sup>54,59</sup>, solo esta última tiene importancia para la EFSA quien menciona que la función renal y gastrointestinal no son factores limitantes para iniciar la AC, una vez que el lactante tenga las habilidades neuromotoras que le permitan la alimentación<sup>62</sup>.

Respeto a la edad de introducción según el alimento o grupo de alimentos, como estrategia de prevención de alergias, se reconoce que la LME durante al menos 4-6 meses de edad es la medida más eficaz de prevención. No obstante, se sugiere no retrasar o evitar la introducción de alimentos potencialmente alergénicos, o actualmente conocidos como los “*big 8 food allergens*” y entre los que se incluyen el huevo, pescado, mariscos, leche de vaca, trigo, soja, maní y nueces<sup>59,105</sup>.

Se ha descrito igualmente que la calidad de la AC, ya sea en términos de las características de los alimentos complementarios, la densidad de energía o nutrientes que estos alimentos aportan, o las prácticas tradicionales de alimentación<sup>106-109</sup>, destacándose la importancia de evaluar el aporte de nutrientes que se ofrecen en la AC en edad temprana. Los estudios realizados ponen en evidencia la necesidad de introducir alimentos complementarios ricos en hierro en los lactantes alimentados exclusivamente con leche humana, dada las altas demandas del lactante para el crecimiento y la disminución del aporte de hierro a través de la lactancia<sup>58,110-113</sup>.

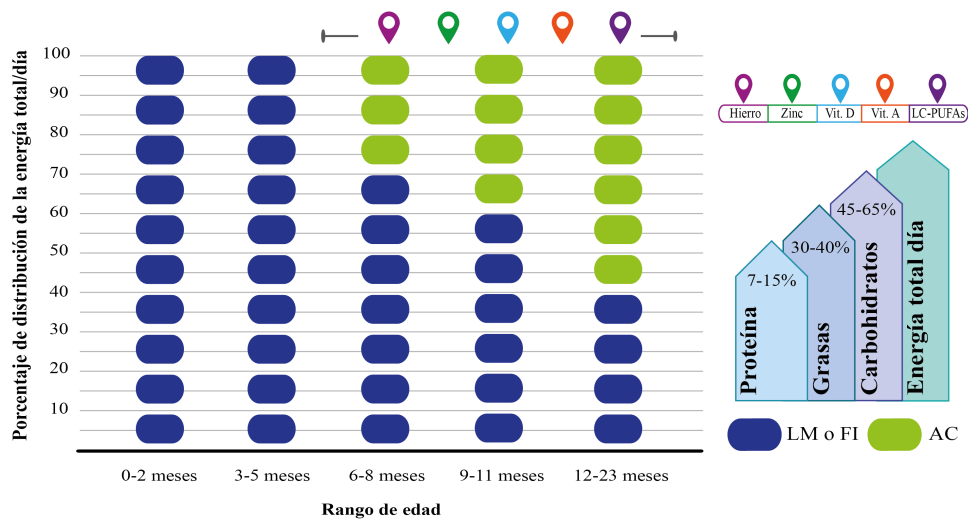
Las preferencias alimentarias en la infancia están estrechamente relacionadas con el tipo de alimentación recibida en los primeros meses. Dada la variedad de la dieta materna y la dinámica biológica de la leche humana, esta proporciona diferentes sabores permitiendo que el lactante los pueda reconocer y aceptar más fácilmente durante la AC; esto no ocurre así en el lactante que es alimentado con fórmula infantil, ya que solo reconoce el sabor de la fórmula y en la AC debe iniciar el proceso de aceptación de nuevos sabores<sup>106,114,115</sup>.

Con el fin de satisfacer las necesidades nutricionales de los lactantes y promover un crecimiento y desarrollo adecuados, la OMS orienta la AC bajo cuatro principios: *i)* oportuna, introduciéndose la AC cuando la necesidad de energía y nutrientes del lactante excede lo que se puede proporcionar a través de la LME; *ii)* adecuada en energía, macro- y micronutrientes para garantizar un crecimiento adecuado del lactante; *iii)* segura, siguiendo los principios adecuados de higiene y manipulación de alimentos; y finalmente *iv)* una alimentación adecuada de acuerdo con las señales de hambre y saciedad, procurando que la frecuencia de las comidas y la alimentación sea apropiada para su edad<sup>116,117</sup>, vinculándose a la alimentación perceptiva<sup>118</sup>.

### **3.4. Requerimientos y nutrientes críticos**

Durante los primeros 12 meses de edad, el lactante requiere de altas necesidades energéticas para procesos de crecimiento y desarrollo; requerimientos que varían conforme a la velocidad de crecimiento, los tejidos sintetizados acorde a la edad, actividad metabólica y la actividad física<sup>53,103</sup>. La energía necesaria para el crecimiento entre el nacimiento y los 4 meses de edad es aproximadamente del 25-30%, y en el primer año de edad esta es del 5%<sup>103</sup>.

En la **Figura 4** se puede observar la distribución de energía y el porcentaje cubierto por alimentación láctea (LM o fórmula infantil) y el que debe cubrir la AC, reflejándose además aquellos nutrientes cuya ingesta debe supervisarse.



**Figura 4.** Distribución de energía de la alimentación en los primeros 2 años de edad. LM: Lactancia materna; FI: Fórmula infantil; AC: Alimentación complementaria; LC-PUFAs: Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.

- **Energía:** El lactante alimentado con LM, durante el primer año de edad va disminuyendo gradualmente el volumen de ingesta de leche humana después de que se inicia la introducción de la AC. Esto da lugar a las estimaciones de la energía que es aportada por la leche humana y la brecha que debe ser cubierta por los alimentos de la AC<sup>103</sup>.

La OMS refiere que, entre los 0-2 meses de edad, la energía promedio requerida es de 400 kcal/día y para los 3-5 meses de edad aumenta a 500 kcal/día. Esta energía es aportada en su totalidad por la leche humana. En el momento de iniciar la AC, entre los 6-8 meses, el requerimiento de energía es de 600 kcal/día, de las cuales 400 kcal son cubiertas por la leche humana

y 200 kcal aportadas por la AC; a los 9-11 meses, la energía aumenta a 700 kcal/día (300 kcal aportadas por la AC y 400 kcal por la leche humana). Finalmente, entre los 12 y 23 meses, la energía promedio corresponde a 900 kcal/día, y el aporte es mayoritario de AC (550 kcal) y 350 kcal por la leche humana<sup>54,103</sup>.

- **Proteínas:** Los requerimientos disminuyen en función del peso corporal, pero en cantidades absolutas se incrementan. Para un lactante entre los 0-6 meses de edad el requerimiento es de 1.52 g/kg/día; para lactantes entre 7-12 meses la recomendación es de 1.2 g/kg/día, mientras que para el rango de 1-3 años corresponde a 1.05 g/kg/día<sup>103</sup>.

El contenido de proteínas de la leche humana disminuye durante el período de lactancia, ya que esta al ser un fluido dinámico se adapta a las necesidades propias del lactante. Se recomienda que el aporte energético a partir de las proteínas sea entre el 7% y no superior al 15%<sup>53,103</sup>, debido a que la ingesta elevada de proteínas ha sido asociada a exceso de peso<sup>19,20</sup>. Otro factor a tener en cuenta es la calidad y biodisponibilidad de las proteínas ofrecidas<sup>103</sup>.

- **Grasas:** El aporte de grasas de la leche humana es entre el 45-50% de la energía, de forma similar ocurre en las fórmulas infantiles. A medida que la AC va incrementando, debe cubrir las necesidades de ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, y evitar el exceso ácidos grasos saturados<sup>103</sup>. Se recomienda que la ingesta de grasas sea entre el 30-40% de la energía total con un aporte mínimo de 50 mg/100 kcal de ALA y manteniendo la relación AL:ALA de 5-15:1<sup>53</sup>.

- **Carbohidratos:** Se requieren para el aporte energético y no pueden ser reemplazados por otros nutrientes. En los lactantes pequeños el aporte de carbohidratos es del 40% aproximadamente y el principal carbohidrato es la

lactosa, la cual es fuente de galactosa necesaria para la formación de galactocerebrósidos<sup>53</sup>. En contraste, para los lactantes con AC, los alimentos complementarios aportan grandes cantidades de carbohidratos a la dieta, cerca del 45-65% de la energía diaria<sup>103</sup>.

Dado que las características nutricionales de la leche humana dependen de la dieta de la madre, existen micronutrientes (hierro, zinc, vitamina D, entre otros) que requieren mayor atención en la AC.

- **Hierro:** El riesgo de deficiencia es mayor en los lactantes alimentados con LM y es, por tanto una de las principales brechas que se debe cubrir con la AC del lactante alimentado al pecho<sup>54,103</sup>. A pesar de que la leche humana tiene un bajo aporte de hierro, su biodisponibilidad favorece de forma relativa su absorción por parte del lactante. Por ello, se hace énfasis en incluir en la AC alimentos ricos en hierro, preferiblemente de origen animal, en especial en aquellos lactantes de LM<sup>59</sup>. En el caso de los lactantes alimentados con fórmulas infantiles, al estar estas suplementadas con hierro el riesgo de deficiencia es menor<sup>103</sup>.

Las demandas de hierro incrementan y se requieren para procesos de eritropoyesis y desarrollo normal del cerebro entre los 4-6 meses de edad, así como para hacer frente a las altas demandas asociadas a los procesos de crecimiento acelerado<sup>54,103,110</sup>. El requerimiento de hierro entre los 6-12 meses de edad corresponde a 11 mg/día, y para 1-3 años de edad es de 7 mg/día<sup>119</sup>.

- **Zinc:** Asimismo, el lactante con LM requiere del aporte de zinc en los alimentos complementarios, al contrario que los lactantes alimentados con fórmulas infantiles cuyo riesgo de déficit es menor debido a la suplementación de las fórmulas infantiles<sup>103</sup>. Generalmente, estos requerimientos se ven satisfechos con la incorporación de alimentos de origen

animal ricos en hierro, los cuales son también fuente importante de zinc<sup>59,103</sup>. El requerimiento entre los 6 meses y 3 años corresponde a 3 mg/día<sup>119</sup>.

- **Vitamina D:** El contenido en la leche humana es bajo, por lo que suele ser necesaria la suplementación y la incorporación de alimentos fuente en la AC<sup>54,103</sup>. La AAP recomienda dosis de 400 UI/día para lactantes alimentados con LM así como para aquellos alimentados con fórmulas infantiles en los que su ingesta sea inferior a 1 L/día de fórmula infantil<sup>103</sup>.
- **Vitamina A:** Se recomienda la suplementación como prioridad para los niños entre 6-59 meses, en países con tasas elevadas de deficiencia. Adicionalmente, se recomienda incorporar en la AC alimentos fuentes de vitamina A tanto de origen animal como frutas y verduras<sup>54</sup>.

Además de los micronutrientes, se hace necesario garantizar también el adecuado aporte de:

- **Vitamina B<sub>6</sub>:** Por su función en la síntesis de neurotransmisores, cofactor para la biosíntesis del grupo hemo.
- **Ácido fólico:** Actúa en la maduración de glóbulos rojos y crecimiento celular<sup>120-122</sup>.
- **Vitamina B<sub>12</sub>:** Por participar en el proceso de la maduración de glóbulos rojos y formación del sistema nervioso central<sup>120-122</sup>.
- **Colina:** Por su acción en la síntesis de mielina y producción de neurotransmisores<sup>120-122</sup>.
- **Calcio:** Desempeña un papel importante en el proceso y transporte de metabolitos, además de ser el compuesto principal de la formación del esqueleto<sup>120-122</sup>.

Por lo anterior, se hace necesario durante los primeros 1000 días de vida, analizar con especial énfasis la ingesta de nutrientes de la alimentación láctea

y complementaria, además de identificar los posibles efectos sobre el crecimiento infantil, con el fin de promover el óptimo crecimiento y desarrollo.



| Introducción

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---

| Hipótesis y Objetivos

## **Hipótesis y Objetivos**

---

La nutrición durante los primeros 1000 días de vida se reconoce como uno de los factores determinantes del crecimiento y desarrollo en los niños. Durante los 2 primeros años de edad se produce el pico de crecimiento más importante hasta la pubertad, de ahí que la evaluación del crecimiento (indicadores de crecimiento y velocidad de crecimiento) y el desarrollo desde el nacimiento hasta los 18 meses constituya una referencia de gran valor para las etapas posteriores de la vida. El crecimiento normal en los lactantes sanos alimentados con LME ha dado lugar a los estándares de crecimiento establecidos por la OMS. Sin embargo, a pesar de las diferencias encontradas entre el crecimiento en niños alimentados con LM o con fórmula infantil, la innovación tecnológica de las fórmulas infantiles abre paso a nuevas fórmulas infantiles para lactantes a las que se exige también un efecto sobre el crecimiento más cercano al patrón de referencia como indicador de idoneidad. No obstante, pocos estudios han realizado un seguimiento a largo plazo que permita dilucidar si el crecimiento en los primeros meses de vida predice el crecimiento en edades posteriores. Adicional a esto, se requiere estudiar si la suplementación con nutrientes bioactivos en las fórmulas infantiles garantiza un crecimiento adecuado y cercano o similar al crecimiento en los lactantes amamantados.

El crecimiento es el resultado de un adecuado balance entre el aporte de energía, nutrientes y el gasto energético. En la infancia el principal gasto energético se da en el proceso del crecimiento y desarrollo. Por este motivo, lograr identificar la influencia del tipo de alimentación láctea en los primeros meses de vida sobre el crecimiento y el desarrollo, permitirá detectar alteraciones en el crecimiento infantil y plantear estrategias de intervención

nutricional temprana dirigidas a mejorar el patrón de crecimiento, y la calidad de vida durante la infancia y adolescencia, modificando al mismo tiempo las trayectorias de salud en la edad adulta.

## **1. Hipótesis**

“La suplementación de una fórmula infantil con nutrientes bioactivos, principalmente componentes obtenidos de la membrana del glóbulo graso de la leche (MFGM), LC-PUFAs y sinbióticos, entre otros, influye positivamente sobre el crecimiento y el patrón de la ingesta de nutrientes en los lactantes hasta los 18 meses, siendo estos parámetros diferentes a los que presentan lactantes que reciben fórmula infantil estándar, y similares a los observados en lactantes alimentados con lactancia materna”.

## **2. Objetivos**

### **2.1. General**

- Identificar el efecto del tipo de alimentación durante los primeros meses de vida sobre el crecimiento y el patrón de ingesta de nutrientes en lactantes sanos alimentados con fórmula infantil (estándar *vs.* suplementada) y lactantes alimentados con lactancia materna hasta los 18 meses de edad.

### **2.2. Específicos**

- Analizar el efecto del tipo de alimentación láctea recibida durante los primeros meses de vida sobre el patrón de crecimiento en lactantes sanos alimentados con fórmula infantil (estándar *vs.* suplementada) y lactantes alimentados con lactancia materna hasta los 18 meses de edad.

- Analizar las características de la introducción de la alimentación complementaria, así como la calidad de la ingesta dietética y los potenciales efectos sobre el crecimiento en lactantes sanos alimentados con fórmula infantil (estándar vs. suplementada) y lactantes alimentados con lactancia materna hasta los 18 meses de edad.

| Hipótesis y Objetivos

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

---



| Material y Métodos

## Material y Métodos

---

La presente Tesis Doctoral se ha desarrollado en el marco del estudio COGNIS y se presentan los datos obtenidos sobre crecimiento e ingesta dietética de los lactantes participantes del estudio COGNIS desde la visita inicial (0-2 meses) hasta los 18 meses de edad.

### 1. Diseño del estudio

El estudio COGNIS "*Evaluación del efecto de una nueva fórmula con ingredientes específicos sobre el desarrollo neurocognitivo en lactantes*", ([www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov), Identificador: NCT02094547), es un ensayo clínico aleatorizado (RCT) prospectivo, doble ciego, con una intervención nutricional que utiliza una fórmula infantil suplementada con nutrientes bioactivos: componentes del MFGM [(10% de proteína total (wt:wt)], LC-PUFAs (ARA y DHA), sinbióticos [mezcla de fructooligosacáridos (FOS) e inulina (proporción 1:1), *Bifidobacterium infantis* IM1 y *Lactobacillus rhamnosus* LCS-742], nucleótidos, ácido siálico y proteínas de suero enriquecidas con gangliósidos.

El objetivo principal del estudio COGNIS es evaluar el desarrollo neurocognitivo de los niños hasta los 6 años de edad; y entre los objetivos secundarios se incluyen, evaluar el crecimiento y desarrollo infantil, y el estudio del patrón de alimentación, entre otros.

### 1.1. Criterios de inclusión y exclusión

Fueron considerados *criterios de inclusión*: *i)* lactantes sanos, nacidos a término [37-41 semanas de edad gestacional (EG)], *ii)* peso adecuado al nacer para la EG (entre el percentil 3-97), *iii)* puntuación APGAR normal al 1' y a los 5' (7-10), *iv)* pH umbilical  $\geq 7,10$ , *v)* edad de inclusión: entre 0 y 2 meses en los grupos alimentados con fórmula infantil (SF y EF) y entre los 2 y 6 meses en el grupo control de lactancia materna (BF), *vi)* para los grupos de fórmula infantil, un máximo de 30 primeros días de LME y, a partir de los 30 días, ingesta de fórmula infantil exclusiva o mayoritaria (>70% o >4 tomas/día de fórmula infantil), *vii)* para el grupo BF, mínimo 2 meses de LME, *viii)* disponibilidad para continuar durante todo el período de estudio, *ix)* firma de consentimiento informado por parte de los padres o tutores legales.

Se definieron como *criterios de exclusión*: *i)* lactantes que participaran en otro estudio, *ii)* lactantes que sufrieran alteraciones del sistema nervioso (hidrocefalia, hipoxia perinatal, hemorragia intraventricular, meningitis neonatal, shock séptico, síndrome de West, etc.) o trastornos gastrointestinales (alergia a la proteína de la leche de vaca o intolerancia a la lactosa), *iii)* antecedentes patológicos maternos [enfermedades neurológicas, enfermedades mentales, metabolopatías, diabetes mellitus tipo 1, enfermedades crónicas (hipotiroidismo), desnutrición materna o infecciones prenatales (complejo TORCH)], *iv)* madres que recibieron durante el embarazo o la lactancia tratamientos farmacológicos potencialmente dañinos para el neurodesarrollo durante el embarazo o la lactancia (ansiolíticos, antidepresivos, etc.), *v)* imposibilidad de los padres para continuar con el estudio.

Como *criterios de retirada del estudio* se definieron los siguientes: *i)* lactantes alimentados con otra fórmula infantil (diferente de la SF o EF) durante una semana o más, *ii)* lactantes del grupo BF con una ingesta de fórmula infantil >25% antes de los 6 meses, *iii)* lactantes alimentados con fórmula infantil (SF o EF) con ingesta de leche humana superior al 25% después del tercer mes de vida, *iv)* cualquier evento adverso que pudiera interferir con el seguimiento del estudio, alergia a la proteína de la leche de vaca o intolerancia a la lactosa, rechazo de la ingesta de fórmula infantil o trastorno neurológico.

## 1.2. Población de estudio

Se incluyeron un total de 220 lactantes sanos nacidos a término, que cumplieron los criterios de inclusión. La población fue distribuida de la siguiente manera: 170 lactantes entre los 0-2 meses fueron aleatorizados (ratio 1:1) para recibir una fórmula infantil estándar (SF) o una fórmula experimental suplementada con nutrientes bioactivos (EF) hasta los 18 meses de edad. Como grupo control se reclutaron 50 lactantes con lactancia materna exclusiva (BF) entre los 0-6 meses de edad. El tamaño muestral se calculó antes del inicio del estudio para la variable principal: análisis los potenciales visuales evocados corticales (cVEPs).

## 1.3. Aspectos éticos del estudio

El estudio COGNIS se ha realizado de acuerdo con la Declaración de los Principios de Helsinki II<sup>123,124</sup>. El estudio, así como los protocolos, fueron aprobados por el Comité de Investigación de Bioética de la Universidad de Granada y los Comités de Investigación Bioética del Hospital Clínico Universitario San Cecilio y del Hospital Universitario Materno-Infantil de

Granada (España). Todas las familias fueron informadas sobre los procedimientos a realizar en cada visita, y se obtuvo el consentimiento informado por escrito y firmado por cada madre, padre o tutor legal antes de incluir a cada niño en el estudio y de llevar a cabo cada una de las fases de este.

#### **1.4. Reclutamiento de la población de estudio**

El reclutamiento de los lactantes del estudio se llevó a cabo entre 2010 y 2014, en el Centro de Excelencia de Investigación Pediátrica EURISTIKOS, de la Universidad de Granada, y con la colaboración del Hospital Clínico Universitario San Cecilio y el Hospital Universitario Materno Infantil de Granada. El seguimiento de los participantes, hasta los 6 años, se realizó en el Centro de Excelencia de Investigación Pediátrica EURISTIKOS y el Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento (CIMCYC) de la Universidad de Granada.

#### **1.5. Detalles de la intervención nutricional**

Las fórmulas infantiles suministrada en el estudio (SF y EF) seguían las pautas sobre composición de fórmulas infantiles del Comité de Nutrición (CoN) de la ESPGHAN<sup>85</sup>, así como las recomendaciones internacionales y nacionales<sup>83,125,126</sup>. Las fórmulas infantiles, fueron diseñadas y distribuidas por Laboratorios Ordesa, S.L. (Barcelona, España). Los lactantes de ambas fórmulas infantiles recibieron fórmula de inicio hasta los 6 meses de edad, y fórmula de continuación entre los 6 y los 18 meses de edad. La composición nutricional de las fórmulas infantiles del estudio se presenta en la **Tabla 4**.

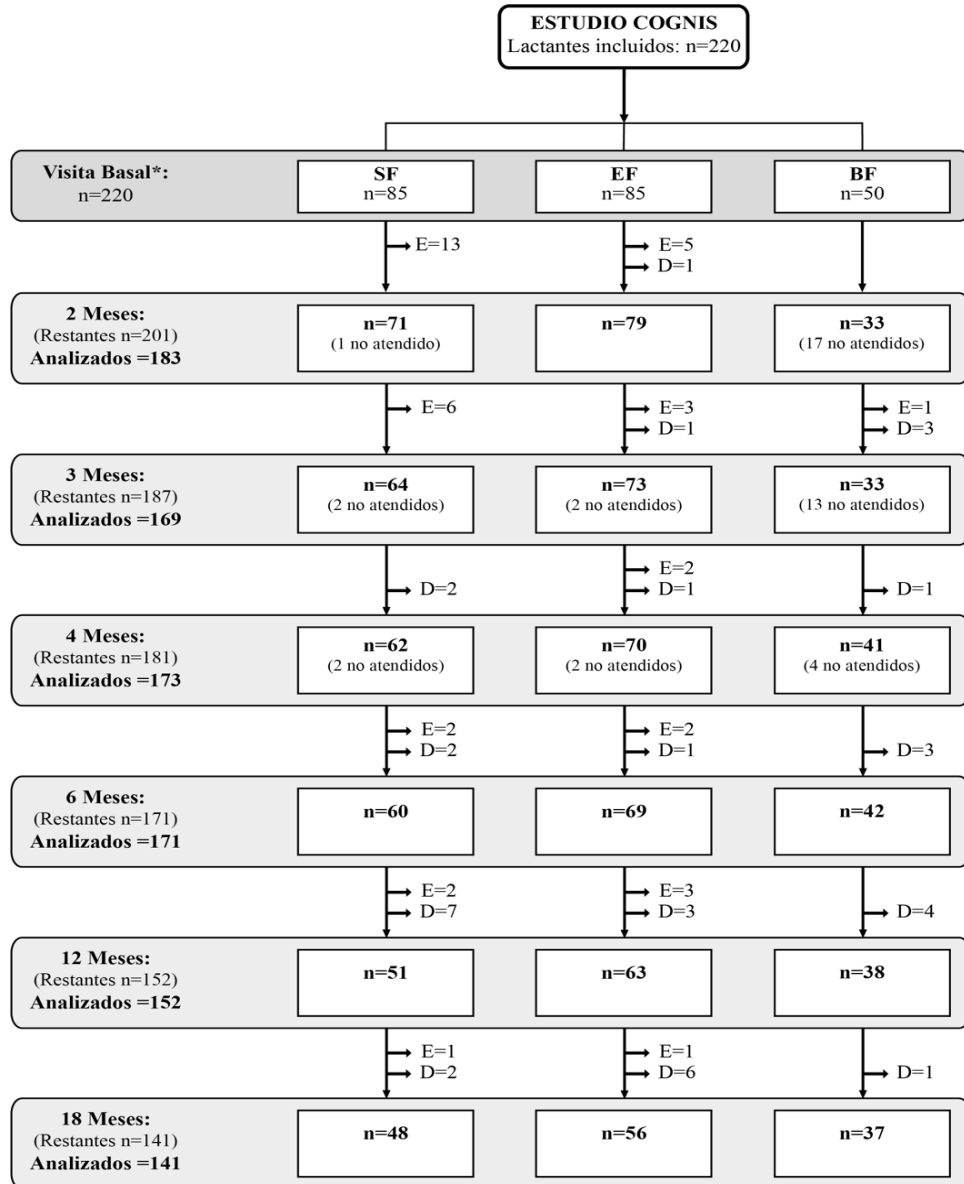
**Tabla 4.** Composición nutricional por cada 100 ml reconstituidos de las fórmulas infantiles estándar (SF) y experimental (EF) utilizadas en el estudio COGNIS.

|  | Fórmula estándar (SF) |                      | Fórmula experimental (EF) |                         |
|--|-----------------------|----------------------|---------------------------|-------------------------|
|  | Inicio (13.5%)        | Continuación (14.5%) | Inicio (13.5%)            | Continuación (14.5%)    |
| <b>Energía</b> (kcal/kJ)                   | 69/288                | 70/294               | 68/285                    | 69/290                  |
| <b>Proteína</b> (g)                        | 1.35                  | 1.8                  | 1.35                      | 1.8                     |
| Caseína/suero (%)                          | 40/60                 | 50/50                | 40/60                     | 50/50                   |
| <b>Carbohidratos</b> (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                     |
| Fibra(g)                                   | -                     | -                    | 0.4                       | 0.4                     |
| <b>Lípidos</b> (g)                         | 3.5                   | 3.2                  | 3.5                       | 3.2                     |
| AL (mg)                                    | 579                   | 517                  | 569                       | 517                     |
| ALA (mg)                                   | 49                    | 45                   | 49                        | 45                      |
| ARA (mg)                                   | -                     | -                    | 15.8                      | 10.2                    |
| DHA (mg)                                   | -                     | -                    | 11.2                      | 10.2                    |
| <b>Gangliosidos</b> (mg/L)                 | 1.5                   | 1.5                  | 9                         | 9                       |
| <b>Ácido siálico</b> (mg/L)                | 82                    | 80                   | 105                       | 105                     |
| <b>MFGM-10</b> (wt:wt)                     | -                     | -                    | 10%                       | 10%                     |
| <b>Minerales</b>                           |                       |                      |                           |                         |
| Sodio (mg)                                 | 20                    | 32                   | 20                        | 32                      |
| Potasio (mg)                               | 73                    | 90                   | 73                        | 90                      |
| Cloro (mg)                                 | 45                    | 69                   | 45                        | 69                      |
| Calcio (mg)                                | 66                    | 73                   | 66                        | 73                      |
| Fósforo (mg)                               | 36                    | 48                   | 36                        | 48                      |
| Magnesio (mg)                              | 5.7                   | 8.7                  | 5.7                       | 8.7                     |
| Hierro (mg)                                | 0.7                   | 1.2                  | 0.7                       | 1.2                     |
| Zinc (mg)                                  | 0.7                   | 0.7                  | 0.7                       | 0.7                     |
| Cobre (µg)                                 | 43                    | 44                   | 43                        | 44                      |
| Manganeso (µg)                             | 13.5                  | 14.5                 | 13.5                      | 14.5                    |
| Iodo (µg)                                  | 13.5                  | 14.5                 | 13.5                      | 14.5                    |
| Selenio (µg)                               | 1.4                   | 1.6                  | 1.4                       | 1.6                     |
| Flúor (µg)                                 | 37                    | 40                   | 37                        | 40                      |
| <b>Vitaminas</b>                           |                       |                      |                           |                         |
| Vitamina A (µg/IU)                         | 78/260                | 78/260               | 78/260                    | 78/260                  |
| Vitamina D (µg/IU)                         | 1/40                  | 1.2/48               | 1/40                      | 1.2/48                  |
| Vitamina E (µg/IU)                         | 2/3                   | 2.2/3.3              | 2/3                       | 2.2/3.3                 |
| Vitamina K (µg)                            | 5.7                   | 6.1                  | 5.7                       | 6.1                     |
| Vitamina B <sub>1</sub> (µg)               | 70                    | 78                   | 70                        | 78                      |
| Vitamina B <sub>2</sub> (µg)               | 84                    | 93                   | 84                        | 93                      |
| Vitamina B <sub>6</sub> (µg)               | 57                    | 64                   | 57                        | 64                      |
| Vitamina B <sub>12</sub> (µg)              | 0.14                  | 0.15                 | 0.14                      | 0.15                    |
| Vitamina C (mg)                            | 9.5                   | 10.2                 | 9.5                       | 10.2                    |
| Ácido fólico (µg)                          | 9.5                   | 10.2                 | 9.5                       | 10.2                    |
| Ácido pantoténico (mg)                     | 0.4                   | 0.5                  | 0.4                       | 0.5                     |
| Niacina (mg)                               | 0.5                   | 0.6                  | 0.5                       | 0.6                     |
| Biotina (µg)                               | 2.2                   | 2.3                  | 2.2                       | 2.3                     |
| Colina (mg)                                | 13.5                  | 14.5                 | 13.5                      | 14.5                    |
| <b>Nucleótidos</b> (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                    |
| <b>Prebióticos</b>                         |                       |                      |                           |                         |
| FOS: Inulina 1:1                           | -                     | -                    | 0.4                       | 0.4                     |
| <b>Probióticos</b>                         |                       |                      |                           |                         |
| <i>Bifidobacterium L.infantis</i> CECT7210 | -                     | -                    | 1x10 <sup>7</sup> ufc/g   | 1x10 <sup>7</sup> ufc/g |
| <i>(Bifidobacterium infantis</i> IM1)      | -                     | -                    | -                         | -                       |
| <i>Lactobacillus rhamnosus</i> LCS-742     | -                     | -                    | 1x10 <sup>7</sup> ufc/g   | 1x10 <sup>7</sup> ufc/g |

Fórmula de inicio: hasta los 6 meses de edad. Fórmula de continuación: entre 6 y 18 meses de edad. AL: Ácido linoleico ALA: Ácido  $\alpha$ -linolénico; ARA: Ácido araquidónico; DHA: Ácido docosahexaenoico; MP: Monofosfato; FOS: Fructooligosacáridos; ufc: Unidad de formación de colonia; MFGM: Membrana del glóbulo graso de la leche. Polvo diluido al 13.5% (13.5 g de fórmula infantil en 100 ml con agua); Polvo diluido al 14.5% (14.5 g de fórmula infantil en 100 ml con agua).

Por consideraciones éticas, el grupo control (BF) de lactantes alimentados con LME no fue aleatorizado. La aleatorización de los lactantes de los grupos de fórmulas infantiles (SF y EF) se realizó mediante el método estadístico-matemático para un ratio 1:1. Para garantizar el diseño del estudio doble ciego, las cajas de las fórmulas infantiles fueron etiquetadas con cuatro colores diferentes, asignándose a cada lactante un código numérico de identificación. Posterior a la aleatorización, y durante los 18 meses que duraba la intervención nutricional, los padres recibieron una caja con 12 latas de 400 g de la fórmula infantil correspondiente (SF o EF), cantidad que cubría la alimentación infantil durante aproximadamente 1 mes.

Los participantes del estudio fueron evaluados en visitas programadas a los 2, 3, 4, 6, 9, 12 y 18 meses de edad. Durante las visitas de seguimiento, y en función de la edad del lactante, se realizaron diferentes procedimientos de evaluación y recogida de datos para dar respuesta a los objetivos del presente estudio: efecto del tipo de alimentación durante los primeros meses de vida sobre el crecimiento y el patrón de ingesta de nutrientes hasta los 18 meses de edad. Los detalles del seguimiento de los participantes hasta los 18 meses de edad se presentan en la **Figura 5**.



**Figura 5. Tasas de abandono y exclusiones entre la visita basal y los 18 meses de edad.** Los lactantes que no asistieron a las visitas de seguimiento, pero que permanecieron en el estudio COGNIS para visitas posteriores, se describen como "no atendidos". n= Tamaño muestral; SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna; D: Abandonos (la razón principal fue no asistencia a la visita o cambio de residencia) y E: Exclusiones [SF: (n=24; 1 lactante por hipoxia perinatal, 1 lactante por retraso en el crecimiento, 15 lactantes por no consumo de la fórmula infantil, 3 lactantes por intolerancia a la lactancia, 2 lactantes por padecer cólico del lactante, 1 lactante debido a una intervención quirúrgica digestiva y 1 lactante sufrió hidrocefalia); del grupo EF: (n=16; 11 lactantes por no consumo de la fórmula infantil, 2 lactantes por presentar retraso en el crecimiento, 2 lactantes por intolerancia a la lactosa y 1 lactante por sufrir crisis epilépticas) y del grupo BF: (n=1; 1 lactante por no LME)]. \* Los lactantes de los grupos SF y EF se asignaron aleatoriamente entre 0 y 2 meses de edad, y los lactantes del grupo BF se incluyeron hasta los 6 meses de edad.



## **2. Recolección de datos**

### **2.1. Características generales de la población**

Durante la visita de inicio del estudio, se recogieron datos de las características generales de los padres de los lactantes participantes, como la edad, nivel educativo y lugar de residencia; además, se obtuvieron antecedentes gestacionales de la madre principalmente datos sobre el IMC pre-concepcional, ganancia de peso y tabaquismo durante el embarazo, y número de hermanos. Se obtuvieron igualmente datos, antropométricos tanto de la madre como del padre al inicio del estudio, y se midió el coeficiente intelectual (IQ) con el test de inteligencia de Cattell (Factor G)<sup>127,128</sup>.

Se recogieron además los datos del nacimiento de los lactantes: información sobre el tipo de parto, edad gestacional, tiempo de lactancia y datos antropométricos al nacimiento [peso, longitud y HC]. Esta información fue obtenida de las historias clínicas.

### **2.2. Evaluación del crecimiento**

El crecimiento de los lactantes fue evaluado en cada una de las visitas de seguimiento, dependiendo de la edad de inclusión en el estudio; a los 2, 3, 4, 6, 12 y 18 meses de edad.

Las mediciones antropométricas fueron realizadas por un pediatra siguiendo los protocolos de medición para la evaluación del crecimiento elaborados por la OMS<sup>43</sup>. Las mediciones se tomaron por triplicado y se calculó la media entre estas mediciones. El análisis de las medias de crecimiento fue realizado por una nutricionista capacitada. Los parámetros

(mediciones) evaluados fueron: el peso, empleando un pesabebés (SOEHNLE Multina Comfort 8352.01.001, máximo 20 kg), la longitud con un infantómetro (Infantómetro Harpenden Holtain modelo 702, máximo 91,5 cm) y HC utilizando cinta métrica (SECA 212, máximo 59 cm). Todos los parámetros antropométricos se evaluaron de acuerdo con los patrones de crecimiento infantil de la OMS según sexo y edad<sup>40</sup>.

Para la evaluación del crecimiento de los lactantes, se ha desarrollado una metodología con el fin de analizar de forma detallada el crecimiento en función del tiempo. A continuación, se indican los niveles de análisis de la evaluación del crecimiento, que se representan en la **Figura 6**:

- **Nivel 1:** Correspondió a un análisis observacional en el cual se analizó el parámetro (medición) al momento de la revisión de seguimiento a los 2, 3, 4, 6, 12 y 18 meses de edad.
- **Nivel 2:** Se realizó un análisis transversal comparándose el parámetro del Nivel 1 con los patrones de crecimiento infantil de la OMS<sup>40</sup>, según el sexo y la edad. Para esto se calcularon los *z-scores* de cada indicador de crecimiento, utilizando el software WHO Anthro versión 3.2.2 (World Health Organization, Ginebra, Suiza)<sup>40</sup>. Los indicadores de crecimiento analizados fueron: peso para la edad *z-score* (WAZ), peso para la longitud *z-score* (WLZ), longitud para la edad *z-score* (LAZ), IMC para la edad *z-score* (BAZ) y circunferencia cefálica para la edad *z-score* (HCZ)<sup>129</sup>.
- **Nivel 3:** Fue una evaluación retrospectiva que incluyó el análisis de las diferencias entre los parámetros (*velocidad de crecimiento*) y los indicadores de crecimiento (*catch-up growth*), que se calcularon para tres intervalos de tiempo diferentes: *i)* desde la visita basal [grupos de lactantes alimentados con fórmula (SF o EF)] o desde el nacimiento (lactantes alimentados con BF)

hasta los 6 meses de edad, *ii*) de los 6 a los 12 meses de edad, y *iii*) de los 12 a los 18 meses de edad.

a) *Velocidad de crecimiento (GV)*: Las ganancias de peso (g/día), longitud (cm/día) y HC (cm/día) se calcularon mediante las siguientes ecuaciones:

- *Ganancia de peso* =  
$$\frac{\text{Peso visita actual (g)} - \text{Peso visita previa (g)}}{\text{Edad visita actual (días)} - \text{Edad visita previa (días)}} =$$
$$\frac{\text{Peso ganado (g)}}{\text{Tiempo transcurrido (días)}} = \frac{g}{\text{día}}$$
- *Ganancia de longitud* =  
$$\frac{\text{Longitud visita actual (cm)} - \text{Longitud visita previa (cm)}}{\text{Edad visita actual (días)} - \text{Edad visita previa (días)}} =$$
$$\frac{\text{Longitud ganada (cm)}}{\text{Tiempo transcurrido (días)}} = \frac{cm}{\text{día}}$$
- *Ganancia de HC* =  
$$\frac{\text{HC visita actual (cm)} - \text{HC visita previa (cm)}}{\text{Edad visita actual (días)} - \text{Edad visita previa (días)}} =$$
$$\frac{\text{HC ganada (cm)}}{\text{Tiempo transcurrido (días)}} = \frac{cm}{\text{día}}$$

Una vez obtenidas las ganancias de peso (g/día), longitud (cm/día) y HC (cm/día), se procedió a su comparación utilizando los estándares de velocidad de crecimiento infantil de la OMS<sup>39</sup> estratificados por sexo y presentados como intervalos de 6 meses, que permite identificar la DE en la que se encuentra la ganancia calculada para cada parámetro.

La GV se clasificó como: Lenta (SGV: <-1 DE), Normal (NGV: ≥-1 DE y ≤+1 DE) o Rápida (RGV: >+1 DE), a partir de los puntos de corte (≥+1 DE y ≤-1 DE) de los indicadores de crecimiento que, de acuerdo a la OMS permiten la identificación de problemas de crecimiento<sup>129</sup>.

b) *Catch-up growth*: Se calculó a partir de los indicadores WAZ y WLZ previamente analizados en el Nivel 2. Se determinaron, para los tres

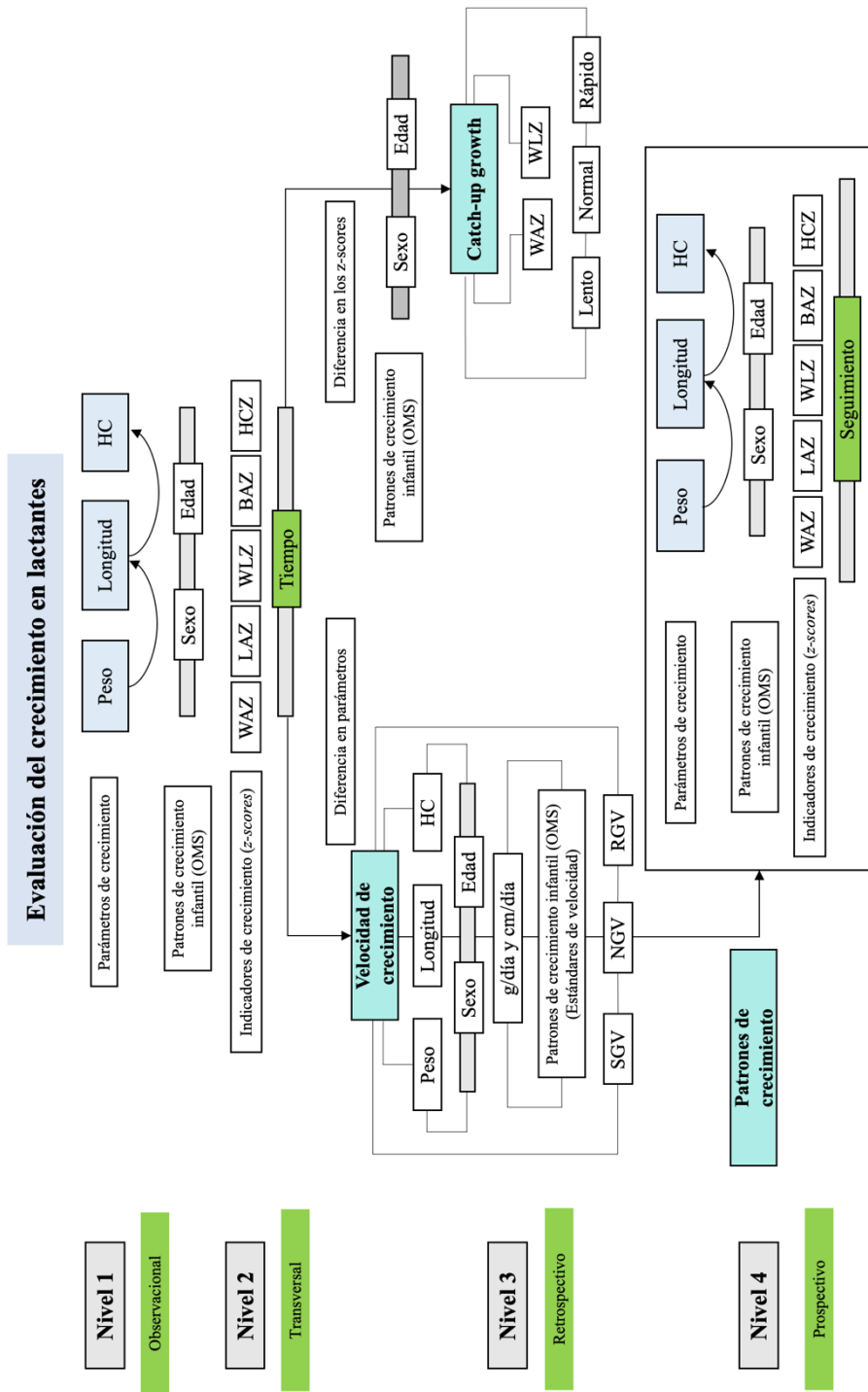
intervalos de tiempo mencionados anteriormente, las diferencias en los *z-scores* por medio de las siguientes ecuaciones:

$$- \text{Catch – up growth WAZ} = \text{WAZ visita actual} - \text{WAZ visita previa}$$

$$- \text{Catch – up growth WLZ} = \text{WLZ visita actual} - \text{WLZ visita previa}$$

Posteriormente, el *catch-up growth* se clasificó según las diferencias en los *z-scores* en las siguientes categorías: Lento ( $<-0.67$ ), Normal ( $\geq-0.67$  y  $\leq+0.67$ ) y Rápido ( $>+0.67$ )<sup>47,49,130</sup>.

- **Nivel 4:** Consistió en un análisis prospectivo del crecimiento del lactante según su clasificación de velocidad de crecimiento del peso hasta los primeros 6 meses de edad (datos obtenidos en el Nivel 3). Se evaluó para analizar la trayectoria de los parámetros (peso, longitud y HC) y los indicadores (WAZ, LAZ, WLZ, HCZ). Este análisis permitió identificar el patrón de crecimiento desarrollado por cada lactante hasta los 18 meses de edad.



**Figura 6. Análisis de la evaluación del crecimiento en lactantes.** HC: Circunferencia cefálica; WAZ: Peso para la edad z-score; WLZ: Peso para la longitud z-score; LAZ: Longitud para la edad z-score; BAZ: IMC para la edad z-score; HCZ: Circunferencia cefálica para la edad z-score; g/día: Gramos ganados por día; cm/día: Centímetros ganados por día; SGV: Velocidad de crecimiento lenta; NGV: Velocidad de crecimiento normal; RGV: Velocidad de crecimiento rápida.

### 2.3. Análisis de la ingesta dietética

Durante las visitas de seguimiento a los 2, 3, 4, 6, 9, 12 y 18 meses de edad, el pediatra recopiló información sobre la alimentación del lactante, incluido el tipo de alimentación antes del estudio, la frecuencia de alimentación en los lactantes alimentados con LM (BF), los volúmenes de ingesta de fórmula infantil (SF o EF) y la introducción de la AC.

Se realizó la evaluación de la ingesta de alimentos y el análisis de los patrones dietéticos. Para evaluar la ingesta de energía y nutrientes, se utilizó el registro dietético con el fin de recopilar los datos cuantitativos sobre todos los alimentos y bebidas consumidas durante el día, los padres aportaron la información de la alimentación del lactante de tres días, incluidos dos días hábiles y un día de fin de semana.

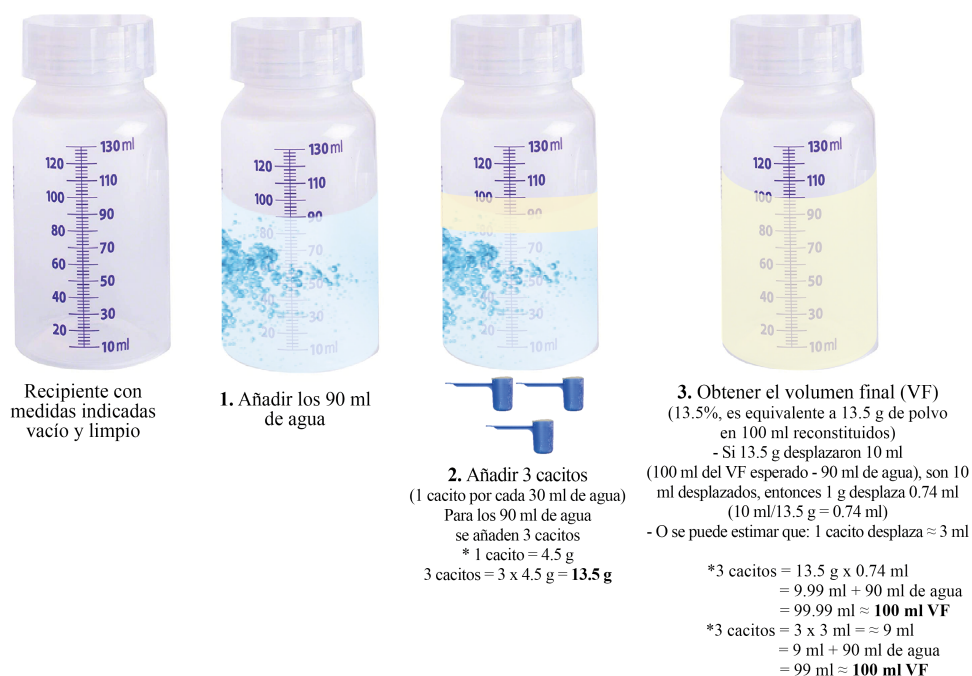
Respecto al registro de la alimentación láctea (Fórmula infantil o LM):

1. *Para los grupos de fórmula infantil (SF y EF)*, el volumen de ingesta diario de fórmula infantil (ml) se registró como la cantidad de agua (ml) y la cantidad de cacitos (medidas) de fórmula infantil en polvo (g) para la reconstitución de la fórmula infantil, anotándose tanto el volumen total ofrecido, como el volumen que no fue consumido por el lactante.

Para el análisis de ingesta se calculó el volumen final de la fórmula infantil reconstituida a partir del desplazamiento generado por la hidratación de la fórmula infantil en polvo de la siguiente manera:

- Primero se agrega el agua y luego se añade el polvo para obtener un volumen final de 100 ml de fórmula infantil reconstituida (3 cacitos por cada 90 ml de agua). Esto es producto del cálculo matemático que se presenta en

la **Figura 7** y a partir de la información reportada en la composición nutricional de las fórmulas infantiles utilizadas en el estudio (**Tabla 4**). Además, se tomó como referencia el método de análisis de ingesta dietética en lactantes alimentados con fórmula infantil propuesto por Luque *et al.*<sup>131</sup> (**Figura 7**).



**Figura 7. Cálculo del volumen final de la fórmula infantil reconstituída.** Para los cálculos presentados, se tomó como referente la concentración peso a volumen (wt:vol 13.5%) de las fórmulas de inicio de la Fórmula infantil estándar (SF) y la Fórmula infantil experimental del estudio (EF). El desplazamiento ≈ de 3 ml por cacito se obtuvo del método de análisis de ingesta dietética en lactantes alimentados con fórmula infantil propuesto por Luque *et al.*<sup>131</sup>. VF: Volumen final.

- En los registros donde se indicó que el lactante no consumió el total del volumen ofrecido se procedió al cálculo respectivo de la cantidad de agua y fórmula infantil en polvo, a partir del método empleado para el cálculo del desplazamiento, indicado anteriormente.

2. Para los lactantes del grupo control de lactancia materna (BF), dadas las limitaciones y aspectos éticos que implican el análisis de la LME y a que debe ofrecerse siempre a demanda, el volumen de ingesta de leche humana (ml) se estimó de acuerdo con la información reportada en el registro dietético

de tres días (tiempo de alimentación, frecuencia, volumen cuando fue posible -en caso de extracción de leche humana-), capacidad gástrica del lactante y estimaciones teóricas<sup>132,133</sup>.

3. *En el caso de los lactantes del grupo de lactancia materna (BF) que en los registros dietéticos indicaron consumo de fórmulas infantiles disponibles en el mercado*, para el análisis de la ingesta se obtuvo la información de los nutrientes de las etiquetas y las fichas nutricionales de estas fórmulas infantiles. Esta alimentación mixta (LM + fórmula infantil) se consideró como parte de la AC para los análisis posteriores.

Para analizar los registros dietéticos, se utilizó el software español DIAL (Alce Ingeniería, Madrid, España)<sup>134</sup>, que permite convertir los datos de consumo de alimentos en aporte de nutrientes (energía, macro- y micronutrientes). La información nutricional de las fórmulas infantiles del estudio COGNIS se incorporaron a la base de datos de alimentos del DIAL (**Tabla 4**). Se analizó la composición de la leche humana (**Tabla 5**), considerándola como leche humana madura, y de acuerdo con lo publicado en la *USDA Food Composition Databases*<sup>135</sup>, y se completó a partir de referencias bibliográficas sobre la composición de la leche humana<sup>66,67,136,137</sup>.

Para aquellos alimentos reportados en los registros dietéticos, pero no disponibles en la base de datos de alimentos del DIAL, se obtuvo la información de las etiquetas nutricionales con el fin de registrar los nutrientes aportados del alimento y añadirlos al software DIAL para su posterior análisis.



**Tabla 5.** Composición nutricional por cada 100 ml de leche humana madura.

| <b>Leche humana madura</b>    |               |
|-------------------------------|---------------|
|                               | <b>100 ml</b> |
| <b>Energía</b> (kcal/kJ)      | 70/291        |
| <b>Proteína</b> (g)           | 1.03          |
| Caseína/suero (%)             | 40/60         |
| <b>Carbohidratos</b> (g)      | 6.89          |
| Lactosa (g)                   | 6.89          |
| <b>Lípidos</b> (g)            | 4.38          |
| AL (mg)                       | 374           |
| ALA (mg)                      | 52            |
| ARA (mg)                      | 26            |
| DHA (mg)                      | 13.14         |
| <b>Minerales</b>              |               |
| Sodio (mg)                    | 17            |
| Potasio (mg)                  | 51            |
| Cloro (mg)                    | 40            |
| Calcio (mg)                   | 32            |
| Fósforo (mg)                  | 14            |
| Magnesio (mg)                 | 3             |
| Hierro (mg)                   | 0.03          |
| Zinc (mg)                     | 0.17          |
| Cobre (µg)                    | 52            |
| Manganeso (µg)                | 26            |
| Iodo (µg)                     | 5.1           |
| Selenio (µg)                  | 1.8           |
| Flúor (µg)                    | 17            |
| <b>Vitaminas</b>              |               |
| Vitamina A (µg/IU)            | 61/212        |
| Vitamina D (µg/IU)            | 0.1/3         |
| Vitamina E (µg/IU)            | 0.08/0        |
| Vitamina K (µg)               | 0.3           |
| Vitamina B <sub>1</sub> (µg)  | 14            |
| Vitamina B <sub>2</sub> (µg)  | 36            |
| Vitamina B <sub>6</sub> (µg)  | 11            |
| Vitamina B <sub>12</sub> (µg) | 0.05          |
| Vitamina C (mg)               | 5             |
| Ácido fólico (µg)             | 5             |
| Ácido pantoténico (mg)        | 0.223         |
| Niacina (mg)                  | 0.177         |
| Biotina (µg)                  | 0.58          |
| Colina (mg)                   | 16            |

AL: Ácido linoleico; ALA: Ácido  $\alpha$ -linolénico; ARA: Ácido araquidónico; DHA: Ácido docosahexaenoico.

### ***2.3.1. Estimación de la Eficacia Energética (EE) de las fórmulas infantiles y leche humana***

Para evaluar el efecto del tipo de alimentación [fórmulas infantiles (SF y EF) y BF] sobre el crecimiento, se estimó la EE de las fórmulas infantiles del estudio (SF y EF) y de la leche humana. La EE se define como el aumento de peso y longitud por día según la ingesta de energía y de macronutrientes (proteínas, carbohidratos y lípidos) diaria obtenida a partir de la fórmula infantil o de la leche humana<sup>23,138</sup>.

En primer lugar, el promedio de ingesta de energía y macronutrientes se obtuvo utilizando los registros dietéticos de tres días a los 6, 12 y 18 meses. Cabe resaltar, que dichos registros dietéticos informaron tanto de los alimentos de la AC, así como de la ingesta de la alimentación láctea (fórmula infantil o leche humana). Una vez analizada la ingesta de nutrientes, se obtuvo el porcentaje de distribución de la alimentación diaria (es decir, el porcentaje de la alimentación que corresponde a la alimentación láctea y cual a la AC). Sin embargo, para describir la EE de las fórmulas infantiles y de la leche humana, se consideró solamente la ingesta diaria de energía y macronutrientes aportados por la alimentación láctea. Para los análisis de la EE en aquellos lactantes del grupo BF con alimentación mixta, solo se consideró la ingesta de energía y macronutrientes aportados por la leche humana.

Se estimó la EE a partir de la alimentación láctea a los 6, 12 y 18 meses, de la siguiente forma:

1. Las ganancias de peso y longitud se analizaron en tres intervalos: *i)* entre la visita de 4 meses y la visita de 6 meses; *ii)* entre la visita de 6 meses y la de 12 meses y *iii)* entre la visita de 12 meses y la de 18 meses.

2. Se calcularon las diferencias en las mediciones de peso y longitud para determinar las ganancias de estos parámetros según el tiempo (días) transcurrido entre las visitas.
3. Se obtuvo el peso y longitud proporcional al porcentaje de la alimentación láctea, para analizar las ganancias de peso y longitud producto de la ingesta diaria de energía y macronutrientes aportados por esta alimentación.

La EE se expresó como: a) ganancia de peso (g/día)/100 kcal de la leche, b) ganancia de peso (g/día)/g de proteínas de la leche, c) ganancia de peso (g/día)/g de carbohidratos de la leche, d) ganancia de peso (g/día)/g de lípidos de la leche; e) ganancia de longitud (mm/día)/100 kcal de la leche; f) ganancia de longitud (mm/día)/g de proteína de la leche; g) ganancia de longitud (mm/día)/g de carbohidratos de la leche y h) ganancia de longitud (mm/día)/g de lípidos de la leche<sup>23,138</sup>.

### ***2.3.2. Alimentación complementaria (AC)***

En las visitas de seguimiento, el pediatra proporcionó a los padres las recomendaciones sobre introducción de la AC, según las directrices de la AEP<sup>53,139</sup>. Se preguntó a los padres sobre la edad de introducción de alimentos en las visitas de los 4, 6, 12 y 18 meses de edad. Se registró la edad (semanas) en la que se ofreció el alimento o grupo de alimentos por primera vez.

Una vez conocida esta información, se categorizó la edad de introducción según la recomendación para identificar si se cumplía la indicación (*adecuada* o *a tiempo*), o si por el contrario la introducción era *temprana* (antes de la edad recomendada), o *tardía* (después de la edad recomendada).

Dado que en las recomendaciones de la AEP informan la edad en meses, para categorizar la edad de introducción de alimentos en semanas se definió como se muestra en la **Tabla 6**.

**Tabla 6.** Conversión edad en meses a semanas para la categorización de la AC.

| Edad en meses | Edad en semanas |
|---------------|-----------------|
| 4 meses       | 17 a 21 semanas |
| 5 meses       | 22 a 25 semanas |
| 6 meses       | 26 a 29 semanas |
| 7 meses       | 30 a 34 semanas |
| 8 meses       | 35 a 38 semanas |
| 9 meses       | 39 a 42 semanas |
| 10 meses      | 43 a 47 semanas |
| 11 meses      | 48 a 51 semanas |
| 12 meses      | 52 a 55 semanas |

### 2.3.3. Índice de calidad de la alimentación complementaria

Después de la evaluación de la ingesta dietética a los 6, 12 y 18 meses de edad, se calculó el índice de adecuación de nutrientes [*Nutrient Adequacy Ratio* (NAR)]<sup>140</sup> a partir de la ingesta media de nutrientes dividida en la ingesta dietética recomendada (RDA) de nutrientes según el grupo de edad, de acuerdo con las recomendaciones del *Institute of Medicine* (IOM) [*Dietary Reference Intakes* (DRI)]<sup>119</sup> (requerimientos de macro- y micronutrientes), de la EFSA<sup>141,142</sup> para los requerimientos de DHA, y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO)<sup>143</sup> para el requerimiento de energía, según corresponda. Los valores de NAR<sup>140</sup> se expresaron como una proporción en un rango de 0.0 a 1.0; no obstante, cuando la ingesta fue superior a las recomendaciones, los valores podrían ser mayores a 1.0. La adecuación de cada nutriente se clasificó a partir de los puntos de corte considerados como ingesta adecuada<sup>144-146</sup>: i) *Deficiente*: NAR <0.90, ingesta inferior al 90% de la ingesta recomendada; ii) *Adecuado*:

NAR  $\geq 0.90$  y  $\leq 1.10$ , ingesta del 90% de la recomendación pero no más del 10% adicional de la recomendación; y *iii) Excesivo*: NAR  $> 1.10$  ingesta superior al 10% adicional de la ingesta recomendada.

Por otra parte, la media del índice de adecuación de nutrientes [*Mean Adequacy Ratio* (MAR)]<sup>140</sup> permite cuantificar de forma general la adecuación nutricional de una población a partir de la dieta de cada individuo, tomando como referencia la ingesta recomendada para un grupo de nutrientes de interés<sup>58,59,147</sup>. La MAR se calculó para tres bloques de nutrientes considerados esenciales en la AC para garantizar un adecuado crecimiento y desarrollo: *i) MAR de ácidos grasos*: ( $\Sigma$ NAR de DHA, AL y ALA, dividido entre 3); *ii) MAR de vitaminas*: ( $\Sigma$ NAR de vitamina A, D, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, ácido fólico y colina, dividido entre 6); y *iii) MAR de minerales*: ( $\Sigma$ NAR de calcio, hierro y zinc, dividido entre 3).

Las distintas MAR se calcularon a partir del promedio del NAR de los nutrientes de interés. Para evitar enmascarar nutrientes con baja ingesta, si la ingesta de los nutrientes excedía la recomendación (NAR  $> 1.0$ ), los valores se truncaron a 1.0. Los valores de la MAR se expresaron en un rango de 0.0 a 1.0, siendo 1.0 (100%) el valor ideal, lo que significa que se cumplen los aportes de las recomendaciones de ingesta de los nutrientes.

#### ***2.3.4. Parámetros e indicadores de crecimiento hasta los 18 meses de edad según edad de introducción de la AC***

Para identificar la influencia de la edad de introducción de la AC categorizada como: *temprana* ( $< 17$  semanas), *a tiempo* ( $\geq 17$  y  $\leq 26$  semanas) o *tardía* ( $> 26$  semanas), se analizaron los parámetros de crecimiento y *z-scores* desde los 4 hasta los 18 meses de edad.

### ***2.3.5. Ganancia de peso y longitud según la ingesta energética total, el porcentaje de alimentación láctea (Fórmulas infantiles o LM) y de AC hasta los 18 meses de edad***

Con el fin de analizar la distribución de energía ingerida a los 6, 12 y 18 meses, se calculó el valor energético total (VET) de la ingesta diaria para diferenciar el aporte de energía de la alimentación láctea (Fórmulas infantiles o LM) y de la AC, así como el VET de los macronutrientes (proteínas, carbohidratos y lípidos) de la ingesta total y de la AC.

Para dar continuidad al análisis del crecimiento hasta los 18 meses de edad, se calculó la ganancia de peso y longitud según el aporte de energía total, así como el porcentaje de energía obtenido de la alimentación láctea (Fórmulas infantiles o LM) y de la AC.

1. Las ganancias de peso y longitud se calcularon en los siguientes intervalos: *i)* entre la visita de 4 meses y la visita de 6 meses; *ii)* entre la visita de 6 meses y la visita de 12 meses y *iii)* entre la visita de 12 meses y la visita de 18 meses.
2. Se calculó la diferencia de peso y longitud entre cada intervalo y esta fue dividida en el tiempo (días) transcurrido entre las visitas, obteniéndose así las ganancias expresadas como g/día para el peso y mm/día para la longitud.
3. Se obtuvo el peso y longitud proporcional al total de la ingesta diaria de energía, y para estimar la ganancia específica para la alimentación láctea (Fórmulas infantiles o LM) y la AC, se calculó de manera proporcional al porcentaje de energía aportado por la alimentación láctea y el porcentaje de la AC, para analizar las ganancias producto de la ingesta diaria de energía diferenciando el aporte respectivo de la dieta.

## 2.4. Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa IBM® SPSS Statistics®, versión 22.0 (SPSS Inc. Chicago, EE. UU.). Se aplicaron los tests de Shapiro-Wilk y/o Kolmogorov-Smirnov, así como, la inspección visual de los histogramas, en todas las variables en los tres grupos de estudio para estudiar la normalidad de las variables. Las variables con distribución normal se presentaron como media y DE o medias marginales estimadas y DE según proceda, mientras que las variables con distribución no normal se presentaron como mediana y rango intercuartil (IQR). Las variables categóricas fueron expresadas como frecuencias y porcentajes [n (%)].

Las diferencias entre los grupos de estudio (SF, EF y BF) se evaluaron mediante análisis de varianza (ANOVA), Welch y la prueba de suma de rangos de Kruskal-Wallis para variables con distribución no normal (prueba no paramétrica) y la prueba *t* de Student para dos grupos. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) o exacta de Fisher para variables categóricas según la variable de respuesta.

Los factores de confusión relevantes se incluyeron en el análisis de covarianza (ANCOVA) y el análisis multivariado ajustado de covarianza (MANCOVA). Se utilizaron comparaciones por pares (*post hoc*) utilizando la corrección por Bonferroni para identificar las diferencias significativas entre grupos. Aquellos valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

Para evaluar los efectos de la alimentación láctea (SF, EF o BF) sobre el crecimiento de los lactantes hasta los 18 meses, se realizó una prueba de

interacción entre la velocidad de crecimiento del peso hasta los 6 meses y los grupos de estudio (SF, EF y BF).

Con el fin de identificar la influencia de la edad de introducción de la AC sobre el crecimiento hasta los 18 meses de edad, se realizó un modelo de regresión lineal (método introducir) en el que se incluyó además de la edad de introducción de la AC otras posibles variables confusoras.

Para garantizar la potencia estadística de los análisis, se calculó la potencia estadística *post hoc* utilizando las tablas de "Post Hoc Power: Tables and Commentary"<sup>148</sup>.



| Material y Métodos

## **RESULTADOS**

---

| Resultados

## Resultados

---

*Estudio 1. Efecto del tipo de alimentación láctea recibida durante los primeros meses de vida sobre el patrón de crecimiento hasta los 18 meses de edad.*

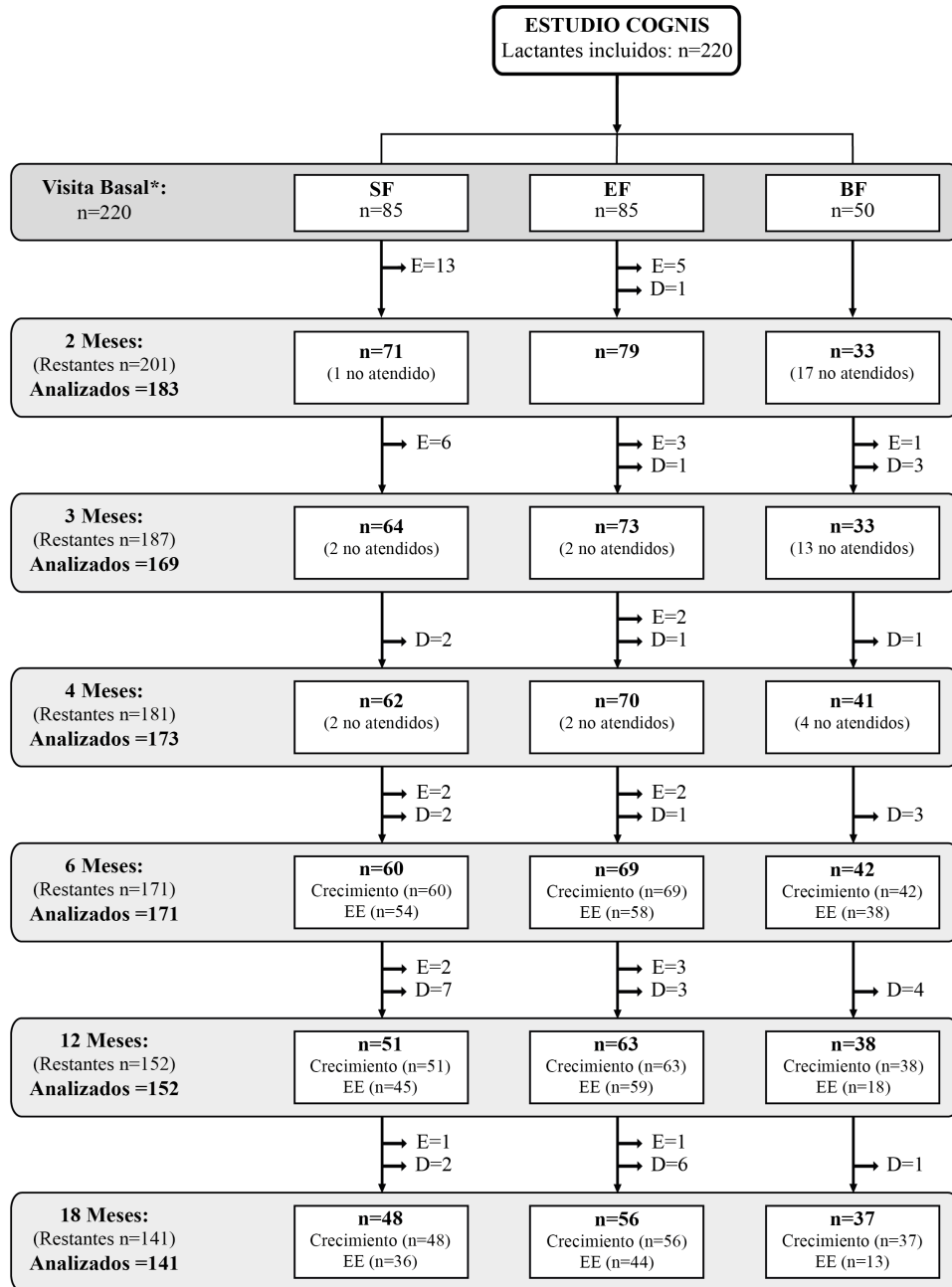
### - Población de estudio

Este estudio incluyó a 171 lactantes a los 6 meses (SF =60; EF =69; BF =42); 152 lactantes a los 12 meses (SF =51; EF =63; BF =38) y 141 lactantes a los 18 meses (SF =48; EF =56; BF =37), (**Figura 8**).

### - Características de los padres y recién nacidos

Las características iniciales de los padres y lactantes se muestran en la **Tabla 7**. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio con respecto a la edad, la talla y el IQ de las madres. Las madres del grupo BF tenían una edad superior y con una talla mayor que las madres del grupo EF ( $p=0.028$  y  $p=0.005$ , respectivamente). Además, las madres del grupo BF mostraron un IQ más alto en comparación con las madres de aquellos lactantes alimentados con fórmula (SF y EF) ( $p<0.001$ ). Estas variables se incluyeron como factores de confusión en los análisis estadísticos de los patrones de crecimiento posteriores.

En cuanto a las características de los recién nacidos, no se encontraron diferencias entre los grupos de estudio en los parámetros antropométricos al nacer, como el peso, longitud y HC, así como en WAZ, WLZ, LAZ, BAZ y HCZ. Los días de LM fueron significativamente diferentes entre los grupos de fórmulas infantiles (SF y EF) y el grupo BF ( $p<0.001$ ) debido al propio diseño del estudio COGNIS.



**Figura 8. Tasas de abandono y exclusiones entre la visita basal y los 18 meses de edad.** Los lactantes que no asistieron a las visitas de seguimiento, pero que permanecieron en el estudio COGNIS para visitas posteriores, se describen como "no atendidos". SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna; EE: Eficacia energética. D: Abandonos y E: Exclusiones, como se informó anteriormente en la **Figura 5**. \* Los lactantes de los grupos SF y EF se asignaron aleatoriamente entre 0 y 2 meses de edad, y los lactantes del grupo BF se incluyeron hasta los 6 meses de edad.

**Tabla 7.** Características basales de padres e hijos por grupo de estudio.

|  | SF                        | EF                       | BF                         | p                |
|--|---------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------|
| <b>Características de las madres y padres</b>    |                           |                          |                            |                  |
| Edad Materna (años)                              | 30.51±6.74 <sup>ab</sup>  | 30.10±5.99 <sup>a</sup>  | 32.94±5.38 <sup>b</sup>    | <b>0.028</b>     |
| IMC preconcepcional materno (kg/m <sup>2</sup> ) | 24.18 (21.75-27.61)       | 23.68 (21.14-27.30)      | 23.90 (21.80-26.16)        | 0.842            |
| Talla Materna (m)                                | 1.61±0.06 <sup>ab</sup>   | 1.60±0.06 <sup>a</sup>   | 1.63±0.06 <sup>b</sup>     | <b>0.005</b>     |
| IQ Materno (puntos)                              | 101.29±15.51 <sup>a</sup> | 97.47±16.02 <sup>a</sup> | 108.90±14.22 <sup>b</sup>  | <b>&lt;0.001</b> |
| Tabaco durante el embarazo                       | 13 (18.84)                | 10 (12.99)               | 2 (4.65)                   | 0.098            |
| Peso ganado durante la gestación (kg)            | 7 (3.5-10)                | 6 (3-9.50)               | 6 (4-9)                    | 0.781            |
| Tipo de parto                                    |                           |                          |                            |                  |
|  | Vaginal                   | 60 (70.59)               | 37 (74.00)                 | 0.899            |
|  | Cesárea                   | 23 (27.06)               | 13 (26.00)                 |                  |
| Hermanos (≥ 1)                                   | 52 (61.20)                | 43 (50.60)               | 22 (44.00)                 | 0.128            |
| Edad Paterna (años)                              | 32.68±6.89                | 33.31±7.03               | 35.07±5.01                 | 0.134            |
| IMC Paterno (kg/m <sup>2</sup> )                 | 27.65 (24.55-30.48)       | 26.95 (24.75-29.63)      | 27.25 (24.60-29.63)        | 0.950            |
| Talla Paterna (m)                                | 1.74±0.06                 | 1.73±0.06                | 1.75±0.07                  | 0.436            |
| IQ Paterno (puntos)                              | 108 (96-117)              | 102 (92-111)             | 108 (99-117)               | 0.062            |
| Lugar de residencia                              |                           |                          |                            |                  |
|  | Urbana                    | 28 (32.94)               | 15 (30.00)                 | 0.148            |
|  | Rural                     | 47 (55.29)               | 57 (67.06)                 |                  |
| <b>Características de los recién nacidos</b>     |                           |                          |                            |                  |
| Edad gestacional (semanas)                       | 40 (38-40)                | 40 (39-40)               | 39.50 (38-40.25)           | 0.925            |
| Sexo   |                           |                          |                            |                  |
|  | Niño                      | 51 (60.00)               | 21 (42.00)                 | 0.105            |
|  | Niña                      | 36 (42.35)               | 29 (58.00)                 |                  |
| Peso al nacer (g)                                | 3266.25±459.08            | 3347.76±486.41           | 3321.20±431.73             | 0.513            |
| Longitud al nacer (cm)                           | 50 (49-52)                | 51 (49-52)               | 51 (49-51.25)              | 0.431            |
| HC al nacer (cm)                                 | 35 (34-35.5)              | 34.25 (34-35)            | 35 (33.25-35)              | 0.481            |
| WAZ al nacer (z-score)                           | -0.11±0.98                | 0.11±0.95                | 0.05±0.88                  | 0.320            |
| WLZ al nacer (z-score)                           | -0.67±1.06                | -0.66±1.02               | -0.62±1.08                 | 0.972            |
| LAZ al nacer (z-score)                           | 0.46 (-0.08-1.12)         | 0.92 (0.06-1.53)         | 0.59 (-0.08-1.02)          | 0.247            |
| BAZ al nacer (z-score)                           | -0.48±1.00                | -0.36±1.00               | -0.41±1.00                 | 0.667            |
| HCZ al nacer (z-score)                           | 0.38±1.05                 | 0.21±0.93                | 0.25±0.99                  | 0.581            |
| Lactancia materna (días)                         | 8 (0-21) <sup>a</sup>     | 7 (1-25) <sup>a</sup>    | 410 (270-540) <sup>b</sup> | <b>&lt;0.001</b> |

Datos presentados como media±DE para datos con distribución normal; Datos presentados como mediana (IQR) para datos con distribución no normal; Datos presentados como n (%) para variables categóricas. Los valores de p para las diferencias generales entre los grupos COGNIS se obtuvieron con ANOVA para variables de distribución normal, prueba de suma de rangos de Kruskal-Wallis para variables continuas no normales y prueba de  $\chi^2$  para variables categóricas. Los valores que no comparten el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en la prueba post hoc de Bonferroni. Negrita: p < 0.05. SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna; IMC: Índice de masa corporal; IQ: Coeficiente intelectual; HC: Circunferencia cefálica; WAZ: Peso para la edad z-score; WLZ: Peso para la longitud z-score; LAZ: Longitud para la edad z-score; BAZ: IMC para la edad z-score; HCZ: Circunferencia cefálica para la edad z-score.

## - Efectos del tipo de alimentación sobre las características antropométricas y el crecimiento (ganancia diaria) en los lactantes durante sus primeros 18 meses de edad

Los resultados relacionados con los parámetros e indicadores antropométricos de los lactantes se muestran en la **Tabla 8**. La HC a los 4 y 6 meses fue mayor en los grupos alimentados con fórmula en comparación con los lactantes BF ( $p_{adj}=0.013$ ;  $p_{adj}=0.004$ , respectivamente) en el modelo

ajustado por los factores de confusión (*edad, talla e IQ maternos*). El HCZ también fue significativamente más alto a los 4 y 6 meses en los lactantes alimentados con fórmula en comparación con los del grupo BF ( $p_{adj}=0.018$ ;  $p_{adj}=0.008$ , respectivamente). Además, la longitud a los 12 meses de edad fue mayor en el grupo SF que en el grupo BF ( $p_{adj}=0.041$ ). No se encontraron diferencias significativas en WAZ, WLZ, LAZ y BAZ entre los grupos COGNIS a las edades analizadas.

Con respecto a la velocidad de crecimiento (GV) analizada a lo largo de los tres intervalos: *i)* hasta 6 meses, *ii)* entre 6 y 12 meses y *iii)* entre 12 y 18 meses, los lactantes de los grupos alimentados con fórmula (SF o EF) tuvieron una ganancia de longitud significativamente mayor (cm/día) ( $p_{adj}=0.015$ ), y una menor ganancia de HC (cm/día) ( $p_{adj}=0.001$ ), en comparación con los lactantes BF a los 6 meses de edad. Entre los 6 y los 12 meses de edad, el grupo SF presentó una ganancia de HC significativamente menor en comparación con los lactantes BF y EF ( $p_{adj}=0.019$ ) (**Tabla 9**).

**Tabla 8.** Efecto del tipo de alimentación sobre los parámetros e indicadores antropométricos en lactantes durante los primeros 18 meses de edad.

|                          | 2 meses | <i>P<sub>adi</sub></i> | <i>P</i> | 3 meses    | <i>P<sub>adi</sub></i> | <i>P</i>                | 4 meses | <i>P<sub>adi</sub></i>  | <i>P</i> | 6 meses                 | <i>P<sub>adi</sub></i>  | <i>P</i>     | 12 meses     | <i>P<sub>adi</sub></i>   | <i>P</i> | 18 meses     | <i>P<sub>adi</sub></i> | <i>P</i>   |       |
|--------------------------|---------|------------------------|----------|------------|------------------------|-------------------------|---------|-------------------------|----------|-------------------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------------------|----------|--------------|------------------------|------------|-------|
| Peso (kg)                | SF      | 5.19±0.65              |          | 6.02±0.75  |                        | 6.74±0.84               |         | 7.89±0.93               |          | 9.94±1.16               |                         | 11.22±1.21   |              | 11.22±1.21               |          | 11.22±1.21   |                        | 11.22±1.21 |       |
|                          | EF      | 5.19±0.67              | 0.894    | 0.814      | 6.00±0.76              | 0.966                   | 0.936   | 6.76±0.86               | 0.851    | 0.255                   | 7.77±0.95               | 0.092        | 0.078        | 9.80±1.20                | 0.230    | 0.271        | 11.26±1.22             | 0.459      | 0.566 |
|                          | BF      | 5.27±0.68              |          |            | 6.06±0.78              |                         |         | 6.47±0.80               |          |                         | 7.45±0.97               |              |              | 9.53±1.25                |          |              | 10.98±1.25             |            |       |
| Longitud (cm)            | SF      | 56.54±2.19             |          | 59.62±2.29 |                        | 62.45±2.28              |         | 66.43±2.27              |          | 75.12±2.64 <sup>a</sup> |                         | 81.24±2.99   |              | 81.24±2.99               |          | 81.24±2.99   |                        | 81.24±2.99 |       |
|                          | EF      | 56.47±2.22             | 0.819    | 0.886      | 59.62±2.31             | 0.873                   | 0.897   | 62.08±2.34              | 0.297    | 0.564                   | 66.12±2.33              | 0.078        | 0.064        | 74.48±2.75 <sup>ab</sup> | 0.069    | <b>0.041</b> | 81.52±3.02             | 0.252      | 0.454 |
|                          | BF      | 56.31±2.27             |          |            | 59.84±2.37             |                         |         | 62.04±2.17              |          |                         | 65.31±2.38              |              |              | 73.63±2.81 <sup>b</sup>  |          |              | 80.69±3.08             |            |       |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | SF      | 16.20±1.44             |          | 16.91±1.55 |                        | 17.25±1.58              |         | 17.86±1.60              |          | 17.61±1.54              |                         | 17.00±1.24   |              | 17.00±1.24               |          | 17.00±1.24   |                        | 17.00±1.24 |       |
|                          | EF      | 16.22±1.47             | 0.507    | 0.445      | 16.83±1.57             | 0.989                   | 0.958   | 17.49±1.62              | 0.123    | 0.133                   | 17.73±1.64              | 0.457        | 0.409        | 17.62±1.60               | 0.985    | 0.973        | 16.88±1.25             | 0.860      | 0.815 |
|                          | BF      | 16.58±1.49             |          |            | 16.87±1.61             |                         |         | 16.79±1.50              |          |                         | 17.42±1.67              |              |              | 17.54±1.63               |          |              | 16.83±1.28             |            |       |
| HC (cm)                  | SF      | 39.28±1.25             |          | 40.57±1.28 |                        | 41.75±1.30 <sup>a</sup> |         | 43.65±1.28 <sup>a</sup> |          | 46.39±1.42              |                         | 47.52±1.42   |              | 47.52±1.42               |          | 47.52±1.42   |                        | 47.52±1.42 |       |
|                          | EF      | 39.22±1.25             | 0.114    | 0.107      | 40.62±1.30             | 0.178                   | 0.123   | 41.79±1.34 <sup>a</sup> | 0.330    | <b>0.013</b>            | 43.62±1.31 <sup>a</sup> | <b>0.005</b> | <b>0.004</b> | 46.37±1.48               | 0.325    | 0.514        | 47.83±1.44             | 0.324      | 0.423 |
|                          | BF      | 38.72±1.28             |          |            | 40.06±1.33             |                         |         | 40.99±1.24 <sup>b</sup> |          |                         | 42.82±1.34 <sup>b</sup> |              |              | 46.05±1.51               |          |              | 47.49±1.47             |            |       |
| WAZ                      | SF      | -0.43±0.87             |          | -0.30±0.91 |                        | -0.15±0.95              |         | 0.15±0.96               |          | 0.44±1.01               |                         | 0.38±0.91    |              | 0.38±0.91                |          | 0.38±0.91    |                        | 0.38±0.91  |       |
|                          | EF      | -0.38±0.89             | 0.589    | 0.718      | -0.36±0.92             | 0.640                   | 0.754   | -0.13±0.97              | 0.719    | 0.582                   | 0.03±0.98               | 0.358        | 0.180        | 0.28±1.02                | 0.405    | 0.440        | 0.34±0.92              | 0.839      | 0.756 |
|                          | BF      | -0.28±0.90             |          |            | -0.21±0.94             |                         |         | -0.32±0.86              |          |                         | -0.22±1.00              |              |              | 0.17±1.04                |          |              | 0.23±0.94              |            |       |
| WLZ                      | SF      | 0.43±1.05              |          | 0.34±1.04  |                        | 0.26±1.02               |         | 0.26±1.02               |          | 0.52±1.01               |                         | 0.65±0.87    |              | 0.65±0.87                |          | 0.65±0.87    |                        | 0.65±0.87  |       |
|                          | EF      | 0.46±1.07              | 0.393    | 0.354      | 0.26±1.05              | 0.926                   | 0.916   | 0.44±1.04               | 0.132    | 0.160                   | 0.42±1.04               | 0.625        | 0.544        | 0.57±1.06                | 0.903    | 0.945        | 0.59±0.88              | 0.948      | 0.900 |
|                          | BF      | 0.75±1.09              |          |            | 0.32±1.08              |                         |         | 0.03±0.92               |          |                         | 0.28±1.06               |              |              | 0.58±1.07                |          |              | 0.56±0.90              |            |       |
| LAZ                      | SF      | -0.79±0.99             |          | -0.66±0.95 |                        | -0.44±0.95              |         | -0.28±0.93              |          | -0.06±1.04              |                         | -0.22±1.00   |              | -0.22±1.00               |          | -0.22±1.00   |                        | -0.22±1.00 |       |
|                          | EF      | -0.74±1.00             | 0.896    | 0.821      | -0.68±0.97             | 0.536                   | 0.736   | -0.60±0.96              | 0.512    | 0.575                   | -0.36±0.96              | 0.452        | 0.225        | -0.30±1.06               | 0.125    | 0.083        | -0.20±1.00             | 0.574      | 0.642 |
|                          | BF      | -0.87±1.02             |          |            | -0.52±0.99             |                         |         | -0.43±0.85              |          |                         | -0.61±0.97              |              |              | -0.57±1.07               |          |              | -0.40±1.03             |            |       |
| BAZ                      | SF      | 0.01±0.95              |          | 0.11±1.01  |                        | 0.14±1.02               |         | 0.42±1.03               |          | 0.65±1.04               |                         | 0.72±0.85    |              | 0.72±0.85                |          | 0.72±0.85    |                        | 0.72±0.85  |       |
|                          | EF      | 0.05±0.96              | 0.338    | 0.373      | 0.04±1.02              | 0.916                   | 0.903   | 0.29±1.03               | 0.170    | 0.181                   | 0.32±1.05               | 0.620        | 0.526        | 0.62±1.06                | 0.885    | 0.967        | 0.65±0.86              | 0.900      | 0.921 |
|                          | BF      | 0.29±0.98              |          |            | 0.12±1.05              |                         |         | -0.10±0.92              |          |                         | 0.18±1.08               |              |              | 0.68±1.08                |          |              | 0.66±0.88              |            |       |
| HCZ                      | SF      | 0.34±0.87              |          | 0.30±0.87  |                        | 0.36±0.87 <sup>a</sup>  |         | 0.57±0.84 <sup>a</sup>  |          | 0.57±0.84 <sup>a</sup>  |                         | 0.44±0.90    |              | 0.44±0.90                |          | 0.44±0.90    |                        | 0.44±0.90  |       |
|                          | EF      | 0.34±0.87              | 0.163    | 0.054      | 0.32±0.87              | 0.332                   | 0.091   | 0.41±0.88 <sup>a</sup>  | 0.107    | <b>0.018</b>            | 0.58±0.86 <sup>a</sup>  | <b>0.044</b> | <b>0.008</b> | 0.62±0.94                | 0.621    | 0.420        | 0.64±0.91              | 0.469      | 0.512 |
|                          | BF      | -0.08±0.89             |          |            | -0.07±0.89             |                         |         | -0.08±0.78 <sup>b</sup> |          |                         | 0.07±0.88 <sup>b</sup>  |              |              | 0.36±0.96                |          |              | 0.49±0.92              |            |       |

Datos presentados como medias marginales estimadas±DE. El valor *p* se obtuvo de ANOVA; *p<sub>adi</sub>* se obtuvo de ANCOVA para las diferencias de grupo utilizando un modelo lineal general univariado, incluyendo los efectos de los siguientes factores de confusión: edad, altura y IQ (coeficiente intelectual) materno. Los valores que no comparten el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en la prueba post hoc de Bonferroni. Negrita: *p* < 0.05. SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna; IMC: Índice de masa corporal; HC: Circunferencia cefálica; WAZ: Peso para la edad z-score; WLZ: Peso para la longitud z-score; LAZ: Longitud para la edad z-score; BAZ: IMC para la edad z-score; HCZ: Circunferencia cefálica para la edad z-score.



**Tabla 9.** Ganancia diaria de crecimiento en los lactantes del estudio COGNIS.

|                            |    | Hasta los 6 meses*     |                        | 6 – 12 meses            |                        | 12 – 18 meses |                        |          |                        |
|----------------------------|----|------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|---------------|------------------------|----------|------------------------|
|                            |    | <i>P</i>               | <i>P<sub>adj</sub></i> | <i>P</i>                | <i>P<sub>adj</sub></i> | <i>P</i>      | <i>P<sub>adj</sub></i> | <i>P</i> | <i>P<sub>adj</sub></i> |
| Ganancia peso (g/día)      | SF | 24.17±4.72             |                        | 11.29±2.95              |                        | 7.26±2.49     |                        |          |                        |
|                            | EF | 24.23±4.81             | 0.184                  | 11.27±3.02              | 0.999                  | 7.34±2.51     | 1.000                  | 0.882    | 0.986                  |
|                            | BF | 22.20±4.91             |                        | 11.28±3.06              |                        | 7.29±2.56     |                        |          |                        |
| Ganancia longitud (cm/día) | SF | 0.09±0.02 <sup>a</sup> |                        | 0.05±0.01               |                        | 0.03±0.01     |                        |          |                        |
|                            | EF | 0.09±0.02 <sup>a</sup> | <b>0.008</b>           | 0.05±0.01               | 0.137                  | 0.04±0.01     | 0.136                  | 0.062    | 0.069                  |
|                            | BF | 0.08±0.01 <sup>b</sup> |                        | 0.05±0.01               |                        | 0.04±0.01     |                        |          |                        |
| Ganancia HC (cm/día)       | SF | 0.04±0.01 <sup>a</sup> |                        | 0.02±0.00 <sup>a</sup>  |                        | 0.01±0.00     |                        |          |                        |
|                            | EF | 0.04±0.01 <sup>a</sup> | <b>&lt;0.001</b>       | 0.02±0.00 <sup>ab</sup> | <b>0.023</b>           | 0.01±0.00     | <b>0.019</b>           | 0.080    | 0.139                  |
|                            | BF | 0.05±0.01 <sup>b</sup> |                        | 0.02±0.00 <sup>b</sup>  |                        | 0.01±0.00     |                        |          |                        |

Datos presentados como medias marginales estimadas±DE. El valor *p* se obtuvo de ANOVA; *p<sub>adj</sub>* se obtuvo de ANCOVA para las diferencias de grupo utilizando un modelo lineal general univariado, incluyendo los efectos de los siguientes factores de confusión: edad, altura y IQ (coeficiente intelectual) materno. Los valores que no comparten el mismo sufixo (ab) fueron significativamente diferentes en la prueba post hoc de Bonferroni. Negrita: *p* <0.05. SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna; IMC: Índice de masa corporal; HC: Circunferencia cefálica. \* Calculado a partir de la visita inicial (grupo de lactantes alimentados con fórmula) o desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad (lactantes alimentados con BF). Los datos se analizaron utilizando los estándares de velocidad de crecimiento de la OMS y se presentaron como incrementos de 6 meses desde el nacimiento hasta los 18 meses y estratificados por sexo<sup>39</sup>.

- **Velocidad de crecimiento y *catch-up* durante los primeros 18 meses de edad.**

Una vez analizada la velocidad de crecimiento, se procedió a categorizarla y se observó que a los 6 meses el grupo SF mostró una menor proporción de lactantes con velocidad de crecimiento de longitud lenta en comparación con los lactantes BF ( $p=0.028$ ). Los lactantes alimentados con fórmula infantil (SF y EF) se clasificaron en mayor proporción con velocidad de crecimiento lenta y menor velocidad de crecimiento rápida de la HC en comparación con los lactantes con BF ( $p<0.001$ ) (**Tabla 10**).

Al analizar el *catch-up* del WAZ hasta los 6 meses de edad, los grupos alimentados con fórmula (SF o EF) presentaron un menor porcentaje de lactantes con crecimiento lento y un porcentaje más alto de *catch-up* rápido en comparación con el grupo BF ( $p<0.001$ ). En cuanto al *catch-up* del WLZ hasta los 6 meses de edad, los grupos EF y BF se caracterizaron por una mayor proporción de lactantes con un *catch-up* normal en comparación con el grupo SF, aunque no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa. Por otro lado, el grupo SF mostró un menor porcentaje de lactantes clasificados como *catch-up* lento ( $p=0.046$ ). No se observaron diferencias significativas entre grupos COGNIS ni en la velocidad de crecimiento ni en los parámetros de *catch-up* en los intervalos de 6-12 meses y 12-18 meses de edad (**Tabla 10**).

**Tabla 10.** Velocidad de crecimiento y catch-up en lactantes durante los primeros 18 meses de edad por grupos COGNIS.

|                                       | Hasta 6 meses <sup>a</sup> |                          |                        |                  |           |           | 6 – 12 meses |       |           |           |            |       | 12 – 18 meses |           |            |       |  |  |
|---------------------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------------|------------------|-----------|-----------|--------------|-------|-----------|-----------|------------|-------|---------------|-----------|------------|-------|--|--|
|                                       | SF                         | EF                       | BF                     | p                | SF        | EF        | BF           | p     | SF        | EF        | BF         | p     | SF            | EF        | BF         | p     |  |  |
| <b>Velocidad crecimiento peso</b>     |                            |                          |                        |                  |           |           |              |       |           |           |            |       |               |           |            |       |  |  |
| Lenta                                 | 4(6.67)                    | 10(14.49)                | 3(7.50)                |                  | 0(0.00)   | 2(3.17)   | 0(0.00)      |       | 7(14.58)  | 3(5.36)   | 3(8.11)    |       | 7(14.58)      | 3(5.36)   | 3(8.11)    |       |  |  |
| Normal                                | 37(61.66)                  | 35(50.73)                | 24(60.00)              | 0.530            | 27(52.94) | 30(47.62) | 20(52.63)    | 0.786 | 28(58.34) | 42(75.00) | 25(67.57)  | 0.386 | 28(58.34)     | 42(75.00) | 25(67.57)  | 0.386 |  |  |
| Rápida                                | 19(31.67)                  | 24(34.78)                | 13(32.50)              |                  | 24(47.06) | 31(49.21) | 18(47.37)    |       | 13(27.08) | 11(19.64) | 9(24.32)   |       | 13(27.08)     | 11(19.64) | 9(24.32)   |       |  |  |
| <b>Velocidad crecimiento longitud</b> |                            |                          |                        |                  |           |           |              |       |           |           |            |       |               |           |            |       |  |  |
| Lenta                                 | 8(13.33) <sup>a</sup>      | 14(20.29) <sup>a,b</sup> | 15(37.50) <sup>b</sup> |                  | 3(5.88)   | 3(4.76)   | 2(5.36)      |       | 8(16.67)  | 4(7.14)   | 7(18.92)   |       | 8(16.67)      | 4(7.14)   | 7(18.92)   |       |  |  |
| Normal                                | 37(61.67)                  | 36(52.17)                | 21(52.50)              | <b>0.028</b>     | 17(33.33) | 31(49.21) | 23(60.53)    | 0.119 | 30(62.50) | 29(51.79) | 19(51.35)  | 0.139 | 30(62.50)     | 29(51.79) | 19(51.35)  | 0.139 |  |  |
| Rápida                                | 15(25.00)                  | 19(27.54)                | 4(10.00)               |                  | 31(60.78) | 29(46.03) | 13(34.21)    |       | 10(20.83) | 23(41.07) | 11(29.73)  |       | 10(20.83)     | 23(41.07) | 11(29.73)  |       |  |  |
| <b>Velocidad crecimiento HC</b>       |                            |                          |                        |                  |           |           |              |       |           |           |            |       |               |           |            |       |  |  |
| Lenta                                 | 23(38.33) <sup>a</sup>     | 21(30.44) <sup>a</sup>   | 2(6.25) <sup>b</sup>   |                  | 4(7.85)   | 7(11.12)  | 2(5.27)      |       | 10(20.83) | 7(12.50)  | 5(13.51)   |       | 10(20.83)     | 7(12.50)  | 5(13.51)   |       |  |  |
| Normal                                | 32(53.34)                  | 40(57.97)                | 16(50.00)              | <b>&lt;0.001</b> | 31(60.78) | 28(44.44) | 14(36.84)    | 0.115 | 31(64.59) | 29(51.79) | 20(54.05)  | 0.153 | 31(64.59)     | 29(51.79) | 20(54.05)  | 0.153 |  |  |
| Rápida                                | 5(8.33) <sup>a</sup>       | 8(11.59) <sup>a</sup>    | 14(43.75) <sup>b</sup> |                  | 16(31.37) | 28(44.44) | 22(57.89)    |       | 7(14.58)  | 20(35.71) | 12(32.44)  |       | 7(14.58)      | 20(35.71) | 12(32.44)  |       |  |  |
| <b>Catch-up WAZ</b>                   |                            |                          |                        |                  |           |           |              |       |           |           |            |       |               |           |            |       |  |  |
| Lento                                 | 3(5.00) <sup>a</sup>       | 8(11.59) <sup>a</sup>    | 13(32.50) <sup>b</sup> |                  | 1(1.96)   | 1(1.59)   | 0(0.00)      |       | 3(6.25)   | 2(3.57)   | 0(0.00)    |       | 3(6.25)       | 2(3.57)   | 0(0.00)    |       |  |  |
| Normal                                | 34(56.67)                  | 32(46.38)                | 24(60.00)              | <b>&lt;0.001</b> | 39(76.47) | 48(76.19) | 26(68.42)    | 0.772 | 44(91.67) | 51(91.07) | 37(100.00) | 0.389 | 44(91.67)     | 51(91.07) | 37(100.00) | 0.389 |  |  |
| Rápido                                | 23(38.33) <sup>a</sup>     | 29(42.03) <sup>a</sup>   | 3(7.50) <sup>b</sup>   |                  | 11(21.57) | 14(22.22) | 12(31.58)    |       | 1(2.08)   | 3(5.36)   | 0(0.00)    |       | 1(2.08)       | 3(5.36)   | 0(0.00)    |       |  |  |
| <b>Catch-up WLZ</b>                   |                            |                          |                        |                  |           |           |              |       |           |           |            |       |               |           |            |       |  |  |
| Lento                                 | 11(18.33) <sup>a</sup>     | 15(21.74) <sup>a,b</sup> | 16(41.02) <sup>b</sup> |                  | 7(13.73)  | 8(12.70)  | 3(7.89)      |       | 7(14.58)  | 7(12.50)  | 4(10.81)   |       | 7(14.58)      | 7(12.50)  | 4(10.81)   |       |  |  |
| Normal                                | 32(53.34)                  | 34(49.28)                | 19(48.72)              | <b>0.046</b>     | 38(74.51) | 39(61.90) | 23(60.53)    | 0.211 | 38(79.17) | 43(76.79) | 32(86.49)  | 0.672 | 38(79.17)     | 43(76.79) | 32(86.49)  | 0.672 |  |  |
| Rápido                                | 17(28.33)                  | 20(28.98)                | 4(10.26)               |                  | 6(11.76)  | 16(25.40) | 12(31.58)    |       | 3(6.25)   | 6(10.71)  | 1(2.70)    |       | 3(6.25)       | 6(10.71)  | 1(2.70)    |       |  |  |

Datos se presentan como n (%). Prueba de  $\chi^2$  para variables categóricas. Los valores p son comparaciones entre los grupos COGNIS. Los valores que no comparten el mismo sufijo (ab) son significativamente diferentes en la prueba post hoc de Bonferroni. Negrita: p < 0.05. La velocidad de crecimiento se clasificó como: Lenta: < -1 DE, Normal:  $\geq -1$  DE y  $\leq +1$  DE o Rápida: > +1 DE; Crecimiento de recuperación clasificado de la siguiente manera: Lento: < -0.67, Normal:  $\geq -0.67$  y  $\leq +0.67$  y Rápido: > +0.67 (consulte la sección Métodos para obtener más detalles). \* Calculado a partir de la visita inicial (grupo de lactantes alimentados con fórmula) o desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad (grupo de BF). SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna; HC: Circunferencia cefálica; WAZ: Peso para la edad z-score; WLZ: Peso para la longitud z-score.

- **Patrones de crecimiento en los lactantes COGNIS hasta los 18 meses.**

Con respecto a la interacción entre la velocidad de crecimiento del peso hasta los 6 meses y los grupos de estudio (SF, EF y BF), no se detectaron resultados estadísticamente significativos en la prueba de interacción (valores de  $p > 0.05$ ) (**Tabla 11**). Estos resultados significan que no hay efecto del grupo de estudio en aquellos parámetros e indicadores de crecimiento evaluados. Lo mismo ocurre con la interacción entre la velocidad de crecimiento del peso a los 6 meses y el grupo de estudio.

Solo se identificó un factor que tiene efecto sobre el crecimiento hasta los 18 meses y es la velocidad de crecimiento del peso hasta los 6 meses de edad ( $p < 0.05$ ), lo que indicaría que este factor podría influir en la trayectoria del crecimiento posterior, mientras que el grupo de alimentación no lo hace. No obstante, debido al diseño del estudio COGNIS, los resultados se presentan según el grupo de estudio.

**Tabla 11.** Interacción entre la velocidad de crecimiento del peso hasta los 6 meses y los grupos de estudio.

| Variables         | Grupo estudio<br>(Efecto grupo) | Velocidad de crecimiento<br>del peso hasta los 6 meses de vida<br>(Efecto velocidad de crecimiento del peso) | Interacción entre la<br>velocidad de crecimiento del<br>peso y el grupo de estudio |
|-------------------|---------------------------------|--|--|
|                   | <i>p</i>                        | <i>p</i>   | <i>p</i>   |
| Peso 6 meses      | 0.534                           | <b>0.000</b>   | 0.137  |
| Longitud 6 meses  | 0.910                           | <b>0.000</b>   | 0.283  |
| HC 6 meses        | 0.264                           | <b>0.005</b>   | 0.206  |
| WAZ 6 meses       | 0.832                           | <b>0.000</b>   | 0.432  |
| WLZ 6 meses       | 0.426                           | <b>0.000</b>   | 0.712  |
| LAZ 6 meses       | 0.684                           | <b>0.000</b>   | 0.600  |
| HCZ 6 meses       | 0.353                           | <b>0.000</b>   | 0.654  |
| Peso 12 meses     | 0.314                           | <b>0.000</b>   | 0.240  |
| Longitud 12 meses | 0.422                           | <b>0.000</b>   | 0.871  |
| HC 12 meses       | 0.754                           | 0.053  | 0.169  |
| WAZ 12 meses      | 0.268                           | <b>0.000</b>   | 0.277  |
| WLZ 12 meses      | 0.222                           | <b>0.000</b>   | 0.200  |
| LAZ 12 meses      | 0.568                           | <b>0.000</b>   | 0.981  |
| HCZ 12 meses      | 0.885                           | <b>0.024</b>   | 0.254  |
| Peso 18 meses     | 0.588                           | <b>0.000</b>   | 0.314  |
| Longitud 18 meses | 0.916                           | <b>0.000</b>   | 0.525  |
| HC 18 meses       | 0.967                           | 0.139  | 0.348  |
| WAZ 18 meses      | 0.389                           | <b>0.000</b>   | 0.316  |
| WLZ 18 meses      | 0.317                           | <b>0.000</b>   | 0.354  |
| LAZ 18 meses      | 0.928                           | <b>0.000</b>   | 0.654  |
| HCZ 18 meses      | 1.000                           | 0.102  | 0.291  |

HC: Circunferencia cefálica; WAZ: Peso para la edad z-score; WLZ: Peso para la longitud z-score; LAZ: Longitud para la edad z-score; HCZ: Circunferencia cefálica para la edad z-score. Negrita:  $p < 0.05$ .

A continuación, se procedió a evaluar los patrones de crecimiento hasta los 18 meses de edad según la clasificación de la velocidad de crecimiento del peso obtenida hasta los 6 meses de edad, presentándose las diferencias según grupo de estudio COGNIS en la **Tabla 12** y **Figura 9A-G**.

- *Lactantes con velocidad de crecimiento lenta (SGV)*: A los 6 meses de edad, el LAZ fue significativamente menor en el grupo SF ( $-2.27 \pm 0.59$ ) en comparación con el grupo de lactantes BF ( $-0.45 \pm 0.65$ ) ( $p_{adj} = 0.036$ ) (**Figura 9E**), aunque la significancia no se mantuvo en edades posteriores.
- *Lactantes con velocidad de crecimiento normal (NGV)*: A los 6 meses, el peso (kg) fue significativamente mayor en los lactantes SF ( $7.56 \pm 0.60$ ) en comparación con el grupo BF ( $7.11 \pm 0.61$ ) ( $p_{adj} = 0.025$ ) (**Figura 9A**); además,

la longitud (cm) fue significativamente mayor en el grupo SF con respecto al grupo de BF (SF:  $66.24 \pm 1.84$ ; BF:  $64.95 \pm 1.90$ ;  $p_{adj}=0.041$ ) (**Figura 9B**), mientras que la HC (cm) fue significativamente mayor en el grupo EF en comparación con el grupo BF (EF:  $43.76 \pm 1.17$ ; BF:  $42.63 \pm 1.17$ ;  $p_{adj}=0.008$ ) (**Figura 9C**). Asimismo, a los 18 meses de edad, el grupo EF presentó una mayor HC (cm) en comparación con el grupo SF (EF:  $48.08 \pm 1.34$ ; SF:  $47.14 \pm 1.30$ ;  $p_{adj}=0.031$ ) (**Figura 9C**).

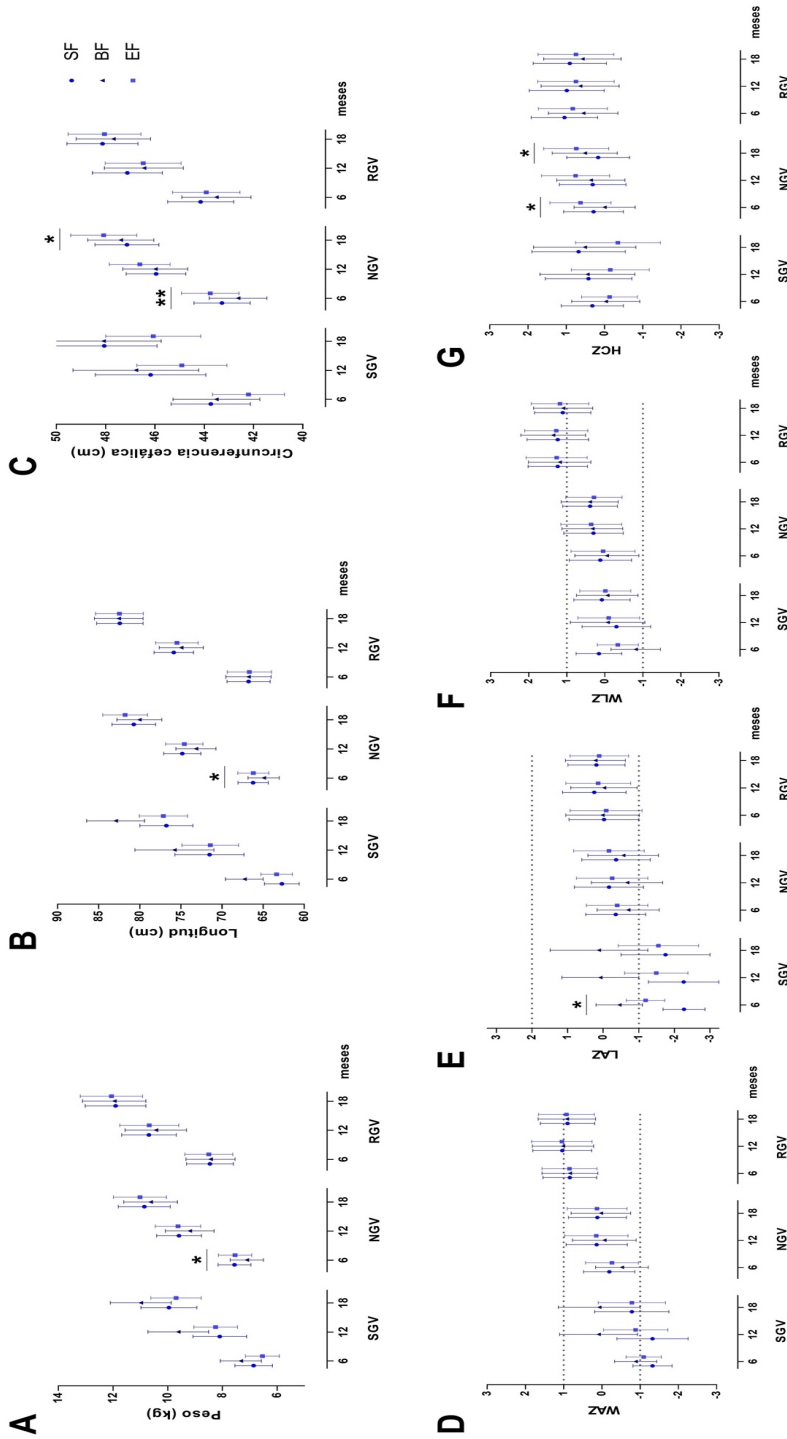
Con respecto a los indicadores de crecimiento, a los 6 meses, el HCZ fue significativamente mayor en el grupo lactantes EF comparado con el grupo de los lactantes BF (EF:  $0.63 \pm 0.80$ ; BF:  $0.00 \pm 0.80$ ;  $p_{adj}=0.034$ ) (**Figura 9G**); a los 18 meses, el HCZ fue mayor en el grupo EF en comparación con el grupo SF (EF:  $0.74 \pm 0.85$ ; SF:  $0.17 \pm 0.82$ ;  $p_{adj}=0.038$ ) (**Figura 9G**).

- *Lactantes con velocidad de crecimiento rápida (RGV)*: Hasta los 18 meses no se encontraron diferencias en el peso, la longitud y la HC, ni en los indicadores de crecimiento (WAZ, LAZ, WLZ o HCZ) según el grupo de alimentación (**Tabla 12 y Figura 9A-G**).

**Tabla 12.** Patrones de crecimiento hasta los 18 meses de edad, según velocidad de crecimiento del peso hasta los 6 meses de edad por grupo de alimentación.

|                      | 6 meses                     |       |                  |                          |        |                  | 12 meses   |       |                  |            |       |                  | 18 meses   |       |                  |            |       |                  |            |       |                  |                          |       |       |
|----------------------|-----------------------------|-------|------------------|--------------------------|--------|------------------|------------|-------|------------------|------------|-------|------------------|------------|-------|------------------|------------|-------|------------------|------------|-------|------------------|--------------------------|-------|-------|
|                      | SGV                         | p     | P <sub>adj</sub> | NGV                      | p      | P <sub>adj</sub> | SGV        | p     | P <sub>adj</sub> | NGV        | p     | P <sub>adj</sub> | SGV        | p     | P <sub>adj</sub> | NGV        | p     | P <sub>adj</sub> | SGV        | p     | P <sub>adj</sub> |                          |       |       |
| <b>Peso (kg)</b>     | SF 6.86±0.69                |       |                  | 7.56±0.60 <sup>a</sup>   |        |                  | 8.10±0.98  |       |                  | 9.59±0.82  |       |                  | 10.69±1.00 |       |                  | 10.86±0.95 |       |                  | 11.91±1.11 |       |                  |                          |       |       |
|                      | EF 6.54±0.62                | 0.676 | 0.350            | 7.54±0.61 <sup>ab</sup>  | <0.001 | 0.025            | 8.50±0.88  | 0.734 | 0.982            | 8.25±0.80  | 0.309 | 0.241            | 9.63±0.83  | 0.092 | 0.212            | 10.68±1.08 | 0.912 | 0.810            | 9.70±0.92  | 0.378 | 0.317            | 11.02±0.97               | 0.353 | 0.413 |
|                      | BF 7.33±0.75                |       |                  | 7.11±0.61 <sup>b</sup>   |        |                  | 8.44±0.90  |       |                  | 9.62±1.11  |       |                  | 9.20±0.89  |       |                  | 10.44±1.12 |       |                  | 10.99±1.11 |       |                  | 10.63±0.98               |       |       |
| <b>Longitud (cm)</b> | SF 62.74±2.11               |       |                  | 66.24±1.84 <sup>a</sup>  |        |                  | 66.78±2.63 |       |                  | 71.54±4.21 |       |                  | 74.83±2.25 |       |                  | 75.89±2.40 |       |                  | 80.76±2.65 |       |                  | 82.45±2.82               |       |       |
|                      | EF 63.38±1.91               | 0.728 | 0.100            | 66.20±1.89 <sup>ab</sup> | 0.003  | 0.041            | 66.09±2.70 | 0.899 | 0.991            | 71.45±3.44 | 0.918 | 0.453            | 74.60±2.27 | 0.032 | 0.051            | 75.50±2.59 | 0.775 | 0.633            | 77.15±2.93 | 0.809 | 0.123            | 81.80±2.72               | 0.067 | 0.103 |
|                      | BF 67.30±2.30               |       |                  | 64.95±1.90 <sup>b</sup>  |        |                  | 66.80±2.75 |       |                  | 75.81±4.81 |       |                  | 73.19±2.44 |       |                  | 74.98±2.69 |       |                  | 80.07±2.74 |       |                  | 82.59±2.96               |       |       |
| <b>HC (cm)</b>       | SF 43.74±1.61               |       |                  | 43.28±1.14 <sup>ab</sup> |        |                  | 44.15±1.34 |       |                  | 46.18±2.24 |       |                  | 45.96±1.21 |       |                  | 47.12±1.42 |       |                  | 48.06±2.14 |       |                  | 47.14±1.30 <sup>a</sup>  |       |       |
|                      | EF 42.21±1.46               | 0.779 | 0.323            | 43.76±1.17 <sup>a</sup>  | 0.001  | 0.008            | 43.92±1.37 | 0.188 | 0.491            | 44.91±1.83 | 0.649 | 0.489            | 46.62±1.23 | 0.051 | 0.106            | 46.48±1.54 | 0.431 | 0.336            | 46.07±1.93 | 0.799 | 0.295            | 48.08±1.34 <sup>b</sup>  | 0.077 | 0.031 |
|                      | BF 43.51±1.76               |       |                  | 42.63±1.17 <sup>b</sup>  |        |                  | 43.51±1.40 |       |                  | 46.78±2.55 |       |                  | 45.99±1.32 |       |                  | 46.45±1.60 |       |                  | 48.09±2.34 |       |                  | 47.39±1.34 <sup>ab</sup> |       |       |
| <b>WAZ</b>           | SF -1.32±0.51               |       |                  | -0.19±0.67               |        |                  | 0.84±0.70  |       |                  | -1.32±0.93 |       |                  | 0.14±0.80  |       |                  | 1.04±0.77  |       |                  | -0.78±0.97 |       |                  | 0.12±0.76                |       |       |
|                      | EF -1.09±0.46               | 0.870 | 0.662            | -0.26±0.69               | 0.016  | 0.220            | 0.85±0.72  | 0.918 | 0.997            | -0.88±0.84 | 0.343 | 0.324            | 0.15±0.83  | 0.420 | 0.449            | 1.05±0.79  | 0.891 | 0.996            | -0.78±0.88 | 0.427 | 0.545            | 0.13±0.78                | 0.870 | 0.891 |
|                      | BF -0.88±0.55               |       |                  | -0.52±0.69               |        |                  | 0.84±0.73  |       |                  | 0.09±1.02  |       |                  | -0.06±0.83 |       |                  | 1.02±0.80  |       |                  | 0.07±1.07  |       |                  | 0.03±0.78                |       |       |
| <b>LAZ</b>           | SF -2.27±0.59 <sup>a</sup>  |       |                  | -0.35±0.84               |        |                  | -0.02±0.98 |       |                  | -2.26±0.99 |       |                  | -0.16±0.97 |       |                  | 0.25±0.89  |       |                  | -1.75±1.25 |       |                  | -0.36±0.96               |       |       |
|                      | EF -1.19±0.54 <sup>ab</sup> | 0.493 | 0.036            | -0.39±0.86               | 0.186  | 0.338            | -0.08±1.01 | 0.994 | 0.967            | -1.49±0.89 | 0.968 | 0.104            | -0.25±1.00 | 0.185 | 0.194            | 0.14±0.91  | 0.835 | 0.751            | -1.55±1.13 | 0.746 | 0.262            | -0.16±0.99               | 0.334 | 0.410 |
|                      | BF -0.45±0.65 <sup>b</sup>  |       |                  | -0.70±0.87               |        |                  | 0.02±1.03  |       |                  | 0.08±1.08  |       |                  | -0.67±1.00 |       |                  | -0.02±0.93 |       |                  | 0.12±1.37  |       |                  | -0.56±0.99               |       |       |
| <b>WLZ</b>           | SF 0.16±0.60                |       |                  | 0.12±0.82                |        |                  | 1.24±0.78  |       |                  | -0.30±0.90 |       |                  | 0.30±0.78  |       |                  | 1.24±0.81  |       |                  | 0.08±0.74  |       |                  | 0.39±0.72                |       |       |
|                      | EF -0.34±0.54               | 0.659 | 0.281            | 0.05±0.84                | 0.227  | 0.774            | 1.27±0.80  | 0.879 | 0.968            | -0.10±0.81 | 0.403 | 0.943            | 0.36±0.80  | 0.790 | 0.966            | 1.28±0.83  | 0.990 | 0.924            | -0.01±0.67 | 0.486 | 0.977            | 0.29±0.74                | 0.839 | 0.867 |
|                      | BF -0.81±0.65               |       |                  | -0.05±0.84               |        |                  | 1.19±0.82  |       |                  | -0.07±0.98 |       |                  | 0.33±0.80  |       |                  | 1.36±0.85  |       |                  | -0.06±0.81 |       |                  | 0.40±0.75                |       |       |
| <b>HCZ</b>           | SF 0.32±0.81                |       |                  | 0.29±0.78 <sup>ab</sup>  |        |                  | 1.05±0.87  |       |                  | 0.42±1.13  |       |                  | 0.31±0.87  |       |                  | 0.99±0.98  |       |                  | 0.68±1.22  |       |                  | 0.17±0.82 <sup>a</sup>   |       |       |
|                      | EF -0.13±0.73               | 0.977 | 0.731            | 0.63±0.80 <sup>b</sup>   | 0.031  | 0.034            | 0.83±0.90  | 0.204 | 0.377            | -0.15±1.02 | 0.632 | 0.663            | 0.76±0.89  | 0.153 | 0.144            | 0.75±1.00  | 0.436 | 0.620            | -0.35±1.11 | 0.789 | 0.401            | 0.74±0.85 <sup>b</sup>   | 0.066 | 0.038 |
|                      | BF -0.03±0.89               |       |                  | 0.00±0.80 <sup>b</sup>   |        |                  | 0.56±0.91  |       |                  | 0.45±1.24  |       |                  | 0.36±0.89  |       |                  | 0.64±1.02  |       |                  | 0.52±1.34  |       |                  | 0.52±0.85 <sup>ab</sup>  |       |       |

Datos presentados como medias marginales estimadas±DE. El valor de p se obtuvo mediante ANOVA; p<sub>adj</sub> se obtuvo mediante ANCOVA para las diferencias de grupo utilizando un modelo lineal general univariado, incluyendo los efectos de los siguientes factores de confusión: edad, altura y IQ (coeficiente intelectual) materno. Negrita: p < 0.05. Los valores que no comparten el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en la prueba post hoc de Bonferroni. SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna; SGV: Velocidad de crecimiento lenta; NGV: Velocidad de crecimiento normal; RGV: Velocidad de crecimiento rápida; HC: Circunferencia cefálica; WAZ: Peso para la edad z-score; LAZ: Longitud para la edad z-score; WLZ: Peso para la longitud z-score; HCZ: Circunferencia cefálica para la edad z-score.



**Figura 9. Patrones de crecimiento hasta los 18 meses de edad, según velocidad de crecimiento del peso hasta los 6 meses de edad por grupo de alimentación.** Los datos se presentan como medias marginales estimadas  $\pm$  DE. El valor de  $p_{adj}$  se obtuvo mediante ANCOVA para las diferencias de grupo utilizando un modelo lineal general univariado, incluyendo los efectos de los siguientes factores de confusión: edad, altura y IQ (coeficiente intelectual) materno. \* Valor de  $p_{adj} < 0.05$  y \*\* Valor de  $p_{adj} < 0.01$ . SGV: Velocidad de crecimiento lenta; NGV: Velocidad de crecimiento normal; RGV: Velocidad de crecimiento rápido; SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna; HC: Circunferencia cefálica; WAZ: Peso para la edad z-score; LAZ: Longitud para la edad z-score; WLZ: Peso para la longitud z-score; HAZ: Circunferencia cefálica para la edad z-score. Las líneas punteadas indican un crecimiento normal según los puntos de corte de la OMS<sup>40</sup>.



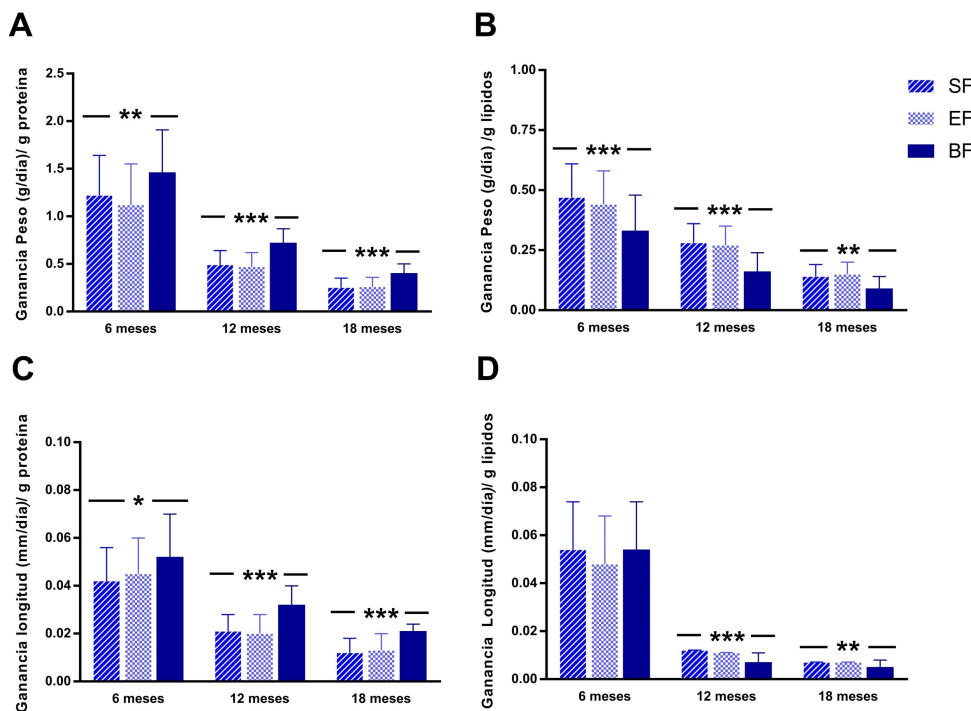
- **Eficacia energética (EE)**

La EE se estimó hasta los 18 meses de edad según la ingesta diaria de energía y macronutrientes aportados por la fórmula infantil (SF o EF) o la leche humana (**Figura 10**). Para este propósito, se evaluó en primer lugar si existían o no diferencias en la ingesta diaria de fórmula infantil/volumen de leche humana a los 6, 12 y 18 meses. En este sentido, se observó que el volumen de ingesta de leche (ml/día) fue significativamente diferente entre los grupos de estudio a los 6 meses de edad (SF:  $683.59 \pm 255.88$ ; EF:  $696.19 \pm 217.29$ ; BF:  $843.18 \pm 242.37$ ,  $p=0.003$ ); dadas estas diferencias, se incluyó el volumen de ingesta de leche a los 6 meses como un factor de confusión adicional para el análisis de la EE a los 6 meses.

- *EE y ganancia de peso (g/día)*: La ganancia de peso/g de proteína de la leche a los 6, 12 y 18 meses de edad fue significativamente menor en los grupos alimentados con fórmula (SF o EF) en comparación con el grupo BF (6 meses,  $p_{adj}=0.003$ ; 12 meses,  $p_{adj}<0.001$ ; 18 meses,  $p_{adj}<0.001$ ) (**Figura 10A y Tabla 13**). Por el contrario, la ganancia de peso/g de lípidos de la leche fue significativamente mayor en los grupos de fórmula infantil comparado con el grupo de BF (6 meses,  $p_{adj}<0.001$ ; 12 meses,  $p_{adj}<0.001$ ; 18 meses,  $p_{adj}=0.007$ ) (**Figura 10B y Tabla 13**). Además, la ganancia de peso/100 kcal de leche fue significativamente mayor en el grupo SF en comparación con los lactantes BF a los 12 meses de edad ( $p_{adj}=0.049$ ), sin que se observaran estas diferencias a los 6 o a los 18 meses de edad. Por último, los tres grupos COGNIS mostraron una ganancia de peso/g de carbohidratos de la leche, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de alimentación en los intervalos estudiados (**Tabla 13**).

- *EE y ganancia de longitud (mm/día)*: De manera similar, no hubo diferencias significativas hasta los 18 meses de edad en la ganancia de longitud/100 kcal de leche y en la ganancia de longitud/g de carbohidratos de

la leche según el grupo de alimentación (Tabla 13). Sin embargo, a los 6 meses de edad, la ganancia de longitud/g de proteína de la leche fue menor en el grupo SF en comparación con los lactantes BF ( $p_{adj}=0.023$ ); Además, los grupos alimentados con fórmula mostraron una menor ganancia de longitud/g de proteína de la leche que el grupo BF a los 12 meses ( $p_{adj}<0.001$ ) y 18 meses ( $p_{adj}<0.001$ ) (Figura 10C y Tabla 13). Finalmente, se encontró que la ganancia de longitud/g de lípidos de la leche fue mayor en los grupos de fórmula infantil en comparación con el grupo BF ( $p_{adj}<0.001$ ) a los 12 meses de edad. A los 18 meses de edad fue mayor en los lactantes SF en comparación con los lactantes BF ( $p_{adj}=0.002$ ) (Figura 10D y Tabla 13).



**Figura 10. Análisis de eficacia energética (EE) hasta los 18 meses por grupo de alimentación.** por grupo de alimentación. Los datos se presentan como medias marginales estimadas $\pm$ DE. Los valores de  $p$  se obtuvieron utilizando un modelo lineal general (MANCOVA) para las diferencias grupales que incluye los efectos de los siguientes factores de confusión: edad, altura y IQ (coeficiente intelectual) materno. A los 6 meses de edad, el análisis se ajustó adicionalmente por la ingesta de volumen (ml/día) de fórmula infantil o leche humana. Para las variables Ganancia de peso g/g de proteína; Ganancia de peso g/g de lípidos y Ganancia de longitud mm/g de proteína a los 12 meses de edad y Ganancia de longitud mm/g de lípidos a los 6 y 12 meses de edad,  $p_{adj}$  corresponde a la transformación logarítmica de estas variables. \* Valor de  $p_{adj}<0.05$ ; \*\* Valor de  $p_{adj}<0.01$  y \*\*\* Valor de  $p_{adj}<0.001$ . SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna<sup>40</sup>.

**Tabla 13.** Análisis de eficacia energética (EE) hasta los 18 meses por grupo de alimentación.

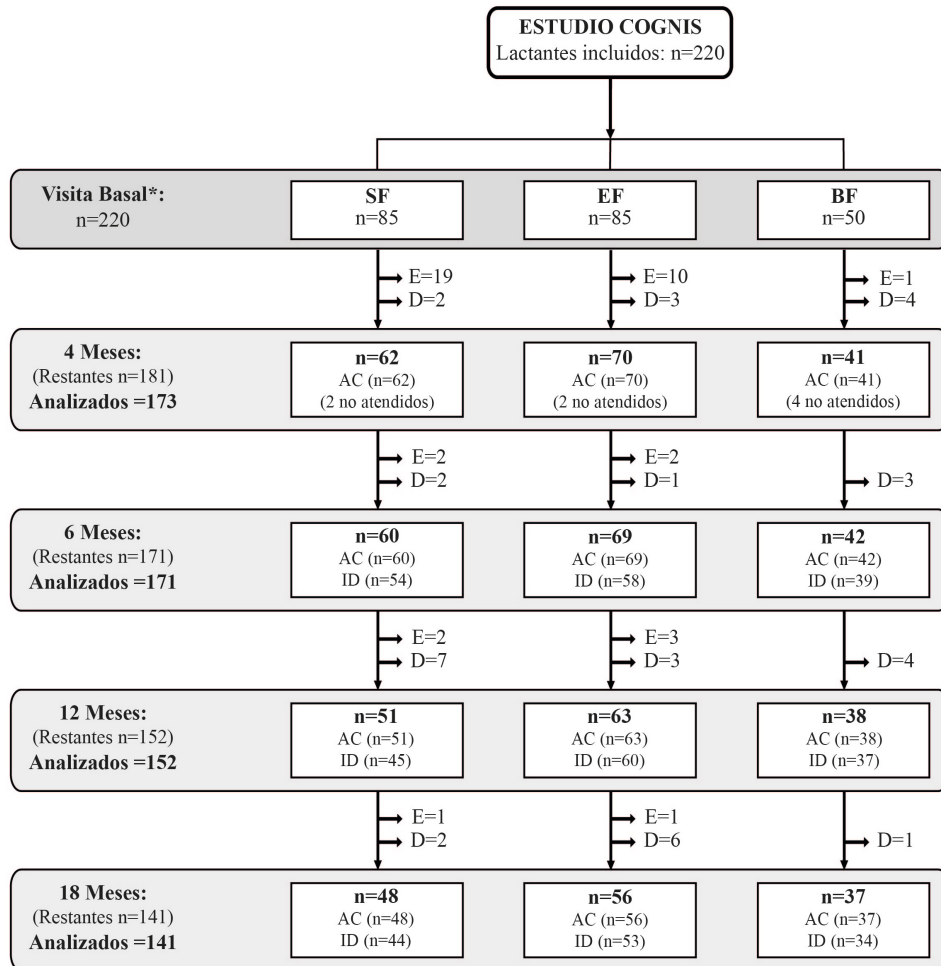
|   |    | 6 meses                   | <i>P</i>       | <i>P<sub>adj</sub></i> | 12 meses                 | <i>P</i>       | <i>P<sub>adj</sub></i> | 18 meses                  | <i>P</i>       | <i>P<sub>adj</sub></i> |
|---|----|---------------------------|----------------|------------------------|--------------------------|----------------|------------------------|---------------------------|----------------|------------------------|
| <b>Ganancia de peso (g/día) /100 kcal</b>             | SF | 2.40±0.75                 |                |                        | 1.26±0.37 <sup>a</sup>   |                |                        | 0.65±0.23                 |                |                        |
|   | EF | 2.25±0.77                 | 0.136          | 0.124                  | 1.22±0.37 <sup>ab</sup>  | 0.334          | <b>0.049</b> †         | 0.67±0.23                 | 0.938          | 0.411                  |
|   | BF | 2.05±0.80                 |                |                        | 1.00±0.37 <sup>b</sup>   |                |                        | 0.56±0.24                 |                |                        |
| <b>Ganancia de peso (g/día) /g proteína</b>           | SF | 1.22±0.42 <sup>a</sup>    |                |                        | 0.49±0.15 <sup>a</sup>   |                |                        | 0.25±0.10 <sup>a</sup>    |                |                        |
|   | EF | 1.12±0.43 <sup>a</sup>    | <b>0.006</b>   | <b>0.003</b>           | 0.47±0.15 <sup>a</sup>   | < <b>0.001</b> | < <b>0.001</b>         | 0.26±0.10 <sup>a</sup>    | <b>0.019</b>   | < <b>0.001</b>         |
|   | BF | 1.46±0.45 <sup>b</sup>    |                |                        | 0.72±0.15 <sup>b</sup>   |                |                        | 0.40±0.10 <sup>b</sup>    |                |                        |
| <b>Ganancia de peso (g/día) /g carbohidratos</b>      | SF | 0.21±0.07                 |                |                        | 0.10±0.03                |                |                        | 0.05±0.02                 |                |                        |
|   | EF | 0.20±0.07                 | 0.698          | 0.801                  | 0.10±0.03                | 0.475          | 0.990 <sup>†</sup>     | 0.06±0.02                 | 0.314          | 0.703                  |
|   | BF | 0.21±0.07                 |                |                        | 0.10±0.03                |                |                        | 0.06±0.02                 |                |                        |
| <b>Ganancia de peso (g/día) /g lípidos</b>            | SF | 0.47±0.14 <sup>a</sup>    |                |                        | 0.28±0.08 <sup>a</sup>   |                |                        | 0.14±0.05 <sup>a</sup>    |                |                        |
|   | EF | 0.44±0.14 <sup>a</sup>    | < <b>0.001</b> | < <b>0.001</b>         | 0.27±0.08 <sup>a</sup>   | < <b>0.001</b> | < <b>0.001</b>         | 0.15±0.05 <sup>a</sup>    | 0.070          | <b>0.007</b>           |
|   | BF | 0.33±0.15 <sup>b</sup>    |                |                        | 0.16±0.08 <sup>b</sup>   |                |                        | 0.09±0.05 <sup>b</sup>    |                |                        |
| <b>Ganancia de longitud (mm/día) /100 kcal</b>        | SF | 0.082±0.029               |                |                        | 0.053±0.013              |                |                        | 0.030±0.012               |                |                        |
|   | EF | 0.090±0.030               | 0.612          | 0.083                  | 0.051±0.015              | 0.408          | 0.094 <sup>†</sup>     | 0.033±0.007               | 0.330          | 0.190                  |
|   | BF | 0.074±0.030               |                |                        | 0.045±0.016              |                |                        | 0.029±0.010               |                |                        |
| <b>Ganancia de longitud (mm/día) /g proteína</b>      | SF | 0.042±0.014 <sup>a</sup>  |                |                        | 0.021±0.007 <sup>a</sup> |                |                        | 0.012±0.006 <sup>a</sup>  |                |                        |
|   | EF | 0.045±0.015 <sup>ab</sup> | 0.126          | <b>0.023</b>           | 0.020±0.008 <sup>a</sup> | < <b>0.001</b> | < <b>0.001</b>         | 0.013±0.007 <sup>a</sup>  | < <b>0.001</b> | < <b>0.001</b>         |
|   | BF | 0.052±0.018 <sup>b</sup>  |                |                        | 0.032±0.008 <sup>b</sup> |                |                        | 0.021±0.003 <sup>b</sup>  |                |                        |
| <b>Ganancia de longitud (mm/día) /g carbohidratos</b> | SF | 0.007±0.000               |                |                        | 0.004±0.000              |                |                        | 0.002±0.000               |                |                        |
|   | EF | 0.008±0.000               | 0.446          | 0.169                  | 0.004±0.000              | 0.204          | 0.496 <sup>†</sup>     | 0.003±0.000               | 0.110          | 0.840                  |
|   | BF | 0.008±0.000               |                |                        | 0.005±0.000              |                |                        | 0.003±0.000               |                |                        |
| <b>Ganancia de longitud (mm/día) /g lípidos</b>       | SF | 0.054±0.020               |                |                        | 0.012±0.000 <sup>a</sup> |                |                        | 0.007±0.000 <sup>a</sup>  |                |                        |
|   | EF | 0.048±0.020               | 0.209          | 0.409 <sup>†</sup>     | 0.011±0.000 <sup>a</sup> | < <b>0.001</b> | < <b>0.001</b>         | 0.007±0.000 <sup>ab</sup> | <b>0.015</b>   | <b>0.002</b>           |
|   | BF | 0.054±0.020               |                |                        | 0.007±0.004 <sup>b</sup> |                |                        | 0.005±0.003 <sup>b</sup>  |                |                        |

Datos presentados como medias marginales estimadas±DE. El valor de *p* se obtuvo mediante ANOVA; *p<sub>adj</sub>* se obtuvo utilizando un modelo lineal general (MANCOVA) para las diferencias grupales, incluyendo los efectos de los siguientes factores de confusión: edad, altura y IQ (coeficiente intelectual) materno. A los 6 meses de edad, el análisis se ajustó adicionalmente por el volumen de ingesta (ml/día) de fórmula infantil o leche humana. Los valores que no comparten el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en la prueba post hoc de Bonferroni. † *p<sub>adj</sub>* corresponde a la variable transformada logarítmicamente. Negrita: *p* <0.05. SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna.

*Estudio 2. Momento de la introducción de la alimentación complementaria (AC), el índice de calidad de la ingesta dietética y potenciales efectos sobre el crecimiento hasta los 18 meses de edad según el tipo de alimentación láctea recibida durante los primeros meses de vida.*

- **Población de estudio**

Este estudio incluyó a 173 lactantes sanos a los 4 meses (SF =62; EF =70; BF =41); 171 lactantes a los 6 meses (SF =60; EF =69; BF =42); 152 lactantes a los 12 meses (SF =51; EF =63; BF =38) y 141 lactantes a los 18 meses (SF =48; EF =56; BF =37). El diagrama de participación, con los análisis de AC e ingesta dietética realizados, así como las exclusiones y abandonos, se muestra en la **Figura 11**.



**Figura 11. Diagrama de los participantes entre la visita basal y los 18 meses de edad.** Los lactantes que no asistieron a las visitas de seguimiento a los 4 meses de edad, pero que permanecieron en el estudio COGNIS en visitas posteriores, se describen como "no atendidos". SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna; AC: Alimentación complementaria; ID: Ingesta dietética. D: Abandonos y E: Exclusiones, como se informó anteriormente (Figura 5). \* Los lactantes de los grupos SF y EF se asignaron aleatoriamente entre 0 y 2 meses de edad, y los lactantes del grupo BF se incluyeron hasta los 6 meses de edad. Para el análisis de ID, se incluyeron aquellos lactantes con registro dietético de 3 días completo y correctamente informado.

- **Características de los padres y recién nacidos participantes en el estudio COGNIS**

Las características de los padres y lactantes incluidos en el análisis de AC e ingesta de nutrientes se muestran en la **Tabla 14**. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio con respecto al lugar de residencia, la edad, el IQ y el nivel educativo maternos, así como, la edad y el nivel educativo paternos. Las madres de los lactantes del grupo BF eran de edad superior y mostraron un IQ más alto en comparación con las madres de los grupos alimentados con fórmula (SF o EF) ( $p=0.021$  y  $p=0.010$ , respectivamente). Además, el nivel educativo de las madres y padres del grupo BF era mayor comparado con las madres y padres de los lactantes alimentados con SF o EF ( $p<0.001$ ;  $p=0.008$ , respectivamente). Los padres de los lactantes BF tenían una edad mayor que los padres del grupo SF ( $p=0.046$ ); con respecto al lugar de residencia, las familias de los infantes SF se ubicaban con mayor frecuencia en el área urbana, en comparación con los infantes EF y BF quienes vivían en mayor proporción en el área rural ( $p=0.008$ ). Estas variables significativamente diferentes entre los grupos (*lugar de residencia, edad materna y paterna, nivel educativo materno y paterno, así como el coeficiente intelectual de la madre*) se incluyeron como factores de confusión en los análisis estadísticos posteriores.

No se encontraron diferencias significativas en las características antropométricas de los recién nacidos (peso, longitud, HC al nacer o sus respectivos *z-scores*) entre los grupos COGNIS. Como era de esperar debido al diseño del estudio, los días de LM fueron significativamente diferentes entre los grupos de fórmulas infantiles (SF y EF) y los lactantes del grupo BF ( $p<0.001$ ).

**Tabla 14.** Características de los padres y los lactantes por grupo de estudio.

|  | SF                                 | EF                                 | BF                                 | p                       |
|--|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| <b>Características de las madres y padres</b>    |                                    |                                    |                                    |                         |
| Edad Materna (años)                              | 31.00 (24.00-35.00) <sup>a</sup>   | 30.50 (26.75-35.00) <sup>a</sup>   | 33.00 (30.00-38.00) <sup>b</sup>   | <b>0.021</b>            |
| IMC preconcepcional materno (kg/m <sup>2</sup> ) | 24.17 (21.56-27.90)                | 23.63 (21.02-27.20)                | 23.24 (22.43-26.16)                | 0.885                   |
| IQ Materno (puntos)                              | 102.00 (92.00-108.75) <sup>a</sup> | 100.00 (89.00-108.75) <sup>a</sup> | 111.00 (96.00-117.00) <sup>b</sup> | <b>0.010</b>            |
| Nivel educativo materno                          | Primaria                           | 12 (19.35) <sup>a</sup>            | 15 (21.43) <sup>a</sup>            | 1 (2.44) <sup>b</sup>   |
|  | Secundaria                         | 21 (33.87) <sup>a</sup>            | 23 (32.86) <sup>a</sup>            | 4 (9.75) <sup>b</sup>   |
|  | Formación profesional              | 12 (19.35)                         | 18 (25.71)                         | 12 (29.27)              |
|  | Universidad                        | 17 (27.42) <sup>a</sup>            | 14 (20.00) <sup>a</sup>            | 24 (58.54) <sup>b</sup> |
| Tabaco durante el embarazo                       | 12 (22.22)                         | 9 (13.64)                          | 2 (5.56)                           | 0.087                   |
| Peso ganado durante la gestación (kg)            | 7.00 (4.00-10.00)                  | 6.00 (3.38-10.00)                  | 6.00 (4.00-9.00)                   | 0.753                   |
| Tipo de parto                                    | Vaginal                            | 46 (74.19)                         | 48 (68.57)                         | 30 (73.17)              |
|  | Cesárea                            | 16 (25.81)                         | 22 (31.43)                         | 11 (26.83)              |
| Hermanos (≥ 1)                                   | 36 (58.06)                         | 36 (51.43)                         | 20 (48.78)                         | 0.607                   |
| Edad Paterna (años)                              | 32.36±6.50 <sup>a</sup>            | 33.23±7.05 <sup>ab</sup>           | 35.77±4.99 <sup>b</sup>            | <b>0.046</b>            |
| IMC Paterno (kg/m <sup>2</sup> )                 | 27.90 (25.05-31.05)                | 26.65 (24.60-29.68)                | 27.30 (24.90-30.20)                | 0.629                   |
| IQ Paterno (puntos)                              | 108.00 (94.50-117.00)              | 102.00 (93.50-114.00)              | 108.00 (99.00-117.00)              | 0.220                   |
| Nivel educativo paterno                          | Primaria                           | 21 (35.00) <sup>ab</sup>           | 30 (44.78) <sup>b</sup>            | 6 (15.38) <sup>a</sup>  |
|  | Secundaria                         | 19 (31.66)                         | 13 (19.40)                         | 7 (17.95)               |
|  | Formación profesional              | 10 (16.67)                         | 12 (17.91)                         | 10 (25.64)              |
|  | Universidad                        | 10 (16.67) <sup>a</sup>            | 12 (17.91) <sup>a</sup>            | 16 (41.03) <sup>b</sup> |
| Lugar de residencia                              | Urbana                             | 32 (51.61) <sup>a</sup>            | 20 (28.57) <sup>b</sup>            | 11 (26.83) <sup>b</sup> |
|  | Rural                              | 30 (48.39) <sup>a</sup>            | 50 (71.43) <sup>b</sup>            | 30 (73.17) <sup>b</sup> |
| <b>Características de los recién nacidos</b>     |                                    |                                    |                                    |                         |
| Edad gestacional (semanas)                       | 40.00 (39.00-41.00)                | 40.00 (39.00-40.00)                | 40.00 (38.50-40.50)                | 0.802                   |
| Sexo   | Niño                               | 38 (61.29)                         | 42 (60.00)                         | 16 (39.02)              |
|  | Niña                               | 24 (38.71)                         | 28 (40.00)                         | 25 (60.98)              |
| Peso al nacer (g)                                | 3356.05±410.04                     | 3322.71±490.43                     | 3368.78±435.68                     | 0.851                   |
| Longitud al nacer (cm)                           | 51.00 (50.00-52.00)                | 51.00 (49.00-52.00)                | 51.00 (50.00-52.00)                | 0.936                   |
| HC al nacer (cm)                                 | 35.00 (34.00-35.63)                | 34.00 (34.00-35.00)                | 34.50 (33.00-35.00)                | 0.327                   |
| WAZ al nacer (z-score)                           | 0.08±0.85                          | 0.06±0.95                          | 0.15±0.87                          | 0.870                   |
| WLZ al nacer (z-score)                           | -0.60±1.04                         | -0.58±1.01                         | -0.67±1.05                         | 0.907                   |
| LAZ al nacer (z-score)                           | 0.59 (0.06-1.12)                   | 0.59 (-0.01-1.12)                  | 0.59 (0.26-1.12)                   | 0.856                   |
| HCZ al nacer (z-score)                           | 0.42 (-0.36-1.02)                  | 0.10 (-0.36-0.63)                  | 0.42 (-0.74-0.95)                  | 0.521                   |
| Lactancia materna (días)                         | 7.50 (0.75 – 21)                   | 7.50 (1.75 – 25)                   | 450 (280-540)                      | <b>&lt;0.001</b>        |

Datos presentados como mediana (IQR) para datos con distribución no normal; Datos presentados como n (%) para variables categóricas; Datos presentados como media±DE para datos con distribución normal. Los valores de p para las diferencias generales entre los grupos COGNIS se obtuvieron con ANOVA para variables de distribución normal, prueba de suma de rangos de Kruskal-Wallis para variables continuas no normales y prueba de  $\chi^2$  para variables categóricas. Los valores que no comparten el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en la prueba post hoc de Bonferroni. Negrita: p <0.05. SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna; IMC: Índice de masa corporal; IQ: Coeficiente intelectual; HC: Circunferencia cefálica; WAZ: Peso para la edad z-score; WLZ: Peso para la longitud z-score; LAZ: Longitud para la edad z-score; BAZ: IMC para la edad z-score; HCZ: Circunferencia cefálica para la edad z-score.

## - Momento de introducción de la AC durante los primeros 18 meses de edad

La AC fue introducida antes en los lactantes alimentados con fórmula infantil (SF o EF) en comparación con los lactantes del grupo BF ( $p_{adj}<0.001$ ). En cuanto al orden de introducción de los grupos de alimentos,

en ambos grupos de fórmulas (SF o EF), los cereales sin gluten fueron el primer alimento que se introdujo ( $p_{adj}<0.001$ ) mientras que, en el grupo BF fueron las frutas ( $p_{adj}<0.001$ ). En segundo lugar, la edad de introducción de las verduras fue más temprana en el grupo SF en comparación con el grupo BF ( $p_{adj}=0.003$ ), y las carnes fueron introducidas a una edad más temprana en los grupos de fórmula infantil (SF o EF) en comparación con el grupo BF ( $p_{adj}=0.003$ ). El yogur se introdujo significativamente antes en los grupos SF o EF respecto al grupo BF ( $p_{adj}<0.001$ ) (Tabla 15).

**Tabla 15.** Momento de la introducción de la AC en los grupos de estudio de COGNIS.

|                         | Momento de la introducción de la AC<br>(Semanas) |                           |                         |        |           |
|-------------------------|--|---------------------------|-------------------------|--------|-----------|
|                         | SF (n=62)  | EF (n=70)                 | BF (n=42)               | p      | $p_{adj}$ |
| Introducción AC         | 16.91±2.89 <sup>a</sup>                          | 17.13±2.74 <sup>a</sup>   | 22.07±4.72 <sup>b</sup> | <0.001 | <0.001    |
| Cereal sin gluten       | 17.23±2.84 <sup>a</sup>                          | 17.51±3.12 <sup>a</sup>   | 23.71±5.66 <sup>b</sup> | <0.001 | <0.001    |
| Fruta                   | 18.84±3.32 <sup>a</sup>                          | 19.23±3.41 <sup>a</sup>   | 22.81±5.08 <sup>b</sup> | <0.001 | <0.001    |
| Vegetales               | 22.63±3.62 <sup>a</sup>                          | 23.77±4.49 <sup>a,b</sup> | 26.36±3.53 <sup>b</sup> | <0.001 | 0.003     |
| Carnes                  | 23.71±4.17 <sup>a</sup>                          | 25.11±3.90 <sup>a</sup>   | 28.54±4.92 <sup>b</sup> | <0.001 | 0.003     |
| Cereal con gluten       | 29.35±7.04                                       | 29.43±5.96                | 30.89±4.89              | 0.422  | 0.354     |
| Yogurt                  | 29.96±6.54 <sup>a</sup>                          | 28.72±6.66 <sup>a</sup>   | 37.16±9.76 <sup>b</sup> | <0.001 | <0.001    |
| Otros productos lácteos | 37.28±12.98                                      | 37.31±12.14               | 43.54±9.91              | 0.029  | 0.559     |
| Pescado                 | 36.10±5.89                                       | 38.92±6.08                | 38.97±7.45              | 0.037  | 0.144     |
| Leguminosas             | 43.88±7.60                                       | 44.50±8.09                | 47.55±6.05              | 0.056  | 0.154     |
| Yema de huevo           | 47.81±7.13                                       | 47.34±7.69                | 45.84±6.21              | 0.428  | 0.759     |
| Huevo                   | 52.50±6.83                                       | 51.09±6.80                | 50.24±4.17              | 0.238  | 0.266     |

*Datos presentados como media±DE. El valor p se obtuvo de ANOVA;  $p_{adj}$  se obtuvo utilizando un modelo lineal general multivariado (MANCOVA) para las diferencias de grupo, incluyendo los efectos de los siguientes factores de confusión: lugar de residencia, IQ (coeficiente intelectual) materno, edad materna y paterna, nivel educativo materno y paterno. Los valores que no comparten el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en la prueba post hoc de Bonferroni. Negrita:  $p<0.05$ . AC: Alimentación complementaria; SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna.*

Con respecto al esquema de introducción de los alimentos complementarios, los lactantes alimentados con fórmulas infantiles (SF o EF) parecen tener un esquema de introducción de alimentos similar. No obstante, el grupo SF se diferencia del grupo EF en el orden de introducción de cereales



con gluten, yogur, pescado y otros productos lácteos. Además, se observan claras diferencias entre el grupo BF y los grupos de fórmulas infantiles (SF o EF) en la introducción de cereales sin gluten, leguminosas y yema de huevo. Finalmente, los tres grupos de estudio coincidieron en la introducción de verduras, carnes y huevo (Figura 12).

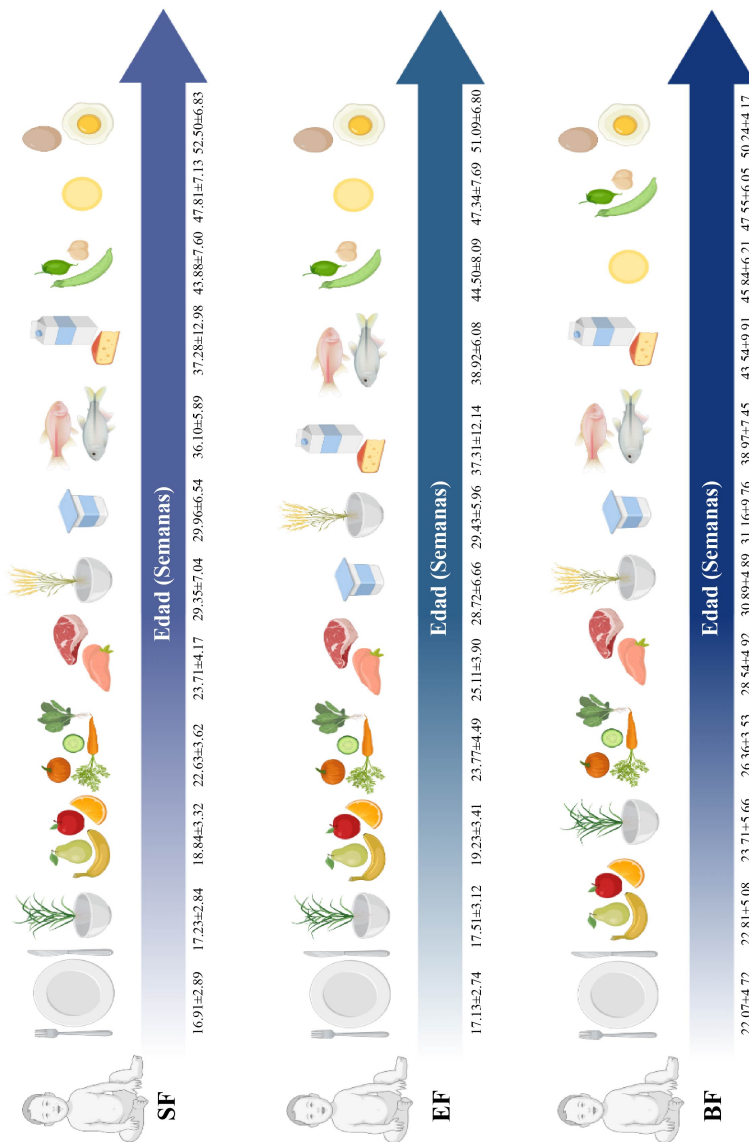


Figura 12. Esquema de la alimentación complementaria según introducción de alimento o grupo de alimentos por grupo de estudio COGNIS. SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna. La edad (semanas) de introducción se presentan como media±DE.

Considerando las recomendaciones de la AEP con respecto al momento de introducción de la AC<sup>53</sup>, los lactantes alimentados con fórmula infantil (SF o EF) se caracterizaron por una introducción *temprana* (antes de las 17 semanas) de alimentos sólidos en comparación con los lactantes BF ( $p<0.001$ ). De la misma forma, la introducción de cereales sin gluten fue antes de la edad recomendada en los grupos de fórmulas (SF o EF), mientras que tuvo lugar de forma más *tardía* ( $>29$  semanas) en el grupo BF ( $p<0.001$ ). Los grupos de fórmulas infantiles (SF o EF) introdujeron verduras, carnes y yogur antes de la edad recomendada en comparación con el grupo BF, en el cual se introdujo estos alimentos a la edad recomendada ( $p<0.001$ ;  $p<0.001$ ;  $p<0.001$ , respectivamente). Por último, la introducción del huevo se produjo a la edad recomendada en el grupo SF comparado con el grupo BF, en los que se encontró una introducción temprana de este alimento ( $p=0.045$ ) (**Tabla 16**).

**Tabla 16.** Momento de introducción de la AC, según las recomendaciones de la AEP<sup>53,139</sup>, durante los primeros 18 meses de edad en los grupos COGNIS.

|                                | Edad (Semanas)             | SF (n=62)                | EF (n=70)                | BF (n=42)              | p                |
|--------------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|------------------|
| <b>Introducción AC</b>         | Temprana <17 Semanas       | 22(35.48) <sup>a</sup>   | 28(40.00) <sup>a</sup>   | 3(7.14) <sup>b</sup>   | <b>&lt;0.001</b> |
|                                | A tiempo ≥17 y ≤26 Semanas | 40(64.52) <sup>a,b</sup> | 42(60.00) <sup>b</sup>   | 36(85.71) <sup>a</sup> |                  |
|                                | Tardía >26 Semanas         | 0(0.00)                  | 0(0.00)                  | 3(7.14)                |                  |
| <b>Cereales sin gluten</b>     | Temprana <17 Semanas       | 43(69.35) <sup>a</sup>   | 45(64.29) <sup>a</sup>   | 7(16.67) <sup>b</sup>  | <b>&lt;0.001</b> |
|                                | A tiempo ≥17 y ≤29 Semanas | 19(30.65) <sup>a</sup>   | 24(34.28) <sup>a</sup>   | 31(73.81) <sup>b</sup> |                  |
|                                | Tardía >29 Semanas         | 0(0.00)                  | 1(1.43)                  | 4(9.52)                |                  |
| <b>Frutas</b>                  | Temprana <17 Semanas       | 25(40.32)                | 29(41.43)                | 8(19.05)               | 0.054            |
|                                | A tiempo ≥17 y ≤29 Semanas | 37(59.68)                | 40(57.14)                | 32(76.19)              |                  |
|                                | Tardía >29 Semanas         | 0(0.00)                  | 1(1.43)                  | 2(4.76)                |                  |
| <b>Vegetales</b>               | Temprana <26 Semanas       | 57(95.00) <sup>a</sup>   | 61(88.41) <sup>a</sup>   | 28(66.67) <sup>b</sup> | <b>&lt;0.001</b> |
|                                | A tiempo ≥26 Semanas       | 3(5.00) <sup>a</sup>     | 8(11.59) <sup>a</sup>    | 14(33.33) <sup>b</sup> |                  |
| <b>Carnes</b>                  | Temprana <26 Semanas       | 50(84.75) <sup>a</sup>   | 49(74.24) <sup>a</sup>   | 20(48.78) <sup>b</sup> | <b>&lt;0.001</b> |
|                                | A tiempo ≥26 Semanas       | 9(15.25) <sup>a</sup>    | 17(25.76) <sup>a</sup>   | 21(51.22) <sup>b</sup> |                  |
| <b>Cereal con gluten</b>       | Temprana <17 Semanas       | 0(0.00)                  | 0(0.00)                  | 0(0.00)                | 0.943            |
|                                | A tiempo ≥17 y ≤34 Semanas | 46(83.64)                | 53(84.13)                | 31(81.58)              |                  |
|                                | Tardía >34 Semanas         | 9(16.36)                 | 10(15.87)                | 7(18.42)               |                  |
| <b>Yogurt</b>                  | Temprana <35 Semanas       | 42(80.77) <sup>a</sup>   | 57(85.07) <sup>a</sup>   | 20(52.63) <sup>b</sup> | <b>&lt;0.001</b> |
|                                | A tiempo ≥35 Semanas       | 10(19.23) <sup>a</sup>   | 10(14.93) <sup>a</sup>   | 18(47.37) <sup>b</sup> |                  |
| <b>Otros productos lácteos</b> | Temprana <35 Semanas       | 26(49.06)                | 28(45.90)                | 10(28.57)              | 0.136            |
|                                | A tiempo ≥35 Semanas       | 27(50.94)                | 33(54.10)                | 25(71.43)              |                  |
| <b>Pescado</b>                 | Temprana <43 Semanas       | 43(84.31)                | 54(85.71)                | 28(73.68)              | 0.275            |
|                                | A tiempo ≥43 Semanas       | 8(15.69)                 | 9(14.29)                 | 10(26.32)              |                  |
| <b>Leguminosas</b>             | Temprana <43 Semanas       | 22(43.14)                | 18(30.00)                | 9(23.68)               | 0.127            |
|                                | A tiempo ≥43 Semanas       | 29(56.86)                | 42(70.00)                | 29(76.32)              |                  |
| <b>Yema de huevo</b>           | Temprana <43 Semanas       | 13(27.66)                | 17(28.81)                | 17(44.74)              | 0.177            |
|                                | A tiempo ≥43 Semanas       | 34(72.34)                | 42(71.19)                | 21(55.26)              |                  |
| <b>Huevo</b>                   | Temprana <52 Semanas       | 32(66.67) <sup>a</sup>   | 40(70.18) <sup>a,b</sup> | 33(89.19) <sup>b</sup> | <b>0.045</b>     |
|                                | A tiempo ≥52 Semanas       | 16(33.33) <sup>a</sup>   | 17(29.82) <sup>a,b</sup> | 4(10.81) <sup>b</sup>  |                  |

Datos presentados como n (%). Los valores de p se obtuvieron de la prueba de  $\chi^2$  o exacta de Fisher entre los grupos COGNIS. Los valores que no comparten el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en la prueba post hoc de Bonferroni. Negrita: p <0.05. AC: Alimentación complementaria; SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna.

## - Ingesta dietética hasta los 18 meses de edad de los lactantes COGNIS.

Una vez realizado este análisis sobre el momento y las características de la introducción de la AC, se procedió a evaluar la ingesta de energía y nutrientes a los 6, 12 y 18 meses de edad en los tres grupos de estudio.

- *Ingesta dietética a los 6 meses de edad:* La ingesta energética proporcionada por la AC en los lactantes alimentados con fórmula infantil

(SF o EF) fue significativamente mayor en comparación con los lactantes BF ( $p_{adj}<0.001$ ) (**Tabla 17**). Sin embargo, no se encontraron diferencias en la ingesta energética total (kcal/día) entre los tres grupos COGNIS ( $p_{adj}=0.722$ ). Además, la ingesta de proteínas (g/día) fue mayor en el grupo SF al compararlos con el grupo BF ( $p_{adj}=0.024$ ); se observó un porcentaje mayor de energía proveniente de proteína en ambos grupos alimentados con fórmula infantil (SF o EF) comparados con el grupo BF ( $p_{adj}<0.001$ ). Tanto la ingesta de carbohidratos (g/día) y el porcentaje de energía proveniente de carbohidratos fueron más altos en ambos grupos de fórmula infantil ( $p_{adj}<0.001$ ;  $p_{adj}<0.001$ , respectivamente). Con respecto a los lípidos, tanto su ingesta (g/día) como el porcentaje de energía proveniente de estos fueron menores en los grupos de fórmula infantil (SF o EF) en comparación con el grupo BF ( $p_{adj}<0.001$ ;  $p_{adj}<0.001$ , respectivamente). En cuanto a la ingesta de ácidos grasos, los grupos de fórmulas infantiles presentan una menor ingesta de ARA (g/día), ácido docosapentaenoico (DPA) (g/día) y ácido eicosapentaenoico (EPA) (g/día) ( $p_{adj}<0.001$ ;  $p_{adj}<0.001$ ;  $p_{adj}=0.001$ , respectivamente) al compararlos con el grupo BF. Sin embargo, la ingesta de DHA (g/día) fue menor en el grupo SF en comparación con los grupos EF y BF; así como en el grupo EF respecto al grupo BF ( $p_{adj}<0.001$ ). Los lactantes alimentados con ambas fórmulas infantiles (SF y EF) mostraron una mayor ingesta de ALA (g/día) ( $p_{adj}<0.001$ ).

En cuanto a la ingesta de vitaminas, los grupos alimentados con fórmula infantil (SF o EF) presentaron un mayor aporte de vitamina D ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ), vitamina B<sub>6</sub> (mg/día) y vitamina B<sub>12</sub> ( $\mu\text{g}/\text{día}$ ) al ser comparados con los lactantes BF (valores de  $p_{adj}<0.001$ ). Se observaron igualmente diferencias entre los grupos en la ingesta de micronutrientes como la colina (mg/día), calcio (mg/día), hierro (mg/día) y zinc (mg/día), ingestas que fueron mayores

en los lactantes que recibieron fórmula infantil (SF o EF) comparados con los lactantes BF (valores de  $p_{adj} < 0.001$ ) (**Tabla 18**).

- *Ingesta dietética a los 12 meses de edad:* No se encontraron diferencias significativas en la ingesta energética total de la AC entre los tres grupos COGNIS ( $p_{adj} = 0.243$ ) (**Tabla 17**). Aunque la ingesta de carbohidratos (g/día) no difirió entre los tres grupos COGNIS ( $p_{adj} = 0.249$ ), el porcentaje de energía proveniente de carbohidratos fue significativamente menor en el grupo BF comparado con ambos grupos alimentados con fórmula infantil (SF o EF) ( $p_{adj} = 0.001$ ). Los lactantes alimentados con SF o EF mostraron, asimismo una ingesta de lípidos (g/día) y un porcentaje de energía proveniente de este macronutriente más bajos en comparación con los lactantes BF ( $p_{adj} = 0.008$ ;  $p_{adj} < 0.001$ , respectivamente). Además, de acuerdo con la ingesta de ácidos grasos, de la misma manera los lactantes SF o EF mostraron menores ingestas de DAP y EPA ( $p_{adj} < 0.001$ ;  $p_{adj} = 0.001$ , respectivamente) al compararlos con el grupo BF. Sin embargo, la ingesta de ARA y DHA fue significativamente mayor en los grupos EF y BF comparados con el grupo SF ( $p_{adj} < 0.001$ ;  $p_{adj} < 0.001$ , respectivamente), mientras que la ingesta de ALA (g/día) fue menor en SF en comparación con los lactantes BF ( $p_{adj} = 0.031$ ).

La ingesta de vitamina B<sub>6</sub> fue mayor en EF con respecto al grupo BF ( $p_{adj} = 0.033$ ). Además, se observó que la ingesta de hierro ( $p_{adj} < 0.001$ ) y zinc ( $p_{adj} = 0.003$ ) fue mayor en los lactantes alimentados con fórmula infantil (SF o EF) comparados con los lactantes BF (**Tabla 18**).

- *Ingesta dietética a los 18 meses de edad:* La ingesta energética de la AC fue similar entre los tres grupos COGNIS ( $p_{adj} = 0.443$ ) (**Tabla 17**). La ingesta de carbohidratos fue mayor en el grupo SF en comparación con el grupo BF ( $p_{adj} = 0.015$ ); en contraste, el porcentaje de energía que proviene de estos fue mayor en los lactantes alimentados con fórmula infantil (SF o EF)

comparados con los lactantes BF ( $p_{adj}=0.001$ ). Los lactantes del grupo BF mostraron mayor porcentaje de energía proveniente de la ingesta de lípidos comparados con los lactantes con SF y EF ( $p_{adj}<0.001$ ). Además, las ingestas de ARA y DHA fueron significativamente menores en el grupo SF en comparación con el grupo BF ( $p_{adj}<0.001$ ;  $p_{adj}<0.001$ , respectivamente), mientras que la ingesta de EPA fue más baja en ambos grupos de fórmula infantil (SF o EF) compararlos con el grupo BF ( $p_{adj}<0.001$ ).

Finalmente, en los lactantes alimentados con fórmula infantil (SF o EF), las ingestas de hierro ( $p_{adj}=0.003$ ) y zinc ( $p_{adj}=0.003$ ) fueron significativamente mayores en comparación con los lactantes BF (**Tabla 18**).

**Tabla 17.** Ingesta dietética de macronutrientes durante los primeros 18 meses de edad en los grupos de estudio COGNIS.

|                                     |    | 6 meses<br>(SF n=54; EF n=58; BF n=39) |                        | 12 meses<br>(SF n=45; EF n=60; BF n=37) |                        | 18 meses<br>(SF n=44; EF n=53; BF n=34) |                        |
|-------------------------------------|----|--|------------------------|---|------------------------|---|------------------------|
|                                     |    | <i>P</i>                               | <i>P<sub>adj</sub></i> | <i>P</i>                                | <i>P<sub>adj</sub></i> | <i>P</i>                                | <i>P<sub>adj</sub></i> |
| <b>Energía (kcal/día)</b>           | SF | 783.32±153.71                          |                        | 933.54±170.05                           |                        | 1.148.12±244.84                         |                        |
|                                     | EF | 780.66±203.31                          | 0.976                  | 978.33±203.28                           | 0.465                  | 1.163.43±248.10                         | 0.397                  |
|                                     | BF | 788.14±108.56                          | 0.722                  | 950.12±178.86                           | 0.916                  | 1.096.71±154.47                         | 0.596                  |
| <b>Energía (kcal/kg/día)</b>        | SF | 100.42±21.27 <sup>ab</sup>             |                        | 94.03±18.47                             |                        | 102.60±20.07                            |                        |
|                                     | EF | 101.67±24.63 <sup>b</sup>              | 0.203                  | 102.34±26.32                            | 0.165                  | 105.11±28.05                            | 0.712                  |
|                                     | BF | 108.42±19.97 <sup>a</sup>              | <b>0.049</b>           | 100.90±21.42                            | 0.461                  | 101.10±16.69                            | 0.990                  |
| <b>Energía de FI o BF (%)</b>       | SF | 59.73±16.68 <sup>a</sup>               |                        | 34.88±11.06                             |                        | 26.51±10.21                             |                        |
|                                     | EF | 61.19±13.89 <sup>a</sup>               | <b>&lt;0.001</b>       | 35.80±12.39                             | 0.102                  | 27.05±11.46                             | 0.498                  |
|                                     | BF | 77.60±24.72 <sup>b</sup>               | <b>&lt;0.001</b>       | 42.33±18.52                             | 0.243                  | 22.71±16.18                             | 0.443                  |
| <b>Energía de AC (%)</b>            | SF | 40.27±16.68 <sup>a</sup>               |                        | 65.12±11.06                             |                        | 73.49±10.21                             |                        |
|                                     | EF | 38.81±13.89 <sup>a</sup>               | <b>&lt;0.001</b>       | 64.20±12.39                             | 0.102                  | 72.95±11.46                             | 0.498                  |
|                                     | BF | 22.40±24.72 <sup>b</sup>               | <b>&lt;0.001</b>       | 57.67±18.52                             | 0.243                  | 77.29±16.18                             | 0.443                  |
| <b>Proteína (g/día)</b>             | SF | 18.59±5.21 <sup>a</sup>                |                        | 32.33±8.37                              |                        | 41.03±7.37                              |                        |
|                                     | EF | 17.66±4.97 <sup>ab</sup>               | <b>&lt;0.001</b>       | 33.93±7.87                              | 0.278                  | 44.17±11.16                             | 0.052                  |
|                                     | BF | 13.98±4.90 <sup>b</sup>                | <b>0.024</b>           | 31.27±8.36                              | 0.389                  | 39.56±6.98                              | 0.165                  |
| <b>Proteína (g/kg/día)</b>          | SF | 2.38±0.69                              |                        | 3.25±0.84                               |                        | 3.68±0.65                               |                        |
|                                     | EF | 2.28±0.54                              | <b>0.005</b>           | 3.57±1.12                               | 0.235                  | 4.01±1.30                               | 0.142                  |
|                                     | BF | 1.93±0.78                              | 0.232                  | 3.33±0.98                               | 0.421                  | 3.65±0.70                               | 0.471                  |
| <b>Energía de proteína (%)</b>      | SF | 9.52±1.99 <sup>a</sup>                 |                        | 13.83±2.12                              |                        | 14.50±2.15                              |                        |
|                                     | EF | 9.13±1.89 <sup>a</sup>                 | <b>&lt;0.001</b>       | 13.96±2.00                              | 0.256                  | 15.18±2.20                              | 0.203                  |
|                                     | BF | 7.01±1.99 <sup>b</sup>                 | <b>&lt;0.001</b>       | 13.20±2.77                              | 0.120                  | 14.49±2.03                              | 0.325                  |
| <b>Carbohidratos (g/día)</b>        | SF | 110.99±24.23 <sup>a</sup>              |                        | 134.12±25.36                            |                        | 155.57±38.97 <sup>a</sup>               |                        |
|                                     | EF | 112.83±34.40 <sup>a</sup>              | <b>&lt;0.001</b>       | 137.76±33.62                            | 0.090                  | 150.96±38.84 <sup>ab</sup>              | <b>0.016</b>           |
|                                     | BF | 88.80±20.53 <sup>b</sup>               | <b>&lt;0.001</b>       | 123.97±29.29                            | 0.322                  | 132.99±22.43 <sup>b</sup>               | <b>0.015</b>           |
| <b>Energía de carbohidratos (%)</b> | SF | 56.66±5.53 <sup>a</sup>                |                        | 57.61±5.46 <sup>a</sup>                 |                        | 54.01±4.63 <sup>a</sup>                 |                        |
|                                     | EF | 57.46±4.94 <sup>a</sup>                | <b>&lt;0.001</b>       | 56.11±5.21 <sup>a</sup>                 | <b>&lt;0.001</b>       | 51.86±6.80 <sup>a</sup>                 | <b>0.001</b>           |
|                                     | BF | 44.82±6.63 <sup>b</sup>                | <b>&lt;0.001</b>       | 52.04±6.00 <sup>b</sup>                 | <b>0.001</b>           | 48.68±6.09 <sup>b</sup>                 | <b>&lt;0.001</b>       |
| <b>Lípidos (g/día)</b>              | SF | 29.44±7.94 <sup>a</sup>                |                        | 29.75±8.03 <sup>a</sup>                 |                        | 40.19±9.91                              |                        |
|                                     | EF | 28.75±7.42 <sup>a</sup>                | <b>&lt;0.001</b>       | 32.40±7.93 <sup>a</sup>                 | <b>0.001</b>           | 42.54±11.51                             | 0.141                  |
|                                     | BF | 41.94±6.96 <sup>b</sup>                | <b>&lt;0.001</b>       | 36.58±9.14 <sup>b</sup>                 | <b>0.008</b>           | 45.17±11.32                             | 0.053                  |
| <b>Energía de lípidos (%)</b>       | SF | 33.80±5.58 <sup>a</sup>                |                        | 28.57±4.46 <sup>a</sup>                 |                        | 31.49±4.13 <sup>a</sup>                 |                        |
|                                     | EF | 33.41±4.80 <sup>a</sup>                | <b>&lt;0.001</b>       | 29.93±4.16 <sup>a</sup>                 | <b>&lt;0.001</b>       | 32.95±5.90 <sup>a</sup>                 | <b>&lt;0.001</b>       |
|                                     | BF | 48.21±7.70 <sup>b</sup>                | <b>&lt;0.001</b>       | 34.76±6.48 <sup>b</sup>                 | <b>&lt;0.001</b>       | 36.83±5.99 <sup>b</sup>                 | <b>&lt;0.001</b>       |
| <b>ARA (g/día)</b>                  | SF | 0.02±0.03 <sup>a</sup>                 |                        | 0.03±0.04 <sup>a</sup>                  |                        | 0.05±0.03 <sup>a</sup>                  |                        |
|                                     | EF | 0.12±0.04 <sup>a</sup>                 | <b>&lt;0.001</b>       | 0.09±0.04 <sup>b</sup>                  | <b>&lt;0.001</b>       | 0.10±0.05 <sup>b</sup>                  | <b>&lt;0.001</b>       |
|                                     | BF | 0.23±0.07 <sup>b</sup>                 | <b>&lt;0.001</b>       | 0.11±0.08 <sup>b</sup>                  | <b>&lt;0.001</b>       | 0.10±0.07 <sup>b</sup>                  | <b>&lt;0.001</b>       |
| <b>DPA (g/día)</b>                  | SF | 0.01±0.05 <sup>a</sup>                 |                        | 0.01±0.01 <sup>a</sup>                  |                        | 0.01±0.01                               |                        |
|                                     | EF | 0.00±0.01 <sup>a</sup>                 | <b>&lt;0.001</b>       | 0.02±0.02 <sup>a</sup>                  | <b>&lt;0.001</b>       | 0.01±0.02                               | <b>0.008</b>           |
|                                     | BF | 0.08±0.02 <sup>b</sup>                 | <b>&lt;0.001</b>       | 0.04±0.03 <sup>b</sup>                  | <b>&lt;0.001</b>       | 0.03±0.03                               | 0.102                  |
| <b>EPA (g/día)</b>                  | SF | 0.01±0.03 <sup>a</sup>                 |                        | 0.01±0.02 <sup>a</sup>                  |                        | 0.02±0.03 <sup>a</sup>                  |                        |
|                                     | EF | 0.00±0.00 <sup>a</sup>                 | <b>0.003</b>           | 0.01±0.01 <sup>a</sup>                  | <b>&lt;0.001</b>       | 0.01±0.02 <sup>a</sup>                  | <b>&lt;0.001</b>       |
|                                     | BF | 0.32±0.96 <sup>b</sup>                 | <b>0.001</b>           | 0.05±0.05 <sup>b</sup>                  | <b>0.001</b>           | 0.05±0.06 <sup>b</sup>                  | <b>&lt;0.001</b>       |
| <b>DHA (g/día)</b>                  | SF | 0.02±0.09 <sup>a</sup>                 |                        | 0.04±0.05 <sup>a</sup>                  |                        | 0.07±0.07 <sup>a</sup>                  |                        |
|                                     | EF | 0.08±0.02 <sup>b</sup>                 | <b>&lt;0.001</b>       | 0.10±0.05 <sup>b</sup>                  | <b>&lt;0.001</b>       | 0.11±0.05 <sup>ab</sup>                 | <b>&lt;0.001</b>       |
|                                     | BF | 0.23±0.07 <sup>c</sup>                 | <b>&lt;0.001</b>       | 0.12±0.10 <sup>b</sup>                  | <b>&lt;0.001</b>       | 0.15±0.12 <sup>b</sup>                  | <b>&lt;0.001</b>       |
| <b>AL (g/día)</b>                   | SF | 4.44±1.41                              |                        | 3.67±1.18                               |                        | 4.64±1.77                               |                        |
|                                     | EF | 4.31±1.31                              | <b>0.015</b>           | 4.10±1.45                               | <b>&lt;0.001</b>       | 4.68±1.88                               | 0.320                  |
|                                     | BF | 3.87±0.70                              | 0.875                  | 3.28±1.08                               | 0.075                  | 4.12±1.75                               | 0.866                  |
| <b>ALA (g/día)</b>                  | SF | 0.41±0.13 <sup>a</sup>                 |                        | 0.37±0.12 <sup>a</sup>                  |                        | 0.45±0.14                               |                        |
|                                     | EF | 0.39±0.11 <sup>a</sup>                 | <b>&lt;0.001</b>       | 0.40±0.12 <sup>ab</sup>                 | <b>0.028</b>           | 0.49±0.15                               | 0.443                  |
|                                     | BF | 0.53±0.08 <sup>b</sup>                 | <b>&lt;0.001</b>       | 0.44±0.13 <sup>b</sup>                  | <b>0.031</b>           | 0.46±0.17                               | 0.542                  |

La ingesta de nutrientes se presenta como media±DE. El valor *p* se obtuvo de ANOVA; *p<sub>adj</sub>* se obtuvo utilizando un modelo lineal general multivariado (MANCOVA) para las diferencias grupales, incluyendo los efectos de los siguientes factores de confusión: lugar de residencia, IQ (coeficiente intelectual) materno, edad materna y paterna, nivel educativo materno y paterno. Los valores que no comparten el mismo sufijo (abc) fueron significativamente diferentes en la prueba post hoc de Bonferroni. Negrita: *p* < 0.05. SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna; FI: Fórmula infantil (SF o EF); AC: Alimentación complementaria; ARA: Ácido araquidónico; DPA: Ácido docosapentaenoico; EPA: Ácido eicosapentaenoico; DHA: Ácido docosahexaenoico; AL: Ácido linoleico; ALA: Ácido α-linolénico.

**Tabla 18.** Ingesta dietética de micronutrientes durante los primeros 18 meses de edad en los grupos de estudio COGNIS.

|                                   |    | 6 meses<br>(SF n=54; EF n=58; BF n=39) |  |                  |                  | 12 meses<br>(SF n=45; EF n=60; BF n=37) |  |                  |                  | 18 meses<br>(SF n=44; EF n=53; BF n=34) |  |                  |              |
|-----------------------------------|----|--|--|------------------|------------------|---|--|------------------|------------------|---|--|------------------|--------------|
|                                   |    | P                                      |  | P <sub>adj</sub> |                  | P                                       |  | P <sub>adj</sub> |                  | P                                       |  | P <sub>adj</sub> |              |
|                                   |    |  |  |                  |                  |   |  |                  |                  |   |  |                  |              |
| Vitamina A (µg/día)               | SF | 814.69±246.69                          |  |                  |                  | 873.98±405.82                           |  |                  |                  | 849.48±314.79                           |  |                  |              |
|                                   | EF | 791.14±250.74                          |  | 0.246            | 0.689            | 829.10±364.77                           |  | 0.824            | 0.886            | 919.58±520.07                           |  | 0.111            | 0.099        |
|                                   | BF | 733.82±171.67                          |  |                  |                  | 841.43±330.78                           |  |                  |                  | 736.32±219.14                           |  |                  |              |
| Vitamina D (µg/día)               | SF | 9.26±2.61 <sup>a</sup>                 |  |                  |                  | 8.18±2.27                               |  |                  |                  | 7.23±3.11                               |  |                  |              |
|                                   | EF | 9.59±3.47 <sup>a</sup>                 |  | <b>&lt;0.001</b> | <b>&lt;0.001</b> | 8.24±2.87                               |  | <b>0.006</b>     | 0.093            | 7.04±3.67                               |  | 0.305            | 0.283        |
|                                   | BF | 3.06±3.06 <sup>b</sup>                 |  |                  |                  | 5.86±5.91                               |  |                  |                  | 6.02±4.20                               |  |                  |              |
| Vitamina B <sub>6</sub> (mg/día)  | SF | 0.91±0.30 <sup>a</sup>                 |  |                  |                  | 1.07±0.35 <sup>ab</sup>                 |  |                  |                  | 1.24±0.33                               |  |                  |              |
|                                   | EF | 0.95±0.36 <sup>a</sup>                 |  | <b>&lt;0.001</b> | <b>&lt;0.001</b> | 1.15±0.32 <sup>a</sup>                  |  | <b>0.033</b>     | <b>0.033</b>     | 1.29±0.37                               |  | 0.429            | 0.346        |
|                                   | BF | 0.42±0.32 <sup>b</sup>                 |  |                  |                  | 0.97±0.28 <sup>b</sup>                  |  |                  |                  | 1.19±0.34                               |  |                  |              |
| Ácido fólico (µg/día)             | SF | 114.60±32.55                           |  |                  |                  | 146.78±48.70                            |  |                  |                  | 174.12±51.34                            |  |                  |              |
|                                   | EF | 104.18±28.39                           |  | 0.091            | 0.126            | 148.95±40.71                            |  | 0.958            | 0.881            | 173.06±56.26                            |  | 0.497            | 0.230        |
|                                   | BF | 102.70±26.78                           |  |                  |                  | 149.35±45.60                            |  |                  |                  | 161.56±40.44                            |  |                  |              |
| Vitamina B <sub>12</sub> (µg/día) | SF | 1.27±0.60 <sup>a</sup>                 |  |                  |                  | 1.45±0.53                               |  |                  |                  | 2.01±0.80                               |  |                  |              |
|                                   | EF | 1.21±0.49 <sup>a</sup>                 |  | <b>&lt;0.001</b> | <b>&lt;0.001</b> | 1.49±0.74                               |  | 0.373            | 0.093            | 2.51±1.90                               |  | 0.198            | 0.282        |
|                                   | BF | 0.72±0.33 <sup>b</sup>                 |  |                  |                  | 1.69±1.12                               |  |                  |                  | 2.28±0.80                               |  |                  |              |
| Colina (mg/día)                   | SF | 103.56±34.37 <sup>a</sup>              |  |                  |                  | 92.44±27.16                             |  |                  |                  | 101.81±44.42                            |  |                  |              |
|                                   | EF | 102.07±26.86 <sup>a</sup>              |  | <b>&lt;0.001</b> | <b>&lt;0.001</b> | 97.93±38.76                             |  | 0.310            | 0.337            | 108.63±43.92                            |  | 0.300            | 0.583        |
|                                   | BF | 153.02±25.47 <sup>b</sup>              |  |                  |                  | 104.81±41.44                            |  |                  |                  | 93.37±46.13                             |  |                  |              |
| Calcio (mg/día)                   | SF | 612.31±171.71 <sup>a</sup>             |  |                  |                  | 630.51±132.12                           |  |                  |                  | 713.84±178.51                           |  |                  |              |
|                                   | EF | 619.79±228.69 <sup>a</sup>             |  | <b>&lt;0.001</b> | <b>&lt;0.001</b> | 632.45±171.03                           |  | 0.308            | 0.638            | 785.79±222.41                           |  | 0.241            | 0.335        |
|                                   | BF | 394.69±111.93 <sup>b</sup>             |  |                  |                  | 579.05±232.08                           |  |                  |                  | 748.56±221.87                           |  |                  |              |
| Hierro (mg/día)                   | SF | 8.19±1.99 <sup>a</sup>                 |  |                  |                  | 10.69±2.48 <sup>a</sup>                 |  |                  |                  | 11.26±3.18 <sup>a</sup>                 |  |                  |              |
|                                   | EF | 8.17±2.64 <sup>a</sup>                 |  | <b>&lt;0.001</b> | <b>&lt;0.001</b> | 11.00±2.85 <sup>a</sup>                 |  | <b>&lt;0.001</b> | <b>&lt;0.001</b> | 11.25±4.08 <sup>a</sup>                 |  | <b>0.003</b>     | <b>0.003</b> |
|                                   | BF | 2.63±2.81 <sup>b</sup>                 |  |                  |                  | 7.34±3.60 <sup>b</sup>                  |  |                  |                  | 8.80±2.83 <sup>b</sup>                  |  |                  |              |
| Zinc (mg/día)                     | SF | 5.37±1.58 <sup>a</sup>                 |  |                  |                  | 5.69±1.50 <sup>a</sup>                  |  |                  |                  | 6.43±1.53 <sup>a</sup>                  |  |                  |              |
|                                   | EF | 5.38±1.31 <sup>a</sup>                 |  | <b>&lt;0.001</b> | <b>&lt;0.001</b> | 6.09±1.62 <sup>a</sup>                  |  | <b>&lt;0.001</b> | <b>0.003</b>     | 6.85±1.87 <sup>a</sup>                  |  | <b>0.001</b>     | <b>0.003</b> |
|                                   | BF | 2.54±1.11 <sup>b</sup>                 |  |                  |                  | 4.50±1.47 <sup>b</sup>                  |  |                  |                  | 5.44±1.51 <sup>b</sup>                  |  |                  |              |

La ingesta de nutrientes se presenta como media±DE. El valor p se obtuvo de ANOVA; p<sub>adj</sub> se obtuvo utilizando un modelo lineal general (MANCOVA) para las diferencias grupales, incluyendo los efectos de los siguientes factores de confusión: lugar de residencia, IQ (coeficiente intelectual) materno, edad materna y paterna, nivel educativo materno y paterno. Los valores que no comparten el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en la prueba post hoc de Bonferroni. Negrita: p < 0.05. SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna.

## - Índice de calidad de la ingesta dietética

Con el objetivo de analizar la ingesta de nutrientes hasta los 18 meses en lactantes COGNIS, se procedió a calcular el índice de calidad de la ingesta dietética, comparándose además la ingesta de nutrientes obtenida frente a la recomendación de ingesta diaria. La ingesta de nutrientes según grupo de estudio y su comparación con la ingesta recomendada se muestran en la **Tabla 19** y **Tabla 20**.

- **Índice de adecuación de nutrientes (NAR) a los 6 meses de edad:** Los tres grupos COGNIS presentaron una ingesta proteica excesiva (NAR >1.10), aunque el índice observado en el grupo BF mostró valores más cercanos a la



ingesta adecuada ( $NAR \geq 0.90$  y  $\leq 1.10$ ) en comparación con el grupo SF ( $p_{adj}=0.023$ ). La ingesta de carbohidratos también fue excesiva en los tres grupos de COGNIS; en los grupos SF y EF fue significativamente mayor comparada con BF ( $p_{adj}<0.001$ ). Con respecto a la ingesta de lípidos, se observó que los índices de los lactantes alimentados con fórmula infantil (SF o EF) mostraban valores cercanos a la ingesta recomendada, mientras que dicha ingesta en el grupo BF fue excesiva ( $p_{adj}<0.001$ ) (**Tabla 19**). En general, a los 6 meses de edad, se reportó una ingesta excesiva de micronutrientes (vitaminas y minerales), lo que indica una ingesta superior a la recomendada para la edad. Con respecto a la adecuación de la ingesta de nutrientes, se encontró:

*i) NAR de ácidos grasos:* La ingesta de DHA fue significativamente diferente en los tres grupos COGNIS; siendo deficiente ( $NAR < 0.9$ ) en el grupo SF, cercana a la adecuación en el grupo EF y excesiva en el grupo BF ( $p_{adj}<0.001$ ). La ingesta de AL no mostró diferencias ( $p_{adj}=0.510$ ); sin embargo, la ingesta en los grupos SF y EF estuvo muy cerca de lo adecuado en comparación con el grupo BF; y la ingesta de ALA fue deficiente en los grupos de fórmula infantil comparados con el grupo BF, el cual presentó una ingesta adecuada ( $p_{adj}<0.001$ ) (**Tabla 19**).

*ii) NAR de vitaminas:* La ingesta de vitamina A y ácido fólico fue excesiva en los tres grupos de estudio, sin observarse diferencias significativas entre estos ( $p_{adj}=0.692$ ;  $p_{adj}=0.125$ , respectivamente). La vitamina D fue adecuada en ambos grupos de fórmula infantil, mientras que el grupo BF fue significativamente deficiente ( $p_{adj}<0.001$ ). Por el contrario, la ingesta de vitamina B<sub>6</sub> y vitamina B<sub>12</sub> se encontró en exceso en los tres grupos COGNIS; y mostraron diferencias entre los grupos de fórmula infantil en comparación con los lactantes BF ( $p_{adj}<0.001$ ;  $p_{adj}<0.001$ , respectivamente). Los grupos de fórmula infantil (SF o EF) estuvieron significativamente cerca de una ingesta

adecuada de colina, comparados con el grupo BF en el que fue ligeramente excesiva ( $p_{adj}<0.001$ ).

iii) *NAR de minerales*: Las ingestas de calcio y de hierro fueron superiores a las recomendadas en los tres grupos COGNIS, con diferencias significativas entre los grupos de fórmulas infantiles (SF o EF) en comparación con el grupo BF a los 6 meses (valores de  $p_{adj}<0.001$ ). Finalmente, la ingesta de zinc mostró valores cercanos a los recomendados en el grupo BF, al compararla con los lactantes alimentados con fórmula infantil, en los que la ingesta fue significativamente excesiva ( $p_{adj}<0.001$ ) (**Tabla 20**).

- *Índice de adecuación de nutrientes (NAR) a los 12 meses de edad*: Los tres grupos de COGNIS presentaron una ingesta excesiva de proteínas, pero no se encontraron diferencias significativas ( $p_{adj}=0.389$ ). La ingesta de lípidos fue significativamente más cercana a lo adecuado en los grupos SF y EF en comparación con el grupo BF que fue ligeramente excesiva ( $p_{adj}=0.008$ ) (**Tabla 19**). En general, a los 12 meses de edad se reportó un exceso de ingesta de micronutrientes (vitaminas y minerales), superior a lo recomendado para la edad. Con respecto a la adecuación de la ingesta de nutrientes, se encontró:
  - NAR de ácidos grasos*: La ingesta de DHA fue adecuada en el grupo EF y cercana a la recomendada en el grupo BF comparado con el grupo SF, en el cual se observó una ingesta deficiente ( $p_{adj}<0.001$ ); asimismo, se encontraron déficits en las ingestas de AL y de ALA en los tres grupos de estudio, sin embargo, no se mostró diferencia ( $p_{adj}=0.055$ ;  $p_{adj}=0.146$ , respectivamente).
  - NAR de vitaminas*: La ingesta de vitamina A, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> fue excesiva, en los tres grupos de estudio, sin diferencias significativas ( $p_{adj}=0.886$ ;  $p_{adj}=0.884$ ,  $p_{adj}=0.504$ , respectivamente). La ingesta de vitamina B<sub>6</sub> fue significativamente excesiva en los lactantes EF en comparación con los lactantes BF ( $p_{adj}=0.033$ ). No obstante, la ingesta de vitamina D estaba cerca de lo adecuado en los grupos SF y EF, comparados con el grupo BF en

el que era deficiente, a pesar de que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p_{adj}=0.093$ ). La ingesta de colina fue deficiente en los tres grupos ( $p_{adj}=0.347$ ) sin observarse diferencias significativas entre ellos.

*iii) NAR de minerales:* La ingesta de hierro fue significativamente adecuada en los grupos de fórmula infantil (SF o EF) en comparación con el grupo BF, donde la ingesta fue deficitaria ( $p_{adj}<0.001$ ). Además, se observó que la ingesta de calcio fue excesiva en el tres grupos COGNIS, pero sin diferencias significativas ( $p_{adj}=0.635$ ). Mientras que, la ingesta de zinc fue significativamente excesiva en los grupos de fórmula infantil (SF o EF) comparados con el grupo BF ( $p_{adj}=0.003$ ) (**Tabla 20**).

- *Índice de adecuación de nutrientes (NAR) a los 18 meses de edad:* Los tres grupos COGNIS presentaron una ingesta excesiva de proteínas, sin mostrar diferencias significativas entre ellos ( $p_{adj}=0.166$ ). La ingesta de carbohidratos fue significativamente excesiva en el grupo SF en comparación con el grupo BF, que mostraba una ingesta adecuada ( $p_{adj}=0.015$ ) (**Tabla 19**). En general, a los 18 meses de edad se reportó una ingesta de micronutrientes (vitaminas y minerales), superior a la recomendada para la edad. Con respecto al índice de adecuación de los distintos nutrientes se encontró:

*i) NAR de ácidos grasos:* La ingesta de DHA fue significativamente deficiente en el grupo SF comparado con el grupo EF, donde la ingesta fue adecuada ( $p_{adj}<0.001$ ); se encontraron, déficits en la ingesta de AL y ALA en los tres grupos de estudio, sin diferencia significativas entre grupos ( $p_{adj}=0.680$ ;  $p_{adj}=0.702$ , respectivamente) (**Tabla 19**).

*ii) NAR de vitaminas:* Las ingestas de vitamina A, vitamina B<sub>6</sub>, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> fueron excesivas en los tres grupos de estudio, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas ( $p_{adj}=0.099$ ;  $p_{adj}=0.346$ ;  $p_{adj}=0.234$ ;  $p_{adj}=0.282$ , respectivamente). Por el contrario, la ingesta de

vitamina D y colina fue deficiente en los tres grupos, pero no se encontraron diferencias significativas ( $p_{adj}=0.286$ ;  $p_{adj}=0.587$ , respectivamente).

*iii) NAR de los minerales:* La ingesta de calcio fue adecuada en el grupo SF y muy cercana a la recomendada en los grupos EF y BF ( $p_{adj}=0.328$ ). Finalmente, se observó que los lactantes alimentados con fórmulas infantiles (SF o EF) mostraron una ingesta de hierro y zinc significativamente excesiva comparados con el grupo BF ( $p_{adj}=0.003$ ;  $p_{adj}=0.003$ , respectivamente) (**Tabla 20**).

**Tabla 19.** Índice de adecuación de nutrientes (NAR) de los macronutrientes de la ingesta dietética hasta los 18 meses de edad por grupos COGNIS.

|                       | 6 meses          |                   |                        |                        | 12 meses         |                        |                        |        | 18 meses           |                        |                         |        |                  |
|-----------------------|------------------|-------------------|------------------------|------------------------|------------------|------------------------|------------------------|--------|--------------------|------------------------|-------------------------|--------|------------------|
|                       | RDA <sup>1</sup> | Ingesta           | NAR                    | p                      | RDA <sup>1</sup> | Ingesta                | NAR                    | p      | RDA <sup>1</sup>   | Ingesta                | NAR                     | p      | p <sub>adj</sub> |
| Energía (kcal/kg/día) | SF               | 100.42±21.27      | 1.24±0.26              |                        | 94.03±18.47      | 1.18±0.23              |                        |        | 102.60±20.07       | 1.26±0.25              |                         |        |                  |
|                       | EF               | 81.0 <sup>2</sup> | 101.67±24.63           | 1.26±0.30              | 0.205            | 102.34±26.32           | 1.28±0.33              | 0.162  | 81.25 <sup>2</sup> | 105.11±28.05           | 1.29±0.35               | 0.708  | 0.990            |
| Proteína (g/día)      | SF               | 108.42±19.97      | 1.34±0.25              |                        | 100.90±21.42     | 1.26±0.27              |                        |        | 101.10±16.69       | 1.24±0.21              |                         |        |                  |
|                       | EF               | 9.1               | 18.59±5.21             | 2.04±0.57 <sup>a</sup> | <0.001           | 32.33±8.37             | 2.94±0.76              | 0.278  | 13 <sup>4</sup>    | 41.03±7.37             | 3.16±0.57               | 0.052  | 0.166            |
| Carbohidratos (g/día) | SF               | 110.99±24.23      | 1.85±0.40 <sup>1</sup> |                        | 134.12±25.36     | 1.41±0.27              |                        |        | 155.57±38.97       | 1.20±0.30 <sup>4</sup> |                         |        |                  |
|                       | EF               | 60                | 112.83±34.40           | 1.88±0.57 <sup>a</sup> | <0.001           | 137.76±33.62           | 1.45±0.35              | 0.093  | 130 <sup>4</sup>   | 150.96±38.84           | 1.16±0.30 <sup>ab</sup> | 0.016  | 0.015            |
| Lípidos (g/día)       | SF               | 88.80±20.53       | 1.48±0.34 <sup>b</sup> |                        | 123.97±29.29     | 1.31±0.31              |                        |        | 132.99±22.43       | 1.02±0.17 <sup>b</sup> |                         |        |                  |
|                       | EF               | 31                | 29.44±7.94             | 0.95±0.26 <sup>a</sup> | <0.001           | 29.75±8.03             | 0.99±0.27 <sup>a</sup> | 0.001  | 0.008              | 40.19±9.91             | 0.00±0.00               | ---    | ---              |
| DHA (g/día)           | SF               | 41.94±6.96        | 1.35±0.22 <sup>b</sup> |                        | 36.58±9.14       | 1.22±0.30 <sup>b</sup> |                        |        | 45.17±11.32        | 0.00±0.00              |                         |        |                  |
|                       | EF               | 0.1 <sup>3</sup>  | 0.02±0.09              | 0.24±0.09 <sup>a</sup> | <0.001           | 0.04±0.05              | 0.39±0.50 <sup>a</sup> | <0.001 | <0.001             | 0.07±0.07              | 0.65±0.65 <sup>a</sup>  | <0.001 | <0.001           |
| ALA (g/día)           | SF               | 4.44±1.41         | 1.01±0.32              |                        | 3.67±1.18        | 0.80±0.26              |                        |        | 4.64±1.77          | 0.66±0.25 <sup>b</sup> |                         |        |                  |
|                       | EF               | 4.4               | 4.31±1.31              | 0.98±0.30              | <0.001           | 4.10±1.45              | 0.89±0.32              | 0.009  | 0.055              | 4.68±1.88              | 0.67±0.27               | 0.311  | 0.680            |
| ALA (g/día)           | SF               | 3.87±0.70         | 0.88±0.16              |                        | 3.28±1.08        | 0.71±0.24              |                        |        | 4.12±1.75          | 0.59±0.25              |                         |        |                  |
|                       | EF               | 0.5               | 0.41±0.13              | 0.81±0.25 <sup>a</sup> | <0.001           | 0.37±0.12              | 0.73±0.23              | 0.028  | 0.146              | 0.45±0.14              | 0.65±0.20               | 0.437  | 0.702            |
|                       | BF               | 0.53±0.08         | 1.05±0.16 <sup>b</sup> |                        | 0.44±0.13        | 0.88±0.26              |                        |        | 0.49±0.15          | 0.70±0.22              |                         |        |                  |

Datos presentados como media±DE. El valor p se obtuvo utilizando un modelo lineal general (MANCOVA) para las diferencias grupales, incluyendo los efectos de los siguientes factores de confusión: lugar de residencia, IQ (coeficiente intelectual) materno, edad materna y paterna, nivel educativo materno y paterno. Los valores que no comparten el mismo sufijo (abc) fueron significativamente diferentes en la prueba post hoc de Bonferroni. Negrita: p < 0.05. SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna; RDA: Ingesta dietética recomendada; NAR: Índice de adecuación de nutrientes; DHA: Ácido docosahexaenoico; ALA: Ácido alfa-linolénico; RDA 6 meses: 0-6 meses; RDA 12 meses: 6-12 meses y RDA 18 meses: 1-3 años. <sup>1</sup>: Recomendación presentada como Ingesta Adecuada (14); <sup>2</sup>: Recomendación energética, según FAO<sup>45</sup>; <sup>3</sup>: Recomendación de ingesta de DHA, según EFS<sup>41,42</sup>; <sup>4</sup>: Recomendación presentada como RDA.

**Tabla 20.** Índice de adecuación de nutrientes (NAR) de los micronutrientes de la ingesta dietética hasta los 18 meses de edad por grupos COGNIS.

|   | 6 meses          |               |                         |        | 12 meses         |                         |        |        | 18 meses         |                        |       |       |                  |
|---|------------------|---------------|-------------------------|--------|------------------|-------------------------|--------|--------|------------------|------------------------|-------|-------|------------------|
|   | RDA <sup>1</sup> | Ingesta       | NAR                     | p      | RDA <sup>1</sup> | Ingesta                 | NAR    | p      | RDA <sup>1</sup> | Ingesta                | NAR   | p     | p <sub>adj</sub> |
| <b>Vitamina A (µg/día)</b>              | SF               | 814.69±246.69 | 2.04±0.62               |        | 873.98±405.82    | 1.75±0.81               |        |        | 849.48±314.79    | 2.83±1.05              |       |       |                  |
|   | EF               | 791.14±250.74 | 1.98±0.63               | 0.248  | 829.10±364.77    | 1.66±0.73               | 0.825  | 0.886  | 919.58±520.07    | 3.07±1.73              | 0.111 | 0.099 |                  |
|   | BF               | 733.82±171.67 | 1.84±0.43               |        | 841.43±330.78    | 1.68±0.66               |        |        | 736.32±219.14    | 2.46±0.73              |       |       |                  |
| <b>Vitamina D (µg/día)</b>              | SF               | 9.26±2.61     | 0.93±0.26 <sup>a</sup>  | <0.001 | 8.18±2.27        | 0.82±0.23               | 0.071  | 0.093  | 7.23±3.11        | 0.48±0.21              |       |       |                  |
|   | EF               | 9.59±3.47     | 0.96±0.35 <sup>a</sup>  |        | 8.24±2.87        | 0.82±0.29               |        |        | 7.04±3.67        | 0.47±0.25              | 0.307 | 0.286 |                  |
|   | BF               | 3.06±3.06     | 0.31±0.31 <sup>b</sup>  |        | 5.86±5.91        | 0.59±0.59               |        |        | 6.02±4.20        | 0.40±0.28              |       |       |                  |
| <b>Vitamina B<sub>6</sub> (mg/día)</b>  | SF               | 0.91±0.30     | 9.10±2.99 <sup>a</sup>  | <0.001 | 1.07±0.35        | 3.55±1.15 <sup>ab</sup> | 0.034  | 0.033  | 1.24±0.33        | 2.48±0.66              |       |       |                  |
|   | EF               | 0.95±0.36     | 9.47±3.60 <sup>a</sup>  |        | 1.15±0.32        | 3.83±1.08 <sup>a</sup>  |        |        | 1.29±0.37        | 2.58±0.74              | 0.429 | 0.346 |                  |
|   | BF               | 0.42±0.32     | 4.16±3.19 <sup>b</sup>  |        | 0.97±0.28        | 3.24±0.92 <sup>b</sup>  |        |        | 1.19±0.34        | 2.38±0.69              |       |       |                  |
| <b>Ácido fólico (µg/día)</b>            | SF               | 114.60±32.55  | 1.76±0.50               |        | 146.78±48.70     | 1.84±0.61               |        |        | 174.12±51.34     | 1.16±0.34              |       |       |                  |
|   | EF               | 104.18±28.39  | 1.60±0.44               | 0.090  | 148.95±40.71     | 1.86±0.51               | 0.960  | 0.884  | 173.06±56.26     | 1.15±0.37              | 0.501 | 0.234 |                  |
|   | BF               | 102.70±26.78  | 1.58±0.41               |        | 149.35±45.60     | 1.87±0.57               |        |        | 161.56±40.44     | 1.08±0.27              |       |       |                  |
| <b>Vitamina B<sub>12</sub> (µg/día)</b> | SF               | 1.27±0.60     | 3.17±1.50 <sup>a</sup>  | <0.001 | 1.45±0.53        | 2.91±1.05               | 0.511  | 0.504  | 2.01±0.80        | 2.24±0.89              |       |       |                  |
|   | EF               | 1.21±0.49     | 3.03±1.21 <sup>a</sup>  |        | 1.49±0.74        | 2.98±1.48               |        |        | 2.51±1.90        | 2.79±2.11              | 0.199 | 0.282 |                  |
|   | BF               | 0.72±0.33     | 1.79±0.83 <sup>b</sup>  |        | 1.69±1.12        | 3.38±2.25               |        |        | 2.28±0.80        | 2.53±0.89              |       |       |                  |
| <b>Colina (mg/día)</b>                  | SF               | 103.56±34.37  | 0.83±0.28 <sup>a</sup>  | <0.001 | 92.44±27.16      | 0.62±0.18               | 0.295  | 0.347  | 101.81±44.42     | 0.51±0.22              | 0.305 | 0.587 |                  |
|   | EF               | 102.07±26.86  | 0.82±0.22 <sup>a</sup>  |        | 97.93±38.76      | 0.65±0.26               |        |        | 108.63±43.92     | 0.54±0.22              |       |       |                  |
|   | BF               | 153.02±25.47  | 1.22±0.21 <sup>b</sup>  |        | 104.81±41.44     | 0.70±0.28               |        |        | 93.37±46.13      | 0.47±0.23              |       |       |                  |
| <b>Calcio (mg/día)</b>                  | SF               | 612.31±171.71 | 3.06±0.86 <sup>a</sup>  | <0.001 | 630.51±132.12    | 2.42±0.51               | 0.445  | 0.635  | 713.84±178.51    | 1.02±0.26              |       |       |                  |
|   | EF               | 619.79±228.69 | 3.10±1.14 <sup>a</sup>  |        | 632.45±171.03    | 2.43±0.66               |        |        | 785.79±222.41    | 1.12±0.32              | 0.234 | 0.328 |                  |
|   | BF               | 394.69±111.93 | 1.98±0.56 <sup>b</sup>  |        | 579.05±232.08    | 2.23±0.89               |        |        | 748.56±221.87    | 1.07±0.32              |       |       |                  |
| <b>Hierro (mg/día)</b>                  | SF               | 8.19±1.99     | 30.35±7.36 <sup>a</sup> | <0.001 | 10.69±2.48       | 0.97±0.22 <sup>a</sup>  | <0.001 | <0.001 | 11.26±3.18       | 1.61±0.45 <sup>a</sup> | 0.003 | 0.003 |                  |
|   | EF               | 8.17±2.64     | 30.26±9.77 <sup>a</sup> |        | 11.00±2.85       | 1.00±0.26 <sup>a</sup>  |        |        | 11.25±4.08       | 1.61±0.58 <sup>a</sup> |       |       |                  |
|   | BF               | 2.63±2.81     | 9.74±10.39 <sup>b</sup> |        | 7.34±3.60        | 0.67±0.33 <sup>b</sup>  |        |        | 8.80±2.83        | 1.26±0.40 <sup>b</sup> |       |       |                  |
| <b>Zinc (mg/día)</b>                    | SF               | 5.37±1.58     | 2.69±0.79 <sup>a</sup>  | <0.001 | 5.69±1.50        | 1.90±0.50 <sup>a</sup>  | <0.001 | 0.003  | 6.43±1.53        | 2.14±0.51 <sup>a</sup> | 0.001 | 0.003 |                  |
|   | EF               | 5.38±1.31     | 2.69±0.66 <sup>a</sup>  |        | 6.09±1.62        | 2.03±0.54 <sup>a</sup>  |        |        | 6.85±1.87        | 2.28±0.62 <sup>a</sup> |       |       |                  |
|   | BF               | 2.54±1.11     | 1.27±0.55 <sup>b</sup>  |        | 4.50±1.47        | 1.50±0.49 <sup>b</sup>  |        |        | 5.44±1.51        | 1.81±0.50 <sup>b</sup> |       |       |                  |

Datos presentados como media±DE. El valor p se obtuvo de ANOVA; p<sub>adj</sub> se obtuvo utilizando un modelo lineal general (MANCOVA) para las diferencias grupales, incluyendo los efectos de los siguientes factores de confusión: lugar de residencia, IQ (coeficiente intelectual) materno, edad materna y paterna, nivel educativo materno y paterno. Los valores que no comparan el mismo sufixo (ab) fueron significativamente diferentes en la prueba post hoc de Bonferroni. Negrita: p < 0.05. SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna; RDA: Ingesta dietética recomendada; NAR: Índice de adecuación de nutrientes. RDA 6 meses: 0-6 meses; RDA 12 meses: 6-12 meses y RDA 18 meses: 1-3 años; <sup>1</sup>: Recomendación presentada como Ingesta Adecuada (IA); <sup>2</sup>: Recomendación presentada como RDA.

- **Índice de calidad de la alimentación complementaria**

Finalmente, se calculó la media del índice de adecuación de nutrientes (MAR) para estimar la calidad de la dieta a partir de la adecuación de los nutrientes de interés (**Tabla 21** y **Figura 13A-C**).

- *A los 6 meses de edad:* Con respecto a la MAR de ácidos grasos (DHA, AL y ALA), se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos ( $p_{adj} < 0.001$ ), fue deficiente en los lactantes SF, próximo a lo adecuado en los lactantes con EF, y adecuado en los lactantes con BF. La MAR de vitaminas (A, D, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, ácido fólico y colina), fue adecuada en ambas fórmulas infantiles en comparación con los lactantes BF en el cual se observó una leve deficiencia ( $p_{adj} < 0.001$ ). De manera similar, la MAR de minerales (calcio, hierro y zinc), era adecuada en los tres grupos COGNIS, sin embargo, en los lactantes BF se encontró ligeramente inferior comparada con los grupos SF y EF ( $p_{adj} < 0.001$ ) (**Tabla 21** y **Figura 13A-C**).

- *A los 12 meses de edad:* La MAR de ácidos grasos (DHA, AL y ALA), fue deficiente en los tres grupos COGNIS, encontrándose diferencias significativas en el grupo SF que era menor comparado con los grupos EF y BF ( $p_{adj} < 0.001$ ). Es importante resaltar que el grupo EF fue el más cercano en cumplir con la recomendación de ingesta de ácidos grasos. Por otro lado, la MAR de vitaminas (A, D, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, ácido fólico y colina) fue levemente deficiente en los tres grupos de estudio, observándose diferencias significativas entre los lactantes EF en comparación con los lactantes BF, en los que era menor ( $p_{adj} = 0.039$ ). La MAR de minerales (calcio, hierro y zinc) fue adecuada en los grupos de fórmula infantil (SF o EF), con diferencias significativas al comparar con los valores obtenidos en los lactantes BF, que mostraron unos valores ligeramente deficientes ( $p_{adj} < 0.001$ ) (**Tabla 21** y **Figura 13A-C**).

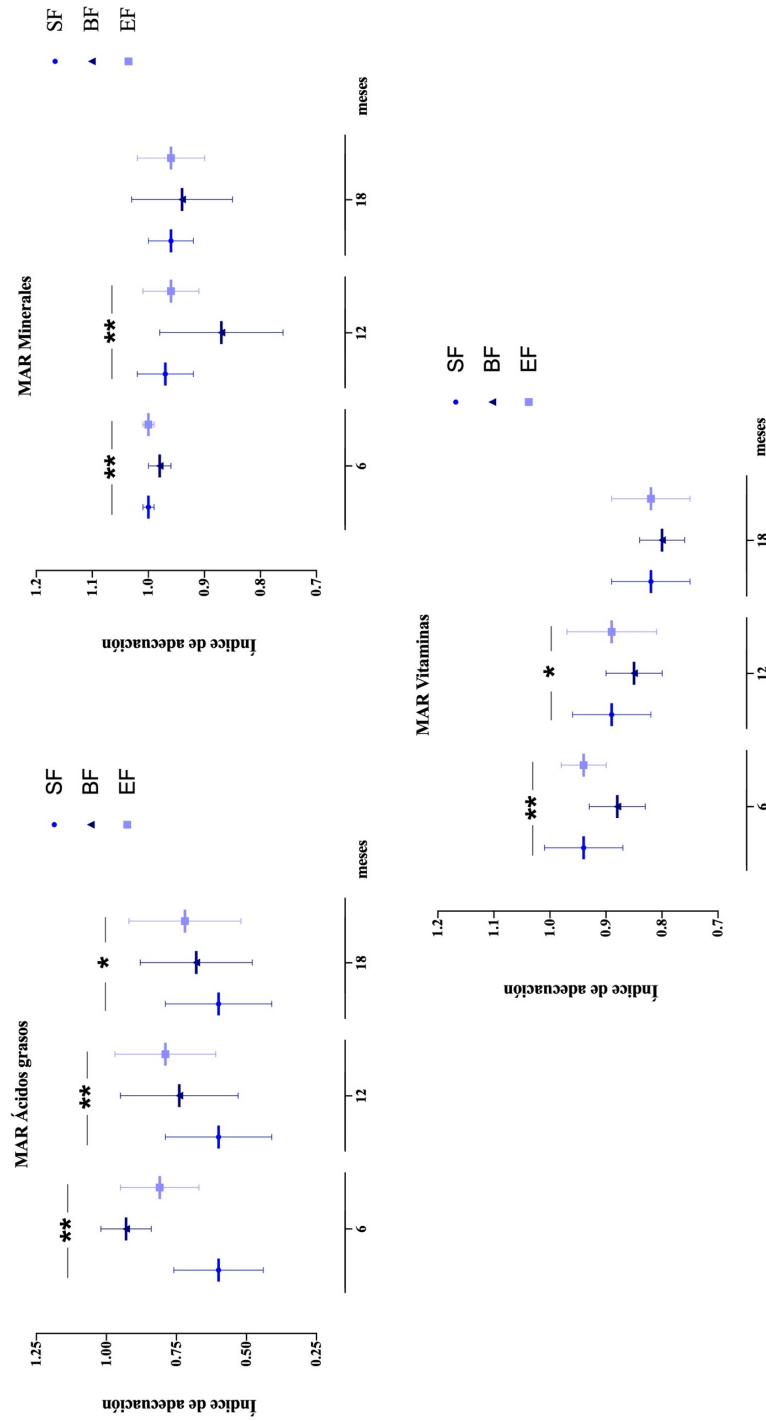
• Finalmente, a los 18 meses de edad: La MAR de ácidos grasos (DHA, AL y ALA), fue deficiente en los tres grupos COGNIS, si bien los valores obtenidos en el grupo EF fueron más cercanos a las recomendaciones de ingesta. En este sentido, se hallaron diferencias significativas en el grupo SF que era menor en comparación con el grupo EF ( $p_{adj}=0.029$ ). Por otra parte, no se detectaron diferencias significativas en la MAR de vitaminas (A, D, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, ácido fólico y colina) aunque estaba levemente deficiente en los tres grupos COGNIS ( $p_{adj}=0.464$ ). Por último, se observaron valores adecuados en la MAR de minerales (calcio, hierro y zinc) en los tres grupos COGNIS sin diferencias significativas entre ellos ( $p_{adj}=0.321$ ) (Tabla 21 y Figura 13A-C).

**Tabla 21.** Media del índice de adecuación de nutrientes (MAR) de la AC durante los primeros 18 meses de edad de los grupos COGNIS.

|                          |    | 6 meses                | <i>p</i>         | <i>p<sub>adj</sub></i> | 12 meses                 | <i>p</i>         | <i>p<sub>adj</sub></i> | 18 meses                 | <i>p</i>     | <i>p<sub>adj</sub></i> |
|--------------------------|----|------------------------|------------------|------------------------|--------------------------|------------------|------------------------|--------------------------|--------------|------------------------|
| <b>MAR Ácidos grasos</b> | SF | 0.60±0.16 <sup>a</sup> |                  |                        | 0.60±0.19 <sup>a</sup>   |                  |                        | 0.60±0.19 <sup>a</sup>   |              |                        |
|                          | EF | 0.81±0.14 <sup>b</sup> | <b>&lt;0.001</b> | <b>&lt;0.001</b>       | 0.79±0.18 <sup>b</sup>   | <b>&lt;0.001</b> | <b>&lt;0.001</b>       | 0.72±0.20 <sup>b</sup>   | <b>0.012</b> | <b>0.029</b>           |
|                          | BF | 0.93±0.09 <sup>c</sup> |                  |                        | 0.74±0.21 <sup>b</sup>   |                  |                        | 0.68±0.20 <sup>a,b</sup> |              |                        |
| <b>MAR Vitaminas</b>     | SF | 0.94±0.07 <sup>a</sup> |                  |                        | 0.89±0.07 <sup>a,b</sup> |                  |                        | 0.82±0.07                |              |                        |
|                          | EF | 0.94±0.04 <sup>a</sup> | <b>&lt;0.001</b> | <b>&lt;0.001</b>       | 0.89±0.08 <sup>a</sup>   | <b>0.006</b>     | <b>0.039</b>           | 0.82±0.07                | 0.083        | 0.464                  |
|                          | BF | 0.88±0.05 <sup>b</sup> |                  |                        | 0.85±0.05 <sup>b</sup>   |                  |                        | 0.80±0.04                |              |                        |
| <b>MAR Minerales</b>     | SF | 1.00±0.01 <sup>a</sup> |                  |                        | 0.97±0.05 <sup>a</sup>   |                  |                        | 0.96±0.04                |              |                        |
|                          | EF | 1.00±0.00 <sup>a</sup> | <b>&lt;0.001</b> | <b>&lt;0.001</b>       | 0.96±0.05 <sup>a</sup>   | <b>&lt;0.001</b> | <b>&lt;0.001</b>       | 0.96±0.06                | 0.468        | 0.321                  |
|                          | BF | 0.98±0.02 <sup>b</sup> |                  |                        | 0.87±0.11 <sup>b</sup>   |                  |                        | 0.94±0.09                |              |                        |

Datos presentados como media±DE. El valor de  $p_{adj}$  se obtuvo utilizando un modelo lineal general (MANCOVA) para las diferencias grupales, incluyendo los efectos de los siguientes factores de confusión: lugar de residencia, IQ (coeficiente intelectual) materno, edad materna y paterna, nivel educativo materno y paterno. Los valores que no comparten el mismo sufijo (abc) fueron significativamente diferentes en la prueba post hoc de Bonferroni. Negrita:  $p < 0.05$ . SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna; NAR: Índice de adecuación de nutrientes; MAR: Media del índice de adecuación de nutrientes; DHA: Ácido docosahexaenoico; LA: Ácido linoleico; ALA: Ácido  $\alpha$ -linolénico. MAR Ácidos grasos: ( $\Sigma$ NAR de DHA, LA y ALA, dividido entre 3); MAR Vitaminas: ( $\Sigma$ NAR de vitaminas A, D, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, ácido fólico y colina, dividido entre 6); (C) MAR Minerales: ( $\Sigma$ NAR de calcio, hierro y zinc, dividido entre 3).





**Figura 13. Media del índice de adecuación de nutrientes (MAR) de la alimentación complementaria durante los primeros 18 meses de edad por grupos COGNIS.** Los datos se presentan como media±DE. El valor de  $p_{adj}$  se obtuvo utilizando un modelo lineal general (MANCOVA) para las diferencias grupales, incluyendo los efectos de los siguientes factores de confusión: lugar de residencia, IQ (coeficiente intelectual) materno, edad materna y paterna, nivel educativo materno y paterno. \* Valores de  $p_{adj} < 0.05$  y \*\* Valores de  $p_{adj} < 0.01$ . SF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna; EF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna; MAR: Índice de adecuación de nutrientes; MAR: Índice de adecuación de nutrientes; ALA: Ácido linoleico; ALA: Ácido  $\alpha$ -linoléico. (A) MAR Ácidos grasos: ( $\Sigma$ NAR de DHA, LA y ALA, dividido entre 3); (B) MAR Vitaminas: ( $\Sigma$ NAR de vitaminas A, D, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, ácido fólico y colina, dividido entre 6); (C) MAR Minerales: ( $\Sigma$ NAR de calcio, hierro y zinc, dividido entre 3).

- **Parámetros e indicadores de crecimiento hasta los 18 meses de edad según edad de introducción de la AC.**

Con el fin de identificar las características del crecimiento de los lactantes hasta los 18 meses de edad, se procedió a comparar los parámetros de crecimiento y los *z-scores* según la edad de introducción de la AC [*temprana* (<17 semanas) o *a tiempo* ( $\geq 17$  y  $\leq 26$  semanas)], para toda la población de estudio (SF, EF y BF). Para este análisis se excluyeron a tres lactantes del grupo BF ya que presentaron introducción *tardía* de la AC (>26 semanas). Los resultados obtenidos reflejan que los parámetros de crecimiento y los *z-scores* desde los 4 hasta los 18 meses de edad, no difieren según el inicio de la AC ( $p > 0.05$ ) (**Tabla 22**).

Posteriormente, se realizó un modelo de regresión lineal para ver la influencia de la edad de introducción de la AC y otras posibles variables confusoras (*edad y el IQ materno y paterno*) sobre los parámetros de crecimiento y los *z-scores* desde los 4 hasta los 18 meses de edad. Tal como se puede observar en la **Tabla 23**, las variables de crecimiento analizadas no se vieron afectadas en cuanto a la edad de introducción de la AC, pero sí se encontraron asociaciones negativas entre el IQ paterno y el BAZ a los 4 meses ( $\beta = -0.202$ ;  $p = 0.034$ ), y el con IMC ( $\beta = -0.199$ ;  $p = 0.035$ ), además, el BAZ ( $\beta = -0.187$ ;  $p = 0.047$ ) a los 6 meses de edad. Por su parte, la edad paterna se asoció positivamente con el peso ( $\beta = 0.308$ ;  $p = 0.031$ ), el IMC ( $\beta = 0.338$ ;  $p = 0.018$ ), la HC ( $\beta = 0.421$ ;  $p = 0.003$ ), el WLZ ( $\beta = 0.330$ ;  $p = 0.022$ ), el BAZ ( $\beta = 0.337$ ;  $p = 0.019$ ) y el HCZ ( $\beta = 0.400$ ;  $p = 0.005$ ) a los 18 meses de edad (**Tabla 23**).

**Tabla 22.** Parámetros de crecimiento y z-scores según edad de introducción de la AC.

|                               | Edad            |    | 4 meses    |                        | 6 meses    |                        | 12 meses   |                        | 18 meses   |                        |
|-------------------------------|-----------------|----|------------|------------------------|------------|------------------------|------------|------------------------|------------|------------------------|
|                               | introducción AC | AC | <i>p</i>   | <i>p<sub>adj</sub></i> | <i>p</i>   | <i>p<sub>adj</sub></i> | <i>p</i>   | <i>p<sub>adj</sub></i> | <i>p</i>   | <i>p<sub>adj</sub></i> |
| <b>Peso (kg)</b>              | Temprana        |    | 6.56±0.83  |                        | 7.66±0.92  |                        | 9.62±1.44  |                        | 11.15±1.46 |                        |
|                               | A tiempo        |    | 6.76±0.86  | <b>0.043</b>           | 7.77±0.94  | 0.178                  | 9.87±1.05  | 0.141                  | 11.20±1.13 | 0.331                  |
| <b>Longitud (cm)</b>          | Temprana        |    | 61.83±2.06 |                        | 66.10±2.20 |                        | 74.32±3.10 |                        | 81.11±3.25 |                        |
|                               | A tiempo        |    | 62.41±2.50 | <b>0.048</b>           | 66.04±2.39 | 0.555                  | 74.59±2.65 | 0.301                  | 81.24±3.02 | 0.354                  |
| <b>IMC (kg/m<sup>3</sup>)</b> | Temprana        |    | 17.12±1.57 |                        | 17.49±1.58 |                        | 17.36±1.96 |                        | 16.89±1.44 |                        |
|                               | A tiempo        |    | 17.32±1.56 | 0.227                  | 17.78±1.61 | 0.155                  | 17.71±1.37 | 0.131                  | 16.95±1.16 | 0.553                  |
| <b>HC</b>                     | Temprana        |    | 41.51±1.18 |                        | 43.49±1.14 |                        | 46.28±1.36 |                        | 47.59±1.26 |                        |
|                               | A tiempo        |    | 41.68±1.41 | 0.152                  | 43.43±1.39 | 0.573                  | 46.34±1.45 | 0.375                  | 47.67±1.46 | 0.284                  |
| <b>WLZ</b>                    | Temprana        |    | 0.21±1.02  |                        | 0.26±0.99  |                        | 0.39±1.37  |                        | 0.57±1.05  |                        |
|                               | A tiempo        |    | 0.32±1.03  | 0.365                  | 0.47±1.02  | 0.151                  | 0.68±0.89  | 0.147                  | 0.63±0.79  | 0.453                  |
| <b>WAZ</b>                    | Temprana        |    | -0.34±0.99 |                        | -0.12±1.01 |                        | 0.11±1.30  |                        | 0.29±1.17  |                        |
|                               | A tiempo        |    | -0.11±0.93 | 0.054                  | 0.05±0.94  | 0.120                  | 0.39±0.90  | 0.127                  | 0.34±0.82  | 0.426                  |
| <b>LAZ</b>                    | Temprana        |    | -0.67±0.87 |                        | -0.41±0.86 |                        | -0.36±1.26 |                        | -0.25±1.14 |                        |
|                               | A tiempo        |    | -0.45±1.00 | 0.084                  | -0.39±0.98 | 0.470                  | -0.26±1.02 | 0.406                  | -0.28±0.99 | 0.658                  |
| <b>BAZ</b>                    | Temprana        |    | 0.06±1.03  |                        | 0.16±1.02  |                        | 0.44±1.39  |                        | 0.63±1.00  |                        |
|                               | A tiempo        |    | 0.20±1.01  | 0.246                  | 0.37±1.03  | 0.146                  | 0.73±0.90  | 0.165                  | 0.71±0.79  | 0.449                  |
| <b>HCZ</b>                    | Temprana        |    | 0.22±0.75  |                        | 0.45±0.73  |                        | 0.50±0.82  |                        | 0.50±0.71  |                        |
|                               | A tiempo        |    | 0.32±0.96  | 0.227                  | 0.45±0.92  | 0.475                  | 0.56±0.97  | 0.399                  | 0.54±0.95  | 0.400                  |

Datos presentados como media±DE. El valor *p* se obtuvo de *t*-Student; *p<sub>adj</sub>* se obtuvo utilizando un modelo lineal general multivariado (MANCOVA) para las diferencias grupales, incluyendo los efectos de los siguientes posibles factores de confusión: lugar de residencia, IQ materno, edad materna y paterna, nivel educativo materno y paterno, además del grupo de estudio. Los valores que no comparten el mismo sufixo (ab) fueron significativamente diferentes en la prueba post hoc de Bonferroni. Negrita: *p* < 0.05. La edad de introducción de la Alimentación complementaria (AC) se definió como: Temprana (<17 semanas) y A tiempo (≥17 y ≤26 semanas).

**Tabla 23.** Efecto edad de introducción de la AC y otras variables confusoras sobre los parámetros de crecimiento y z-scores hasta los 18 meses.

|          |                          | Edad Materna<br>(años) |          | IQ Materno<br>(puntos) |          | Edad Paterna<br>(años) |              | IQ Paterno<br>(puntos) |              | Edad inicio AC<br>(semanas) |          |
|----------|--------------------------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|--------------|------------------------|--------------|-----------------------------|----------|
|          |                          | $\beta$                | <i>p</i> | $\beta$                | <i>p</i> | $\beta$                | <i>p</i>     | $\beta$                | <i>p</i>     | $\beta$                     | <i>p</i> |
| 4 meses  | Peso (kg)                | 0.036                  | 0.791    | 0.064                  | 0.504    | -0.031                 | 0.812        | -0.182                 | 0.057        | 0.070                       | 0.431    |
|          | Longitud (cm)            | -0.042                 | 0.761    | -0.020                 | 0.836    | 0.022                  | 0.869        | -0.061                 | 0.526        | 0.079                       | 0.380    |
|          | IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | 0.092                  | 0.502    | 0.111                  | 0.248    | -0.066                 | 0.613        | -0.215                 | 0.024        | 0.031                       | 0.727    |
|          | HC (cm)                  | 0.084                  | 0.540    | 0.052                  | 0.588    | 0.064                  | 0.626        | -0.093                 | 0.330        | 0.015                       | 0.866    |
|          | WAZ                      | 0.097                  | 0.480    | 0.082                  | 0.394    | -0.072                 | 0.584        | -0.175                 | 0.066        | 0.071                       | 0.423    |
|          | WLZ                      | 0.110                  | 0.424    | 0.115                  | 0.233    | -0.070                 | 0.598        | -0.180                 | 0.060        | 0.021                       | 0.814    |
|          | LAZ                      | 0.018                  | 0.897    | -0.022                 | 0.822    | -0.013                 | 0.923        | -0.023                 | 0.809        | 0.066                       | 0.468    |
|          | BAZ                      | 0.109                  | 0.424    | 0.120                  | 0.214    | -0.079                 | 0.549        | -0.202                 | <b>0.034</b> | 0.038                       | 0.666    |
|          | HCZ                      | 0.168                  | 0.217    | 0.071                  | 0.457    | 0.039                  | 0.768        | -0.062                 | 0.507        | -0.002                      | 0.977    |
| 6 meses  | Peso (kg)                | 0.051                  | 0.706    | 0.027                  | 0.779    | -0.079                 | 0.547        | -0.182                 | 0.054        | -0.008                      | 0.927    |
|          | Longitud (cm)            | 0.018                  | 0.894    | -0.070                 | 0.466    | -0.077                 | 0.558        | -0.064                 | 0.499        | -0.054                      | 0.539    |
|          | IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | 0.055                  | 0.681    | 0.098                  | 0.302    | -0.053                 | 0.682        | -0.199                 | <b>0.035</b> | 0.026                       | 0.765    |
|          | HC (cm)                  | 0.033                  | 0.810    | -0.014                 | 0.881    | 0.071                  | 0.589        | -0.063                 | 0.504        | -0.078                      | 0.377    |
|          | WAZ                      | 0.103                  | 0.445    | 0.050                  | 0.599    | -0.111                 | 0.396        | -0.148                 | 0.117        | 0.020                       | 0.823    |
|          | WLZ                      | 0.066                  | 0.624    | 0.110                  | 0.251    | -0.065                 | 0.617        | -0.178                 | 0.059        | 0.040                       | 0.647    |
|          | LAZ                      | 0.093                  | 0.495    | -0.068                 | 0.478    | -0.107                 | 0.417        | 0.007                  | 0.938        | -0.029                      | 0.740    |
|          | BAZ                      | 0.062                  | 0.643    | 0.109                  | 0.252    | -0.063                 | 0.630        | -0.187                 | <b>0.047</b> | 0.043                       | 0.622    |
|          | HCZ                      | 0.111                  | 0.413    | 0.006                  | 0.952    | 0.058                  | 0.656        | -0.002                 | 0.987        | -0.062                      | 0.480    |
| 12 meses | Peso (kg)                | -0.154                 | 0.276    | -0.018                 | 0.855    | 0.146                  | 0.288        | -0.014                 | 0.889        | -0.008                      | 0.929    |
|          | Longitud (cm)            | -0.052                 | 0.710    | -0.143                 | 0.140    | 0.018                  | 0.893        | 0.004                  | 0.967        | -0.116                      | 0.197    |
|          | IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | -0.159                 | 0.259    | 0.097                  | 0.322    | 0.181                  | 0.186        | -0.027                 | 0.779        | 0.077                       | 0.392    |
|          | HC (cm)                  | -0.064                 | 0.645    | -0.092                 | 0.344    | 0.197                  | 0.147        | 0.024                  | 0.802        | -0.065                      | 0.470    |
|          | WAZ                      | -0.094                 | 0.506    | 0.023                  | 0.815    | 0.096                  | 0.487        | 0.015                  | 0.878        | 0.019                       | 0.833    |
|          | WLZ                      | -0.139                 | 0.320    | 0.107                  | 0.273    | 0.152                  | 0.266        | -0.004                 | 0.966        | 0.093                       | 0.303    |
|          | LAZ                      | 0.045                  | 0.750    | -0.122                 | 0.213    | -0.050                 | 0.713        | 0.051                  | 0.601        | -0.119                      | 0.187    |
|          | BAZ                      | -0.155                 | 0.266    | 0.127                  | 0.192    | 0.164                  | 0.226        | -0.019                 | 0.846        | 0.117                       | 0.193    |
|          | HCZ                      | 0.027                  | 0.849    | -0.048                 | 0.623    | 0.151                  | 0.267        | 0.064                  | 0.511        | -0.044                      | 0.622    |
| 18 meses | Peso (kg)                | -0.219                 | 0.130    | -0.121                 | 0.210    | 0.308                  | <b>0.031</b> | -0.026                 | 0.783        | -0.112                      | 0.223    |
|          | Longitud (cm)            | -0.171                 | 0.234    | -0.186                 | 0.055    | 0.106                  | 0.453        | 0.037                  | 0.704        | -0.125                      | 0.173    |
|          | IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | -0.139                 | 0.335    | 0.021                  | 0.830    | 0.338                  | <b>0.018</b> | -0.078                 | 0.420        | -0.038                      | 0.678    |
|          | HC (cm)                  | -0.208                 | 0.143    | -0.139                 | 0.145    | 0.421                  | <b>0.003</b> | 0.017                  | 0.855        | -0.092                      | 0.309    |
|          | WAZ                      | -0.157                 | 0.285    | -0.061                 | 0.534    | 0.245                  | 0.091        | 0.002                  | 0.984        | -0.088                      | 0.344    |
|          | WLZ                      | -0.160                 | 0.271    | 0.016                  | 0.869    | 0.330                  | <b>0.022</b> | -0.048                 | 0.622        | -0.027                      | 0.767    |
|          | LAZ                      | -0.093                 | 0.524    | -0.141                 | 0.148    | 0.036                  | 0.799        | 0.082                  | 0.400        | -0.136                      | 0.143    |
|          | BAZ                      | -0.145                 | 0.315    | 0.042                  | 0.663    | 0.337                  | <b>0.019</b> | -0.071                 | 0.461        | 0.002                       | 0.984    |
|          | HCZ                      | -0.152                 | 0.285    | -0.077                 | 0.421    | 0.400                  | <b>0.005</b> | 0.046                  | 0.627        | -0.065                      | 0.471    |

Modelo de regresión lineal (método introducir).  $\beta$ : Coeficiente Beta Negrita:  $p < 0.05$ . IQ: Coeficiente intelectual; IMC: Índice de masa corporal; HC: Circunferencia cefálica; WAZ: Peso para la edad z-score; WLZ: Peso para la longitud z-score; LAZ: Longitud para la edad z-score; BAZ: IMC para la edad z-score; HCZ: Circunferencia cefálica para la edad z-score.

#### - Características de la distribución energética de la ingesta total y de la AC hasta los 18 meses.

Para seguir estudiando la influencia de la AC sobre el crecimiento hasta los 18 meses de edad, se procedió a analizar la distribución energética de la

AC, calculándose asimismo el crecimiento según el aporte de energía y macronutrientes de la AC.

Respecto a la distribución de energía ingerida a los 6, 12 y 18 meses, se calculó el VET de la ingesta diaria, para diferenciar el aporte de energía de la alimentación láctea (Fórmulas infantiles o LM) y de la energía que aportó la AC; así como el VET de los macronutrientes (proteínas, carbohidratos y lípidos) de la ingesta total y de la AC (**Tabla 24** y **Figuras 14-16**).

- *Distribución energética de la alimentación a los 6 meses:* Con relación a la distribución del aporte de energía de la ingesta total, los grupos de fórmula infantil (SF o EF) presentaron un porcentaje de energía de alimentación láctea significativamente inferior comparado con los lactantes BF ( $p_{adj}<0.001$ ). El porcentaje de energía que aportó la AC y la energía ingerida de la AC en los grupos SF y EF fue significativamente superior comparado con el grupo BF ( $p_{adj}<0.001$ ;  $p_{adj}=0.005$ , respectivamente).

Según la distribución energética de la ingesta total, los grupos de fórmulas infantiles presentaron mayor energía aportada de proteínas y de carbohidratos comparados con los lactantes de BF ( $p_{adj}<0.001$ ;  $p_{adj}<0.001$ , respectivamente). Por el contrario, el grupo BF presentó mayor aporte de energía proveniente de los lípidos, en comparación con los grupos SF y EF ( $p_{adj}<0.001$ ).

Por otra parte, el aporte de energía proveniente de los carbohidratos de la AC fue superior en los grupos de fórmula infantil (SF o EF) comparada con la ingesta del grupo BF ( $p_{adj}<0.001$ ). Finalmente, la energía aportada por los lípidos de la AC fue inferior en el grupo EF comparado con el grupo BF ( $p_{adj}=0.045$ ).

- *Distribución energética de la alimentación a los 12 meses:* No se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos de estudio respecto a la distribución de energía (alimentación láctea y AC). No obstante, con respecto a la distribución energética de la ingesta total, los grupos de fórmulas infantiles presentaron mayores aportes de energía procedente de carbohidratos y de lípidos comparados con los lactantes de BF ( $p_{adj}=0.001$ ;  $p_{adj}<0.001$ , respectivamente). Por el contrario, el grupo BF presentó un mayor aporte de energía proporcionada por la AC comparada con el grupo EF ( $p_{adj}=0.031$ ). El aporte de energía de los lípidos de la AC fue estadísticamente inferior en los lactantes SF comparado con los lactantes BF ( $p_{adj}=0.048$ ).
- *Distribución energética de la alimentación a los 18 meses:* La distribución del aporte de energía de la ingesta total mostró, en los grupos de fórmula infantil (SF o EF) un porcentaje de energía procedente de alimentación láctea significativamente superior comparado con los lactantes BF ( $p_{adj}=0.003$ ); sin embargo, el porcentaje de energía aportada por la AC en los grupos SF y EF fue inferior comparado con el grupo BF ( $p_{adj}=0.003$ ).

Según la distribución de energía de la ingesta total, los lactantes SF y EF, presentaron un mayor porcentaje de energía proveniente de los carbohidratos, pero menor porcentaje proveniente de los lípidos comparados con la ingesta de los lactantes BF (valores de  $p_{adj}<0.001$ ).

Por su parte, con respecto a la distribución energética de la AC, el grupo SF presentó mayor aporte de energía procedente de los carbohidratos comparado con los lactantes BF ( $p_{adj}=0.002$ ), mientras que el aporte de energía a través de los lípidos fue inferior en los dos grupos de fórmula infantil (SF o EF) frente a los lactantes BF ( $p_{adj}<0.001$ ).

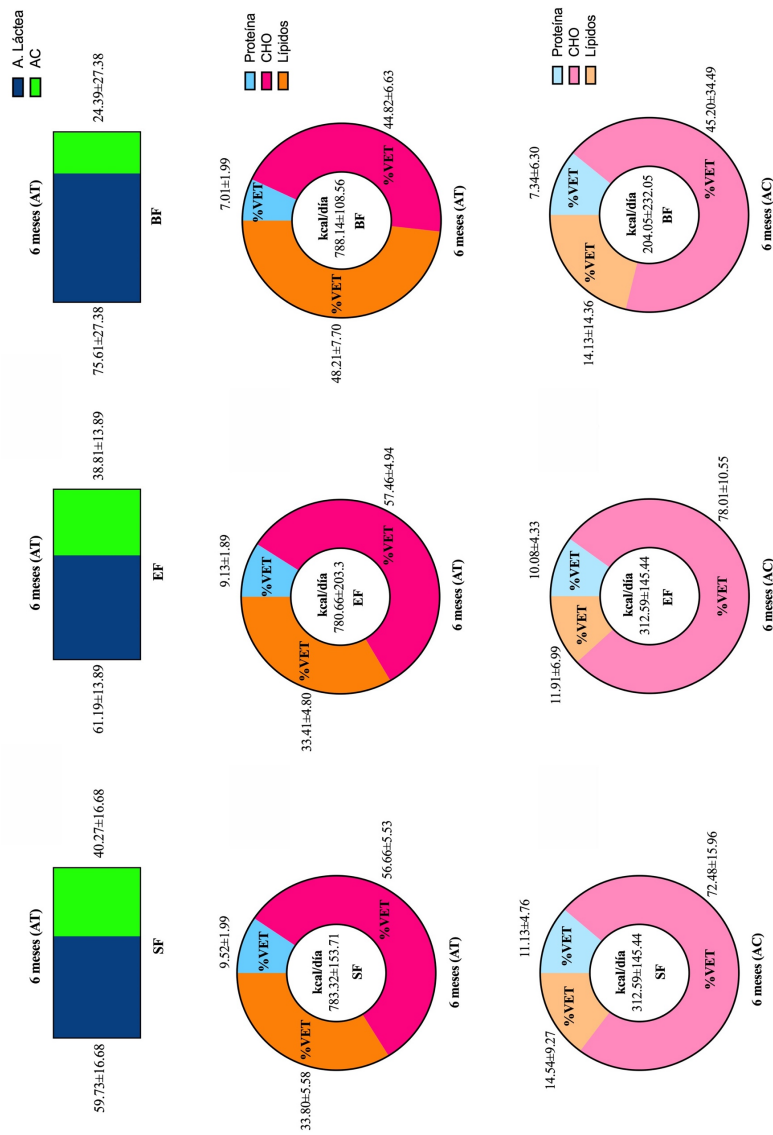
Es importante señalar que existen diferencias estadísticamente significativas a los 6 y 18 meses de edad en el aporte de energía a partir de la alimentación láctea. En efecto, a los 6 meses los grupos SF y EF presentaron un aporte de energía proveniente de alimentación láctea inferior comparado con los lactantes BF ( $p_{adj} < 0.001$ ). No obstante, el escenario es totalmente diferente a los 18 meses de edad, donde el aporte de la alimentación láctea fue significativamente inferior en el grupo de BF comparado con los grupos de fórmulas infantiles (SF o EF) ( $p_{adj} = 0.003$ ) (**Tabla 24, Figura 14 y Figura 16**).

**Tabla 24.** Distribución energética de la ingesta total y de la AC hasta los 18 meses por grupos COGNIS.

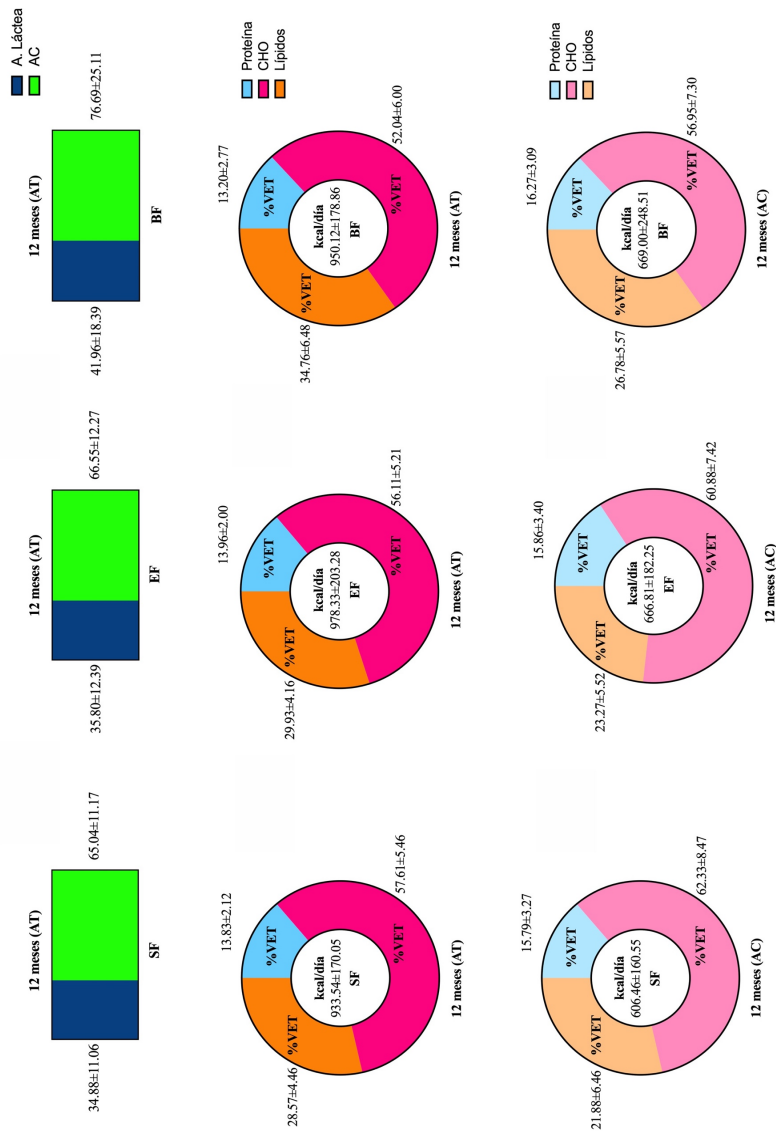
|  | 6 meses  |                            | 12 meses                     |                        | 18 meses |                           |        |        |
|--|----------|----------------------------|------------------------------|------------------------|----------|---------------------------|--------|--------|
|  | <i>P</i> | <i>P<sub>adj</sub></i>     | <i>P</i>                     | <i>P<sub>adj</sub></i> | <i>P</i> | <i>P<sub>adj</sub></i>    |        |        |
| Energía de Alimentación Láctea (%)         | SF       | 59.73±16.68 <sup>a</sup>   | 34.88±11.06                  | 0.293                  | 0.174    | 22.03±13.59 <sup>a</sup>  | <0.001 | 0.003  |
|  | EF       | 61.19±13.89 <sup>a</sup>   | 35.80±12.39                  |                        |          | 22.46±14.62 <sup>a</sup>  |        |        |
|  | BF       | 75.61±27.38 <sup>b</sup>   | 41.96±18.39                  |                        |          | 8.68±14.86 <sup>b</sup>   |        |        |
| Energía de Alimentación Complementaria (%) | SF       | 40.27±16.68 <sup>a</sup>   | 65.04±11.17                  | 0.0420                 | 0.174    | 77.97±13.59 <sup>a</sup>  | <0.001 | 0.003  |
|  | EF       | 38.81±13.89 <sup>a</sup>   | 66.55±12.27                  |                        |          | 77.54±14.62 <sup>a</sup>  |        |        |
|  | BF       | 24.39±27.38 <sup>b</sup>   | 76.69±25.11                  |                        |          | 91.32±14.86 <sup>b</sup>  |        |        |
| Energía (kcal/d)                           | SF       | 783.32±153.71              | 933.54±170.05                |                        |          | 1.148.12±244.84           |        |        |
|  | EF       | 780.66±203.31              | 978.33±203.28                | 0.465                  | 0.226    | 1.163.43±248.10           | 0.258  | 0.722  |
|  | BF       | 788.14±108.56              | 950.12±178.86                |                        |          | 1.096.71±154.47           |        |        |
| Energía de proteína (%)                    | SF       | 9.52±1.99 <sup>a</sup>     | 13.83±2.12                   |                        |          | 14.50±2.15                |        |        |
|  | EF       | 9.13±1.89 <sup>a</sup>     | 13.96±2.00                   | 0.256                  | 0.120    | 15.18±2.20                | 0.203  | 0.325  |
|  | BF       | 7.01±1.99 <sup>b</sup>     | 13.20±2.77                   |                        |          | 14.49±2.03                |        |        |
| Energía de carbohidratos (%)               | SF       | 56.66±5.53 <sup>a</sup>    | 57.61±5.46 <sup>a</sup>      | <0.001                 | 0.001    | 54.01±4.63 <sup>a</sup>   | 0.001  | <0.001 |
|  | EF       | 57.46±4.94 <sup>a</sup>    | 56.11±5.21 <sup>a</sup>      |                        |          | 51.86±6.80 <sup>a</sup>   |        |        |
|  | BF       | 44.82±6.63 <sup>b</sup>    | 52.04±6.00 <sup>b</sup>      |                        |          | 48.68±6.09 <sup>b</sup>   |        |        |
| Energía de lípidos (%)                     | SF       | 33.80±5.58 <sup>a</sup>    | 28.57±4.46 <sup>a</sup>      | <0.001                 | <0.001   | 31.49±4.13 <sup>a</sup>   | <0.001 | <0.001 |
|  | EF       | 33.41±4.80 <sup>a</sup>    | 29.93±4.16 <sup>a</sup>      |                        |          | 32.95±5.90 <sup>a</sup>   |        |        |
|  | BF       | 48.21±7.70 <sup>b</sup>    | 34.76±6.48 <sup>b</sup>      |                        |          | 36.83±5.99 <sup>b</sup>   |        |        |
| Energía (kcal/d)                           | SF       | 312.59±145.44 <sup>a</sup> | 606.46±160.55 <sup>a,b</sup> |                        |          | 903.77±224.41             |        |        |
|  | EF       | 312.49±144.76 <sup>a</sup> | 666.81±182.25 <sup>a</sup>   | 0.240                  | 0.031    | 935.16±254.85             | 0.219  | 0.201  |
|  | BF       | 204.05±232.05 <sup>b</sup> | 669.00±248.51 <sup>b</sup>   |                        |          | 999.42±220.36             |        |        |
| Energía de proteína (%)                    | SF       | 11.13±4.76                 | 15.79±3.27                   |                        |          | 15.62±2.35                |        |        |
|  | EF       | 10.08±4.33                 | 15.86±3.40                   | 0.779                  | 0.918    | 16.33±2.58                | 0.224  | 0.156  |
|  | BF       | 7.34±6.30                  | 16.27±3.09                   |                        |          | 15.48±2.20                |        |        |
| Energía de carbohidratos (%)               | SF       | 72.48±15.96                | 62.33±8.47                   |                        |          | 56.00±6.13 <sup>a</sup>   |        |        |
|  | EF       | 78.01±10.55                | 60.88±7.42                   | 0.008                  | 0.153    | 53.04±8.68 <sup>a,b</sup> | 0.001  | 0.002  |
|  | BF       | 45.20±34.49                | 56.95±7.30                   |                        |          | 49.38±6.81 <sup>b</sup>   |        |        |
| Energía de lípidos (%)                     | SF       | 14.54±9.27 <sup>a</sup>    | 21.88±6.46 <sup>a</sup>      |                        |          | 28.38±5.58 <sup>a</sup>   |        |        |
|  | EF       | 11.91±6.99 <sup>a</sup>    | 23.27±5.52 <sup>a,b</sup>    | 0.001                  | 0.048    | 30.63±7.52 <sup>a</sup>   | <0.001 | <0.001 |
|  | BF       | 14.13±14.36 <sup>b</sup>   | 26.78±5.57 <sup>b</sup>      |                        |          | 35.13±6.37 <sup>b</sup>   |        |        |

Datos presentados como media±DE. El valor de *p<sub>adj</sub>* se obtuvo utilizando un modelo lineal general (MANCOVA) para las diferencias grupales, incluyendo los efectos de los siguientes factores de confusión: lugar de residencia, IQ (coeficiente intelectual) materno, edad materna y paterna, nivel educativo materno y paterno. Los valores que no comparten el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en la prueba post hoc de Bonferroni. Negrita: *p* < 0.05. SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna. A: Lactancia materna. A: Alimentación láctea [LF (SF o EF) o BF]; AC: Alimentación complementaria.

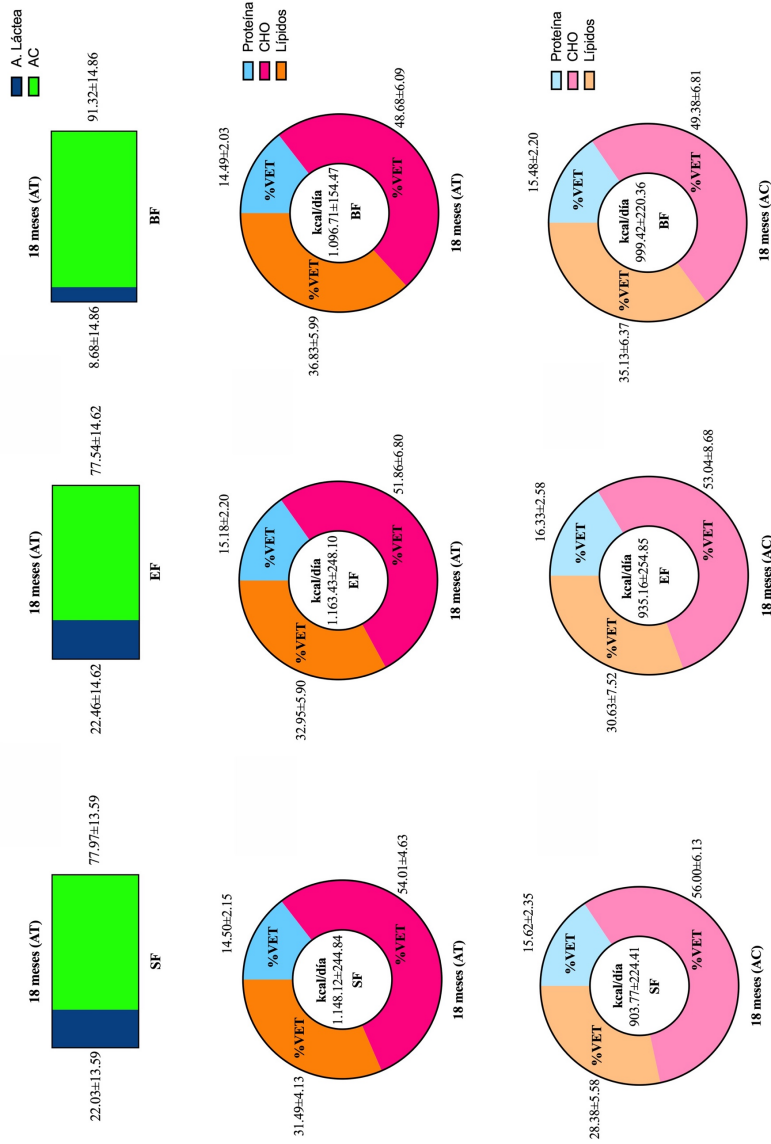




**Figura 14. Distribución energética de la ingesta total y de la AC a los 6 meses por grupos COGNIS.** Datos presentados como media ± DE. El valor de  $p_{adj}$  se obtuvo utilizando un modelo lineal general (MANCOVA) para las diferencias grupales, incluyendo los efectos de los siguientes factores de confusión: lugar de residencia, IQ (coeficiente intelectual) materno, edad materna y paterna, nivel educativo materno y paterno. Los valores que no comparten el mismo sufixo (ab) fueron significativamente diferentes en la prueba post hoc de Bonferroni. Negrita:  $p < 0.05$ . SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna. AT: Alimentación Total. A. Láctea; AC: Alimentación complementaria. %VET: Porcentaje del valor energético total; CHO: Carbohidratos.



**Figura 15. Distribución energética de la ingesta total y de la AC a los 12 meses por grupos COGNIS.** Datos presentados como media±DE. El valor de  $p_{adj}$  se obtuvo utilizando un modelo lineal general (MANCOVA) para las diferencias grupales, incluyendo los efectos de los siguientes factores de confusión: lugar de residencia, IQ (coeficiente intelectual) materno, edad materna y paterna, nivel educativo materno y paterno. Los valores que no comparten el mismo sufixo (ab) fueron significativamente diferentes en la prueba post hoc de Bonferroni. Negrita:  $p < 0.05$ . SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna. AT: Alimentación Total. A. Láctea: Alimentación láctea; AC: Alimentación complementaria. %VET: Porcentaje del valor energético total; CHO: Carbohidratos.



**Figura 16. Distribución energética de la ingesta total y de la AC a los 18 meses por grupos COGNIS.** Datos presentados como media ± DE. El valor de  $p_{adj}$  se obtuvo utilizando un modelo lineal general (MANCOVA) para las diferencias grupales, incluyendo los efectos de los siguientes factores de confusión: lugar de residencia, IQ (coeficiente intelectual) materno, edad materna y paterna, nivel educativo materno y paterno. Los valores que no comparten el mismo sufixo (ab) fueron significativamente diferentes en la prueba post hoc de Bonferroni. Negrita:  $p < 0.05$ . SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna. AT: Alimentación Total. A. Láctea: Alimentación láctea; AC: Alimentación complementaria. %VET: Porcentaje del valor energético total; CHO: Carbohidratos.

- **Ganancia de peso y longitud según la ingesta energética total, el porcentaje de alimentación láctea y de AC hasta los 18 meses de edad.**

La **Tabla 25** y **Figura 17** muestran la ganancia diaria de peso (g/día) y longitud (mm/día), hasta los 18 meses de edad, según la ingesta diaria de energía aportada por: *i*) la ingesta total diaria; *ii*) el porcentaje de alimentación láctea [fórmula infantil (SF o EF) o la LM]; y *iii*) el porcentaje de AC.

- *Ganancia de peso (g/día)*: No se observaron diferencias entre los grupos COGNIS en la ganancia de peso según la ingesta total de energía a los 6, 12 y 18 meses de edad ( $p_{adj}=0.078$ ;  $p_{adj}=0.194$ ;  $p_{adj}=0.633$ , respectivamente). A los 6 meses, la ganancia de peso según el porcentaje de AC fue significativamente mayor en los lactantes de fórmula infantil (SF o EF), comparados con el grupo BF ( $p_{adj}=0.001$ ). A los 18 meses de edad, la ganancia de peso, según el porcentaje de alimentación láctea fue significativamente mayor en los lactantes SF y EF, comparados con el grupo BF ( $p_{adj}=0.005$ ) (**Tabla 25** y **Figura 17A**).

- *Ganancia de longitud (mm/día)*: La ganancia de longitud, según la ingesta total de energía a los 6 meses de edad, fue significativamente superior en los lactantes EF comparado con el grupo BF ( $p_{adj}=0.024$ ). No se hallaron diferencias en las ganancias de longitud a los 12 meses entre los grupos de estudio. A los 18 meses de edad, la ganancia de longitud según el porcentaje de alimentación láctea fue significativamente mayor en los lactantes SF y EF, comparados con el grupo BF ( $p_{adj}=0.003$ ) (**Tabla 25** y **Figura 17B**).

**Tabla 25.** Ganancia de peso y longitud según el aporte de energía total, porcentaje de energía aportado por la alimentación láctea y el porcentaje de energía de la AC hasta los 18 meses de edad.

|   |    | 6 meses                    | P              | P <sub>adj</sub> | 12 meses    | P                        | P <sub>adj</sub> | 18 meses                 | P              | P <sub>adj</sub> |
|---|----|----------------------------|----------------|------------------|-------------|--------------------------|------------------|--------------------------|----------------|------------------|
| Energía de Alimentación láctea (%)                          | SF | 59.73±16.68 <sup>a</sup>   |                | 34.88±11.06      |             | 22.03±13.59 <sup>a</sup> |                  |                          |                |                  |
|   | EF | 61.19±13.89 <sup>a</sup>   | <b>0.006</b>   | < <b>0.001</b>   | 35.80±12.39 | 0.293                    | 0.174            | 22.46±14.62 <sup>a</sup> | < <b>0.001</b> | <b>0.003</b>     |
|   | BF | 75.61±27.38 <sup>b</sup>   |                | 41.96±18.39      |             | 8.68±14.86 <sup>b</sup>  |                  |                          |                |                  |
| Energía de Alimentación Complementaria (%)                  | SF | 40.27±16.68 <sup>a</sup>   |                | 65.04±11.17      |             | 77.97±13.59 <sup>a</sup> |                  |                          |                |                  |
|   | EF | 38.81±13.89 <sup>a</sup>   | <b>0.006</b>   | < <b>0.001</b>   | 66.55±12.27 | 0.0420                   | 0.174            | 77.54±14.62 <sup>a</sup> | < <b>0.001</b> | <b>0.003</b>     |
|   | BF | 24.39±27.38 <sup>b</sup>   |                | 76.69±25.11      |             | 91.32±14.86 <sup>b</sup> |                  |                          |                |                  |
| Ganancia de peso g/día (Energía total)                      | SF | 18.42±6.10                 |                | 11.50±2.86       |             | 7.50±2.58                |                  |                          |                |                  |
|   | EF | 17.14±5.35                 | 0.085          | 0.078            | 11.27±3.00  | 0.175                    | 0.194            | 7.55±2.21                | 0.973          | 0.633            |
|   | BF | 15.80±5.00                 |                | 10.08±2.54       |             | 7.43±2.49                |                  |                          |                |                  |
| Ganancia de longitud mm/día (Energía total)                 | SF | 0.625±0.191 <sup>a,b</sup> |                | 0.485±0.073      |             | 0.344±0.066              |                  |                          |                |                  |
|   | EF | 0.679±0.181 <sup>a</sup>   | <b>0.011</b>   | <b>0.024</b>     | 0.468±0.096 | 0.050                    | 0.106            | 0.369±0.072              | 0.239          | 0.320            |
|   | BF | 0.563±0.179 <sup>b</sup>   |                | 0.429±0.067      |             | 0.360±0.078              |                  |                          |                |                  |
| Ganancia de peso g/día (% Alimentación láctea)              | SF | 11.14±5.24                 |                | 4.07±1.73        |             | 1.68±1.27 <sup>a</sup>   |                  |                          |                |                  |
|   | EF | 10.49±4.14                 | 0.367          | 0.580            | 3.85±2.00   | 0.805                    | 0.844            | 1.76±1.32 <sup>a</sup>   | < <b>0.001</b> | <b>0.005</b>     |
|   | BF | 11.91±5.06                 |                | 4.11±1.88        |             | 0.64±1.23 <sup>b</sup>   |                  |                          |                |                  |
| Ganancia de longitud mm/día (% Alimentación láctea)         | SF | 0.376±0.158                |                | 0.171±0.067      |             | 0.075±0.049 <sup>a</sup> |                  |                          |                |                  |
|   | EF | 0.414±0.140                | 0.269          | 0.310            | 0.159±0.062 | 0.463                    | 0.531            | 0.084±0.057 <sup>a</sup> | < <b>0.001</b> | <b>0.003</b>     |
|   | BF | 0.425±0.182                |                | 0.180±0.088      |             | 0.032±0.057 <sup>b</sup> |                  |                          |                |                  |
| Ganancia de peso g/día (% Alimentación Complementaria)      | SF | 7.28±4.04 <sup>a</sup>     |                | 7.48±2.16        |             | 5.82±2.27                |                  |                          |                |                  |
|   | EF | 6.65±3.19 <sup>a</sup>     | < <b>0.001</b> | <b>0.001</b>     | 7.21±2.15   | <b>0.047</b>             | 0.084            | 5.79±1.80                | 0.078          | 0.737            |
|   | BF | 3.90±4.72 <sup>b</sup>     |                | 5.97±2.82        |             | 6.78±2.46                |                  |                          |                |                  |
| Ganancia de longitud mm/día (% Alimentación Complementaria) | SF | 0.250±0.124 <sup>a</sup>   |                | 0.313±0.065      |             | 0.269±0.076              |                  |                          |                |                  |
|   | EF | 0.265±0.119 <sup>a</sup>   | < <b>0.001</b> | < <b>0.001</b>   | 0.308±0.089 | <b>0.012</b>             | 0.066            | 0.269±0.076              | <b>0.040</b>   | 0.274            |
|   | BF | 0.137±0.167 <sup>b</sup>   |                | 0.250±0.096      |             | 0.285±0.074              |                  |                          |                |                  |

Datos presentados como media±DE. El valor de P<sub>adj</sub> se obtuvo utilizando un modelo lineal general (MANCOVA) para las diferencias grupales, incluyendo los efectos de los siguientes factores de confusión: lugar de residencia, IQ (coeficiente intelectual) materno, edad materna y paterna, nivel educativo materno y paterno. Los valores que no comparten el mismo sufijo (ab) fueron significativamente diferentes en la prueba post hoc de Bonferroni. Negrita: p < 0.05. SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna.

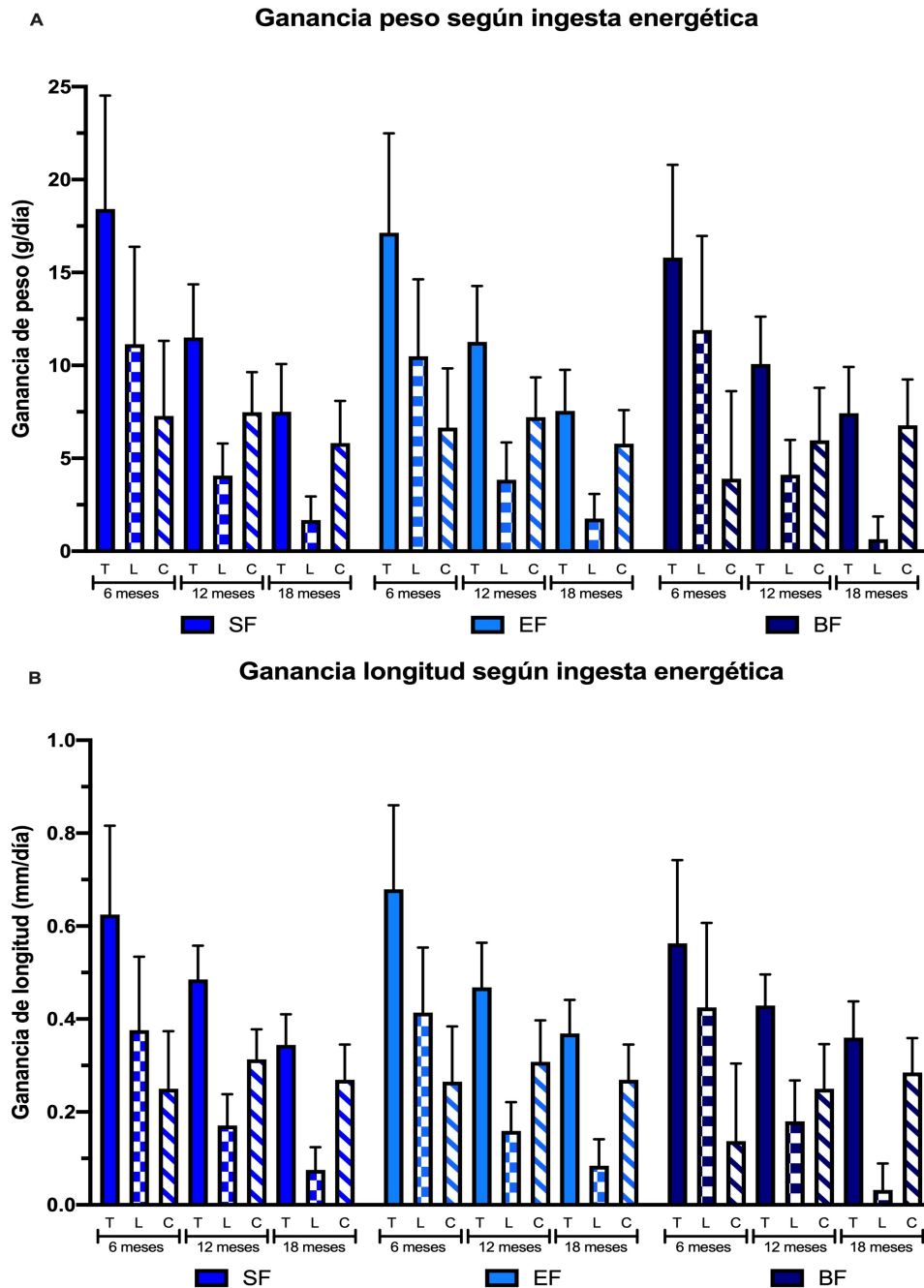


Figura 17. Ganancia de peso y longitud según el aporte de energía total, porcentaje de energía aportado por la alimentación láctea y el porcentaje de energía de la AC hasta los 18 meses de edad. Los datos se presentan como media  $\pm$  DE. SF: Fórmula infantil estándar; EF: Fórmula infantil experimental; BF: Lactancia materna; T: Alimentación total (ganancia de peso según aporte total de energía); L: Alimentación láctea (ganancia de peso según porcentaje aportado de energía por la alimentación láctea); C: Alimentación complementaria (AC) (ganancia de peso según porcentaje aportado de energía por la AC). (A) Ganancia de peso (g/día); (B) Ganancia de longitud (mm/día).

| Resultados

## **DISCUSIÓN**

---



| Discusión

## Discusión

---

En el informe sobre el Estado Mundial de la Infancia de 2019, publicado por UNICEF<sup>149</sup>, se propone desarrollar estrategias de prevención e intervención para dar respuesta a la problemática de malnutrición (delgadez/exceso de peso/deficiencia de nutrientes) infantil en el mundo<sup>149</sup>. Un adecuado estado nutricional en la infancia temprana va a repercutir en el óptimo crecimiento y desarrollo del niño. Garantizar un estado de salud, desarrollo de las capacidades y habilidades deseables en la infancia y etapas posteriores, se verá reflejado en la edad adulta con la capacidad productiva y en los indicadores económicos<sup>149</sup>.

La alimentación temprana desempeña un papel importante en la programación metabólica, del crecimiento, el desarrollo y la salud en edades posteriores<sup>107,150,27</sup>. Esta programación es el resultado de procesos adaptativos de supervivencia en los períodos críticos de crecimiento y desarrollo en la infancia<sup>151</sup>. La alimentación durante los primeros 2 años de edad se divide en alimentación láctea (LM o fórmula infantil) y el período donde se introduce la AC. Se han identificado factores de riesgo asociados a la alimentación durante los primeros 2 años de edad, que condicionan el desarrollo de enfermedades en la infancia y la edad adulta<sup>64,111,152</sup>. Por lo que en los primeros 6 meses de edad se hace énfasis en los aspectos de la alimentación que recibe el lactante (LM o fórmula infantil), mientras que entre los 4-6 meses de edad los aspectos a considerar se centran en la edad de introducción y calidad de la AC, además de las características de los aportes de nutrientes y de forma conjunta la ganancia de peso que ocurre durante los primeros 2 años de edad<sup>108,153-155</sup>.

En la serie dedicada a la LM en *The Lancet*<sup>156</sup> en el año 2016, se destacan los beneficios de la práctica de la lactancia desde diferentes esferas, y se describe a la leche humana como un alimento nutricionalmente, inmunológicamente, neurológicamente, endocrinológicamente, económicamente y ecológicamente superior a los sucedáneos de la leche materna<sup>156</sup>. Es por esto que la alimentación con leche humana de forma exclusiva sigue siendo la opción ideal para los lactantes durante los primeros 6 meses de edad, por los reconocidos beneficios de protección frente a enfermedades infecciosas<sup>65,72</sup>, y de disminución del riesgo de obesidad y de enfermedades metabólicas (diabetes, enfermedades cardiovasculares, hipertensión y enfermedad cardíaca isquémica)<sup>157</sup>. Además, la LM asegura el óptimo crecimiento debido a sus características nutricionales e individuales en función de la etapa y necesidades del lactante<sup>14,56,152,157</sup>.

No obstante, pese a los beneficios de la lactancia, las tasas de LME en el mundo son bajas. Existen diversas barreras, tales como las socioculturales, factores del mercado, el sistema de salud, entorno cultural/familiar, y a nivel individual las características del binomio madre-hijo y la relación entre ellos, que como sociedad estamos llamados a minimizar para promover la práctica de la LM<sup>156,158</sup>.

A pesar de los beneficios a corto, medio y largo plazo<sup>159</sup> para la madre y el lactante atribuidos a la LM, el uso de fórmulas infantiles es amplio tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo<sup>156,160,161</sup>. Las fórmulas infantiles deben garantizar el aporte de nutrientes necesarios para asegurar el adecuado crecimiento en los lactantes<sup>85</sup>. Es por ello que, con el fin de buscar una composición nutricional similar a la leche humana, se adicionan sustancias y nutrientes bioactivos que promuevan potenciales

efectos beneficiosos en la salud y crecimiento de los lactantes<sup>81,85,162,163</sup>. Diversos estudios han investigado la adición de algunos nutrientes como los LC-PUFAs<sup>90,92,164-166</sup>, sinbióticos<sup>101,167-169</sup>, así como la modificación de las características de las proteínas en cantidad total<sup>88,89,170</sup>, grado de hidrólisis<sup>171-174</sup>, y fuente proteica<sup>175</sup>, entre otros aspectos. También se ha investigado la adición de nutrientes bioactivos presentes en la leche humana como los HMOs<sup>74,176,177</sup> o los componentes del MFGM<sup>87,93,95,96</sup>, entre otros. La mayoría de los estudios indagan sobre el efecto de un solo nutriente; sin embargo, se hace necesario estudiar el efecto de la suplementación en conjunto de diferentes nutrientes bioactivos en las fórmulas infantiles, lo que permitirá identificar a corto y largo plazo el impacto de la intervención nutricional durante los primeros años de vida.

A partir de esto, el proyecto COGNIS "*Evaluación del efecto de una nueva fórmula con ingredientes específicos sobre el desarrollo neurocognitivo en lactantes*" realizó una intervención nutricional con una nueva fórmula infantil suplementada con nutrientes bioactivos (EF), componentes de MFGM, LC-PUFAs, sinbióticos, nucleótidos, ácido siálico y proteínas de suero enriquecidas con gangliósidos, para evaluar los efectos en el crecimiento y los patrones de alimentación, entre otros aspectos, comparado con lactantes alimentados con una fórmula infantil estándar (SF) y con lactancia materna exclusiva (BF) durante los primeros 18 meses de edad.

Los resultados del presente estudio aportan información sobre los patrones de crecimiento, las características de la AC, la ingesta de energía y nutrientes además del índice de calidad de la dieta hasta los 18 meses de edad en lactantes sanos. Estos resultados pueden ser utilizados para tener

información sobre las características antropométricas y dietéticas de una muestra de la población infantil sana de Granada, España.

***1. Efecto de la nueva fórmula infantil suplementada con nutrientes bioactivos sobre el crecimiento y el patrón de crecimiento infantil hasta los 18 meses de edad***

El crecimiento armónico resulta del aumento de peso y longitud en la proporción adecuada; un desequilibrio en el aumento de peso podría afectar el crecimiento lineal y, a su vez, tener un impacto negativo en el desarrollo en edades posteriores<sup>178</sup>.

La principal diferencia que se halló en el crecimiento de los lactantes hasta los 18 meses de edad fue la HC y el HCZ a los 4 y 6 meses de edad que fue mayor en los grupos de fórmulas infantiles, comparado con los lactantes BF. En los parámetros generales del crecimiento no se encontraron diferencias significativas frente al grupo control (BF). Esto permite inferir que la fórmula suplementada con nutrientes bioactivos parece favorecer un crecimiento similar al de los lactantes con BF. No obstante, cabe señalar que las características del crecimiento medido a partir de la ganancia diaria muestran que los lactantes de fórmulas infantiles tienen un mayor crecimiento lineal, pero menor crecimiento diario de HC hasta los 6 meses, comparados con el grupo BF. Esto podría explicarse a partir de los datos del nacimiento y hasta los 3 meses de edad: aunque no existieron diferencias significativas entre los grupos, los lactantes de fórmulas infantiles tenían mayor HC, y un mecanismo compensatorio del crecimiento de longitud y HC llevaría a una mayor ganancia diaria de longitud y menor ganancia de HC en los grupos de fórmulas infantiles.

Algunos estudios recomiendan analizar las tasas de ganancia de peso y el crecimiento lineal como factores independientes, puesto que alguna alteración afectará la salud y el desarrollo en la edad adulta<sup>130,179-181</sup>. El aumento de peso en la infancia es reconocido como el principal indicador de crecimiento saludable; y se han relacionado mayores ganancias de peso entre los 3 y los 12 meses de edad<sup>182,183</sup> con un mayor riesgo de desarrollar obesidad entre otras alteraciones metabólicas<sup>184,185</sup>. En este sentido, los resultados de esta Tesis muestran que la velocidad de crecimiento del peso hasta los 6 meses de edad es un factor que podría influir en la trayectoria del crecimiento y la evolución tanto de parámetros como de los *z-scores* durante los primeros 18 meses de edad. Por ello es importante analizar la ganancia de peso y la velocidad de ganancia durante los 6 primeros meses de edad para implementar acciones de prevención. El tipo de alimentación láctea podría modificar las ganancias de peso, considerando que en este período el lactante recibe la energía y nutrientes principalmente de la alimentación láctea, bien sea LM o fórmulas infantiles.

Respecto a la velocidad de crecimiento de los lactantes COGNIS, el grupo alimentado con SF se caracterizó por una menor proporción de lactantes con una velocidad de crecimiento lenta en longitud comparados con el grupo BF; que puede ser normal y fisiológica al considerar la desaceleración de la velocidad con la que se gana longitud después de los 2 meses de edad. La literatura refiere que los lactantes alimentados con leche humana presentan una curva de crecimiento más lenta<sup>154</sup>, y al año de edad su longitud es menor, pesan menos y suelen ser más delgados en comparación con los lactantes alimentados con fórmulas infantiles<sup>30</sup>. Por otra parte, al evaluar el *catch-up* del *z-score* del peso para la edad (WAZ), los grupos de fórmulas infantiles (EF y SF) presentaron mayor porcentaje de *catch-up*

rápido durante los primeros 6 meses de edad, que puede ser un indicador a considerar para realizar seguimiento y evitar el desarrollo de exceso de peso en edades posteriores, como se ha reportado en la literatura<sup>47,48,88</sup>. Cabe mencionar que el *catch-up* del *z-score* del peso para la longitud (WLZ) fue normal en mayor proporción en los lactantes EF y BF, esto es un punto para destacar de la fórmula suplementada siendo similar al comportamiento del crecimiento de los lactantes BF, que puede ser explicado por la adición de los nutrientes bioactivos similares a los que están presentes en la leche humana.

Diferentes estudios refieren que la ingesta de fórmula infantil puede ser un factor de riesgo para desarrollar exceso de peso, puesto que alteran la sensación de saciedad de los lactantes, debido a que los volúmenes consumidos no son autorregulados, como ocurre en la LM a demanda donde el lactante detiene la succión al sentir saciedad<sup>186,187</sup>. Estudios que han comparado el crecimiento de lactantes alimentados con fórmula infantil y lactantes amamantados han descrito mayor aumento de longitud<sup>23</sup>, de peso, rápida velocidad en el aumento del peso, mayor WAZ<sup>188,189</sup> y exceso de peso en edades posteriores<sup>190,191</sup> en los grupos de fórmulas infantiles.

Desde hace varios años las fórmulas infantiles han ido modificándose y suplementándose con nutrientes bioactivos intentando parecerse a los nutrientes presentes en la leche humana para así asegurar un óptimo desarrollo y crecimiento, aportando la cantidad necesaria de energía y nutrientes<sup>81,83,85</sup>. La leche humana tiene un aporte alto de grasas, pero bajo en proteínas<sup>192,193</sup>. En este sentido, algunas investigaciones han informado que el consumo de fórmula infantil implica una ingesta elevada de proteínas, lo que conduce a una mayor secreción de insulina e IGF-1 y actividad adipogénica; mecanismos que pueden estar involucrados en los patrones de

crecimiento observados en los lactantes alimentados con fórmula infantil<sup>20,194,195</sup>. Estudios sobre el efecto de la modificación en la cantidad de proteínas en las fórmulas infantiles, reportan un menor riesgo de obesidad durante la infancia en los lactantes que consumen una fórmula infantil baja en aporte proteico<sup>88,89,170,196</sup>. A partir de lo anterior, cabe recordar que las fórmulas infantiles probadas en el estudio COGNIS siguen las directrices del ESPGHAN CoN<sup>85</sup> y las recomendaciones nacionales e internacionales sobre composición de las fórmulas infantiles<sup>83,125,126</sup>, y su contenido de proteínas está dentro del rango mínimo recomendado que corresponde a 1.8 g/100 kcal lo que podría ser una posible explicación del adecuado crecimiento de los lactantes participantes en el estudio.

Los resultados obtenidos en algunos estudios con un diseño similar al estudio COGNIS, que evalúan los efectos de la suplementación con componentes del MFGM en las fórmulas infantiles, indican una rápida velocidad de crecimiento en los lactantes alimentados con fórmula infantil comparados con los lactantes amamantados hasta los 6 meses de edad, y no existen diferencias entre la fórmula estándar y la fórmula suplementada con MFGM<sup>87</sup>. Otro estudio indica que hasta los 4 meses de edad los grupos alimentados con fórmula infantil presentan mayor peso, y la ganancia diaria de peso en el intervalo de 5-12 meses de edad en los lactantes alimentados con fórmula infantil con MFGM, que resultó ligeramente superior a la observada en los lactantes amamantados. En la ganancia de longitud y HC no observaron diferencias entre los grupos ni los momentos de evaluación<sup>197</sup>. De igual manera, en términos generales de peso, longitud y HC hasta los 18 meses de edad tampoco refieren diferencias entre grupos de estudio<sup>198</sup>. Los resultados de crecimiento de la HC difieren de los encontrados en esta Tesis, donde los grupos de fórmulas infantiles (SF y EF) presentaron una HC y el



HCZ mayor a los 4 y 6 meses de edad comparados con los lactantes amamantados (BF). Además, la velocidad de crecimiento de la HC de los grupos de fórmulas infantiles fue normal en mayor proporción, lo que indica que, a pesar de tener menores ganancias diarias, al ser comparado con las ganancias esperadas para el sexo y la edad, son adecuadas.

## *2. Eficacia energética de las fórmulas infantiles y la leche humana*

El presente estudio analizó los patrones de crecimiento a partir de la velocidad del crecimiento del peso hasta los 6 meses de edad. Asimismo, estudió si las diferencias en el patrón de crecimiento entre los tipos de alimentación con fórmula infantil (SF o EF) o con LM podrían estar relacionados con la eficacia energética de los macronutrientes presentes en las fórmulas infantiles y la leche humana como posible, aunque parcial, explicación de los resultados obtenidos.

Hasta la fecha, y a pesar de que se ha descrito la eficacia energética de las fórmulas infantiles, los estudios se basan en gran medida en el seguimiento del crecimiento infantil a corto plazo (hasta los 6 meses de edad), y dada la variabilidad de la leche humana por las etapas de la lactancia y la dinámica en la composición adaptada a las necesidades individuales del lactante, es difícil poder comparar con precisión la eficacia energética de la leche humana y las fórmulas infantiles, lo que lleva a realizar cálculos estimativos de esta<sup>23,138,199</sup>.

Los datos de la presente Tesis aportan información sobre la eficacia energética hasta los 18 meses de edad en lactantes alimentados con fórmula infantil y aquellos alimentados con leche humana. Los resultados mostraron

que los lactantes amamantados (BF) tuvieron un mayor aumento de peso y longitud por gramo de proteínas de la leche en comparación con los lactantes alimentados con fórmula infantil (SF o EF) hasta los 18 meses de edad. Por otro lado, los lípidos de la leche parecen ser responsables del aumento de peso y longitud en los lactantes que recibieron fórmula infantil. Un estudio que comparó la eficacia energética de una fórmula infantil que contiene  $\alpha$ -lactoalbúmina y bajo aporte de proteínas (1.3 g/100 ml) y otra fórmula infantil sin  $\alpha$ -lactoalbúmina y con un aporte alto de proteínas (1.5 g/100 ml), reportó una ganancia de peso mayor en la fórmula infantil con  $\alpha$ -lactoalbúmina y bajo aporte de proteínas por cada gramo de proteína consumido<sup>23</sup>. Estos resultados pueden ser parcialmente comparables con los encontrados en el presente estudio, donde la ganancia de peso por gramo de proteínas fue mayor en el grupo BF, que en este caso es el grupo con menor aporte proteico y teniendo en cuenta que la  $\alpha$ -lactoalbúmina es la principal proteína de la leche humana.

La leche humana tiene unas características nutricionales y fisiológicamente determinadas para asegurar el óptimo crecimiento y desarrollo de lactante; las proteínas, los lípidos, su contenido en numerosos nutrientes bioactivos, factores hormonales e inmunes podrían determinar la diferencia en la eficacia energética en comparación con las fórmulas infantiles<sup>200</sup>. Los hallazgos del presente estudio pueden estar relacionados con la composición nutricional de la leche humana; puesto que proporciona proteínas de alto valor biológico, una relación óptima de suero/caseína y un suministro adecuado de aminoácidos<sup>76,135,192,193,201,202</sup>. No obstante, también deben ser considerados aspectos de la composición individual de la leche humana que va estrechamente relacionada con la dieta de la madre, así como la respuesta hormonal respecto a la secreción de insulina e IGF-I del lactante ante la ingesta de proteínas<sup>203</sup>. La  $\alpha$ -lactoalbúmina cumple funciones a nivel

digestivo puesto que facilita la absorción de minerales<sup>204-206</sup>. Otras proteínas presentes en la leche humana, son las mucinas, que envuelven los glóbulos grasos de la leche y cuyo aporte en proteína es bajo<sup>193</sup>. Las proteínas de la leche humana facilitan asimismo la digestión y absorción de nutrientes, por ejemplo la lactoferrina y el hierro, la haptocorrina (proteína fijadora de la vitamina B<sub>12</sub>), la proteína fijadora de folato, los fosfopéptidos de caseína y el calcio y la lipasa que interviene en la digestión y absorción de lípidos<sup>65,193,207</sup>. Estas características de la leche humana pueden ser posibles razones que expliquen el adecuado crecimiento en los lactantes amamantados por sus madres.

Los lípidos son el macronutriente con mayor contenido en la leche humana, donde los triglicéridos aportan casi el 98% del total de grasa. En menores proporciones se encuentran fosfolípidos, diglicéridos, monoglicéridos y ácidos grasos libres. La leche humana también contiene enzimas necesarias para la digestibilidad y la utilización de ácidos grasos<sup>66,208,209</sup>. Es importante señalar que los resultados relacionados con el crecimiento infantil de los lactantes participantes en el estudio COGNIS no pueden atribuirse a un solo componente específico de las fórmulas infantiles (estándar o suplementada), puesto que se trata de un alimento completo diseñado para satisfacer las necesidades nutricionales de los lactantes, y con el objeto de conseguir una fórmula infantil más parecida a la leche humana, tanto en composición como en funcionalidad. Además, es probable que exista un efecto sinérgico entre los diferentes componentes bioactivos, lo que podría estar asociado con la biodisponibilidad y la utilización biológica de dichos nutrientes.

Actualmente, no hay evidencia suficiente para respaldar el efecto de la fórmula suplementada con DHA y ARA sobre el crecimiento<sup>162,210-212</sup>. No obstante, estos LC-PUFAs son necesarios para la salud y el adecuado desarrollo cerebral, por lo que actualmente dejan de ser nutrientes opcionales en la composición de las fórmulas infantiles; en especial el DHA que debe ser añadido de manera obligatoria<sup>166</sup> y, como defienden numerosos expertos, se requiere del ARA para mantener la proporción adecuada ARA:DHA en la dieta del lactante<sup>213,214</sup>.

El ácido siálico es considerado un nutriente necesario para el crecimiento y desarrollo cerebral, la inhibición de adherencia de bacterias, virus y toxinas en las células epiteliales, siendo además promotor del crecimiento de Bifidobacterias y Lactobacilos en el intestino de los lactantes alimentados al pecho materno<sup>78,79,215</sup>, esto favorece el adecuado estado de salud y crecimiento del lactante. Los resultados del efecto de la suplementación de las fórmulas infantiles con sinbióticos sobre el crecimiento de los lactantes son limitados<sup>101,162,168,216</sup>; se han descrito efectos sobre el sistema inmunológico y sobre la estructura y función de la microbiota; factores que pueden influir también en el crecimiento infantil<sup>101,168,216</sup>.

### ***3. Introducción de la alimentación complementaria hasta los 18 meses según el tipo de alimentación láctea recibida durante los primeros meses de vida***

El análisis de la alimentación en etapas tempranas, principalmente en los primeros 2 años de edad, ha cobrado importancia debido a que este período se caracteriza por un rápido crecimiento y desarrollo. Los lactantes son susceptibles a deficiencias o exceso de nutrientes, se da la transición de la

alimentación láctea a la AC, hay cambios marcados en la dieta con exposición a nuevos alimentos, sabores y experiencias de alimentación<sup>59,108,217</sup>. El momento de introducción de los alimentos complementarios es considerado un período sensible para la aceptación de alimentos a lo largo de la vida; la introducción tardía conlleva una menor aceptabilidad y consumo de frutas y verduras<sup>218,219</sup>.

Respecto a la edad de introducción de la AC, los resultados de la presente Tesis muestran que los lactantes alimentados con fórmulas infantiles (SF o EF) iniciaron la AC antes que los lactantes de BF. El grupo EF con una edad media de introducción de 17.13 semanas de edad estaría dentro del rango de recomendación según el ESPGHAN CoN, que sugiere la introducción no antes de las 17 semanas ni posterior a las 26 semanas<sup>58</sup>. En los lactantes BF del estudio la edad media de introducción de la AC fue de 22.07 semanas, que aunque está dentro del rango de edad recomendado, en la búsqueda del objetivo ideal de LME hasta los 6 meses de edad<sup>58</sup>, se introdujo un par de semanas antes.

Con relación al crecimiento se ha descrito que la introducción temprana (<4 meses de edad) de la AC está relacionada con un mayor riesgo de obesidad y adiposidad en etapas posteriores<sup>59,111,220-222</sup>. Los resultados del presente estudio no muestran diferencias en los parámetros de crecimiento ni en los *z-scores* hasta los 18 meses según la edad de introducción de la AC. En el mismo sentido, la edad de introducción parece no tener efecto sobre el crecimiento entre los 4-18 meses de edad. Una posible explicación de la ausencia de significación puede ser que el efecto de la edad de introducción sobre el crecimiento se vea reflejado después de los 18 meses de edad y requerirá más análisis posteriores.

Se debe considerar en el esquema de introducción de la AC la importancia de proporcionar buenas fuentes de hierro, aunque las recomendaciones específicas varían según la población y el riesgo de deficiencia de este micronutriente<sup>54,59</sup>. En los lactantes amamantados por sus madres la principal fuente de hierro proviene de las reservas corporales y en un lactante sano estas reservas son suficientes hasta los 4-6 meses de edad, pues la leche humana tiene un bajo aporte de hierro (0.4 mg/L), es por esto que la LME prolongada se ha asociado con anemia por deficiencia de hierro<sup>58,135,223,224</sup>. Sin embargo, el hierro presente en la leche humana tiene alta biodisponibilidad, esto se explica por la característica propia del hierro de la leche humana adicional al receptor intestinal de lactoferrina-hierro del lactante amamantado<sup>259,260</sup>.

Entre las medidas recomendadas para evitar la deficiencia de hierro, se encuentran: promover la LME hasta los 6 meses, utilizar fórmula infantil con adecuado aporte de hierro cuando se requiera la alimentación con fórmula infantil, posponer la introducción de la leche de vaca como bebida principal hasta el final del primer año de edad y promover el consumo de alimentos ricos en hierro en la AC<sup>58,225,226</sup>. Se recomienda además en los lactantes amamantados, la introducción de la AC con un alimento fuente de hierro<sup>59,111,113</sup>, por ejemplo las carnes rojas y los cereales infantiles que aportan hierro y otros nutrientes como zinc y vitaminas. Los resultados obtenidos en el estudio COGNIS refieren que en el grupo BF la introducción de alimentos con aporte de hierro como los cereales infantiles sin gluten ocurre a las 23.7 semanas, mientras que las carnes se introducen a las 28.5 semanas, afectando la ingesta de nutrientes como el hierro, zinc, vitamina B<sub>12</sub> y B<sub>6</sub>, entre otros. Diferentes estudios refieren que las características de los

alimentos introducidos en la AC tienen efecto sobre el estado de los micronutrientes específicos, ya sea por déficit o exceso<sup>57,58,227,228</sup>.

Es habitual que los padres de los lactantes alimentados con fórmulas infantiles, introduzcan los cereales infantiles como primer alimento complementario<sup>229</sup>. La AEP recomienda iniciar la AC con cereales sin gluten<sup>53</sup>, esta recomendación la siguieron los lactantes COGNIS como se puede observar en los grupos de fórmulas infantiles (SF o EF). El consumo de cereales infantiles determina ingestas altas de energía, carbohidratos, vitaminas (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, E, C, ácido pantoténico y ácido fólico) y minerales (hierro y calcio), pero baja ingesta de lípidos<sup>230</sup>, por lo que se hace necesario asegurar las cantidades adecuadas para aportar estos nutrientes evitando ingestas excesivas. Por su parte, los lactantes BF iniciaron la AC con frutas; dadas las características nutricionales de estas no son alimentos fuentes de hierro como indica la recomendación<sup>59</sup>, a diferencia de los cereales infantiles que son alimentos con adición de hierro y otros micronutrientes, y las fórmulas infantiles deben garantizar el aporte de hierro<sup>83,85,162</sup> que en comparación con la leche humana la cantidad es superior. Esto puede hacer vulnerables a los lactantes que recibieron lactancia materna de desarrollar deficiencia de hierro si no se ofrecen alimentos con buen aporte de este micronutriente.

Respecto al esquema de introducción de los alimentos en la AC, los resultados del presente estudio refieren que el grupo BF tarda menos tiempo en introducir los diferentes grupos de alimentos, por ejemplo, *i*) entre el primer alimento (frutas) y el segundo alimento (cereales sin gluten), tardan en promedio 0.9 semanas. En los grupos de fórmulas infantiles (SF o EF) el tiempo transcurrido entre el primer alimento (cereales sin gluten) y el

segundo alimento (frutas) fue mayor: el grupo SF tarda 1.61 semanas y el grupo EF tarda 1.72 semanas. *ii*) En los grupos SF y BF, el tiempo transcurrido entre el cuarto alimento (carnes) y el quinto alimento (cereales con gluten), fue de 2.35 semanas para lactantes del grupo BF y de 5.64 semanas para los lactantes SF; mientras que en el grupo EF entre el cuarto alimento (carnes) y el quinto alimento (yogur) el tiempo fue de 3.61 semanas. Esto permite inferir que la exposición a alimentos es más rápida en los lactantes amamantados que en los lactantes de fórmulas infantiles (SF o EF), lo que quizás puede afectar la diversidad de la dieta, el aporte de nutrientes y la aceptabilidad de alimentos. Las experiencias tempranas de sabor y preferencias alimentarias durante la introducción de la AC pueden explicar el gusto o rechazo de alimentos a lo largo de la infancia y adolescencia<sup>58,111,231,232</sup>.

#### ***4. Ingesta de energía y nutrientes e índice de calidad de la alimentación complementaria hasta los 18 meses según el tipo de alimentación láctea recibida durante los primeros meses de vida***

La transición de la alimentación, de la dieta a base de leche humana o fórmula infantil (4-6 meses) a la alimentación familiar hacia los 2 años de edad, supone una brecha energética y de nutrientes que se satisface con la AC. Esto se debe a que el volumen de ingesta de leche humana y de las fórmulas infantiles se reduce, y la ingesta de alimentos sólidos va en incremento a medida que el lactante tiene más edad.

Las investigaciones en los últimos años refieren que la ingesta temprana de proteínas puede estar asociada al riesgo de obesidad en la infancia y edades posteriores<sup>20,88,111,195,217,233</sup>. Respecto a la cantidad de proteínas, la ingesta de



4 g/kg/día, o mayores del 16% de la energía total diaria (VET), entre los 8-24 meses de edad se asocia con sobrepeso posterior, mientras que ingestas inferiores al 15% a partir de proteínas refieren no estar asociadas a sobrepeso<sup>58</sup>. La recomendación de ingesta de proteínas para menores de 36 meses corresponde a: 9.1 g/día hasta los 6 meses; 11 g/día entre los 6-12 meses y 13 g/día entre 1 y 3 años<sup>119</sup>. Los resultados obtenidos en el estudio COGNIS refieren que la ingesta de proteínas hasta los 18 meses de edad, en general se encontró dentro del rango recomendado sin diferencias entre grupos a los 12 y 18 meses de edad; el grupo de lactantes amamantados (BF) presentó menor ingesta de proteínas como era de esperar a los 6 meses de edad, dadas las características del aporte proteico de la leche humana.

Entre las características de las proteínas, no solo se debe considerar la cantidad ingerida, sino también la calidad, el valor biológico y la digestibilidad de estas. En este sentido, los resultados del presente estudio permiten identificar según el esquema de introducción de los alimentos complementarios que la fuente de proteínas de la AC en los grupos de fórmulas infantiles (SF o EF) es el cereal sin gluten (proteína vegetal) y las carnes (proteína animal) hasta los 6 meses de edad, mientras que en los lactantes del grupo BF, la fuente principal de proteínas son únicamente los cereales sin gluten, pues la introducción de carnes se hace a partir de las 28.5 semanas de edad. Las proteínas de origen animal son fuente de nutrientes clave como el hierro y zinc, los cuales se requieren cubrir en la AC del lactante amamantado<sup>112,113,234</sup>. Los cereales infantiles además de aportar proteínas de origen vegetal también son fuente de carbohidratos y micronutrientes, al estar suplementados con vitaminas y minerales. Algunos estudios que han comparado la fuente de proteínas en la AC refieren que la

proteína animal reduce el retraso en el crecimiento, promoviendo un aumento de la longitud sin incrementar el riesgo de exceso de peso<sup>235,236</sup>.

Otro aspecto a considerar en las características de las proteínas es su digestibilidad, por ejemplo, el MFGM presente en la estructura de la leche humana tiene una proteólisis menor y favorece la interacción proteína-lípido, así como efectos enzimáticos en la digestión y absorción<sup>237</sup>, beneficio que pueden tener los lactantes amamantados al pecho por las características propias de la leche humana y los lactantes del grupo EF por la suplementación con MFGM en la fórmula infantil.

Con relación a la ingesta de lípidos, el ESPGHAN CoN recomienda que el aporte no sea inferior al 25% de la energía total<sup>58</sup>, e incluso este porcentaje puede incrementarse si el apetito del lactante está disminuido para aumentar así la densidad energética de la dieta<sup>58</sup>. Por otro lado, el comité de la EFSA sugiere que los lípidos deben cubrir el 40% de la energía total entre los 6-12 meses. Los resultados del presente estudio informan que a los 6, 12 y 18 meses de edad el porcentaje de energía que proviene de los lípidos fue significativamente superior en los lactantes BF comparado con los grupos de fórmula infantil (SF y EF). Esto se explica por las características propias del contenido de lípidos de la leche humana que aportan cerca del 56% de la energía. El porcentaje de energía que proviene de los lípidos en los grupos alimentados con fórmulas infantiles (SF y EF) es inferior a la recomendación de la EFSA; sin embargo, tanto en los grupos de fórmulas infantiles como en los lactantes amamantados (BF) el porcentaje de lípidos cumple con la recomendación del ESPGHAN CoN.

La EFSA indica la distribución del perfil de ácidos grasos recomendada en la que se debe aportar; 100 mg/día (0.1 g/día) de DHA, el 4% de la energía total sea aportado a partir de AL y el 0.5% de ALA<sup>142</sup>. La ingesta de DHA fue significativamente inferior en los grupos SF y EF al compararlos con los lactantes BF a los 6 meses. Esto puede estar justificado por el aporte de DHA de la leche humana (13.14 mg/100 ml) que es superior al contenido en la EF (11.2 mg/100 ml) mientras que la SF no contiene DHA. La ingesta a los 12 meses fue diferente entre el grupo SF que presentó menores ingestas comparadas con EF y BF, que de igual manera estaría justificado por el aporte de DHA en la alimentación láctea (BF o EF) lo que mostraría el beneficio de la adición de DHA en la fórmula infantil con nutrientes bioactivos (EF). Al evaluar las ingestas de los grupos COGNIS frente a la recomendación de la EFSA<sup>142</sup>, a los 6 meses de edad los grupos SF y EF se encuentran por debajo de la ingesta recomendada, pero a los 12 y 18 meses los grupos EF y BF cubren la recomendación mientras que SF continuó con ingestas inferiores a la recomendación diaria.

La ingesta de ALA en los lactantes del estudio COGNIS mostró diferencias, siendo mayor en los lactantes BF a los 6 meses comparado con los grupos SF y EF. Sin embargo, a los 12 meses las diferencias se encontraron entre el grupo SF que presentó menor ingesta comparado con el grupo BF. Estas diferencias podrían deberse a un mayor contenido de ALA en la leche humana (52 mg/100 ml) frente al aporte de las fórmulas infantiles (49 mg/100 ml en la fórmula de inicio y 45 mg/100 ml en la fórmula de continuación). Diferentes estudios muestran que los requerimientos de LC-PUFAs pueden ser cubiertos en su totalidad o parcialmente en los lactantes alimentados con fórmulas infantiles cuando estos ácidos grasos son añadidos a las mismas<sup>166,238,239</sup>. El IOM recomienda una ingesta de ALA de 0.5 g/día

hasta los 12 meses y 0.7 g/día entre 1 y 3 años<sup>119</sup>. Al comparar la ingesta de ALA en los lactantes participantes en el estudio COGNIS a los 6 y 12 meses, frente a las recomendaciones se identificó que los lactantes del grupo BF a los 6 meses cubre la ingesta recomendada, mientras que los lactantes que recibieron fórmulas infantiles no lo hacen, y a los 12 y 18 meses los tres grupos de estudio muestran ingestas por debajo de la recomendación. Es importante un adecuado aporte de ácidos grasos en la alimentación del lactante para su desarrollo<sup>141,212</sup>.

En relación con la ingesta de ARA, a los 6 meses fue inferior en los lactantes alimentados con fórmulas infantiles respecto a los lactantes del grupo BF, mientras que a los 12 y 18 meses la ingesta fue menor en el grupo SF comparado con los grupos EF y BF. Cabe señalar que la ingesta de ARA en el grupo EF fue muy similar al grupo BF entre los 12 y 18 meses de edad, lo que podría ser un beneficio como resultado de la adición de ARA a la EF y se debe reconocer la importancia de este ácido graso como precursor inmediato del ácido adrenico (22: 4n-6) y sus funciones en el cerebro<sup>239,240</sup>.

El índice de calidad de la AC de los lactantes COGNIS hasta los 18 meses, a partir de la media del índice de adecuación de nutrientes (MAR), mostró que la MAR de ácidos grasos (DHA, AL y ALA) a los 6 meses fue cercana a lo adecuado en los lactantes de los grupos BF y EF, mientras que en los lactantes del grupo SF fue inadecuada. Esto muestra el beneficio de la adición de DHA a la fórmula infantil suplementada con nutrientes bioactivos (EF) que se acerca a los resultados de los lactantes BF. No obstante, los valores de la MAR de ácidos grasos en los tres grupos de estudio no logran cubrir las recomendaciones, debido al bajo consumo de DHA en el grupo SF y baja ingesta de AL en el grupo BF a los 6 meses. Mientras que a los 12 y

18 meses puede deberse a bajo consumo de DHA en el grupo SF, y bajas ingestas de AL y ALA en los lactantes de los tres grupos COGNIS. Estos ácidos grasos son necesarios para el correcto crecimiento y neurodesarrollo<sup>164,166,241,242</sup>, por lo que se debe asegurar el aporte adecuado en la dieta.

Con relación a la ingesta de vitamina B<sub>12</sub>, de origen animal (carnes), la ingesta de B<sub>12</sub> a los 6 meses de edad en los lactantes del presente estudio mostró diferencias entre los lactantes del grupo BF y los lactantes alimentados con fórmulas infantiles que presentaron ingestas mayores. Una posible explicación de las ingestas menores en los lactantes BF podría ser el hecho de la introducción tardía de carnes (28.5 semanas), mientras que las carnes se ofrecieron antes en los lactantes que recibieron fórmulas infantiles (SF: 23.7 semanas y EF: 25.1 semanas). La ingesta recomendada de vitamina B<sub>12</sub> según el IOM corresponde a 0.4 µg/día para lactantes hasta los 6 meses de edad<sup>119</sup>. Las ingestas de los lactantes de los tres grupos de estudio (BF, SF y EF) se encuentran por encima de esta recomendación.

En los lactantes BF del estudio COGNIS, la ingesta de vitamina D solo de los alimentos fue inferior comparada con los grupos de fórmula infantil a los 6 meses; esto puede estar justificado por el bajo contenido de vitamina D en la leche humana, no obstante, no es un indicador que condicione el inicio precoz de la AC<sup>243</sup>. La ingesta recomendada de vitamina D según el IOM corresponde a 10 µg/día para los lactantes hasta los 12 meses y de 15 µg/día para niños entre 1 y 3 años<sup>119</sup>. Por su parte la EFSA recomienda la ingesta de 10 µg/día para lactantes de 7-12 meses<sup>244</sup> y refiere además que la ingesta no debe superar los 25 µg/día para menores de 6 meses y para lactantes entre 6 y 12 meses los 35 µg/día<sup>245</sup>. Al comparar las ingestas hasta los 18 meses de

los lactantes de los tres grupos COGNIS frente a la recomendación del IOM<sup>119</sup> y EFSA<sup>244</sup>, se pudo comprobar que solo con la ingesta de alimentos no se cubren los requerimientos de vitamina D. Esta vitamina se requiere para el adecuado crecimiento y salud ósea, por lo que se hace necesario la suplementación oral. En los lactantes de la Unión Europea la suplementación corresponde a 400 UI/día (10 µg/día) hasta el primer año de edad, para evitar la deficiencia dado que por ingesta y baja exposición solar en ocasiones no se cubre este requerimiento<sup>246</sup>.

La ingesta de vitamina A hasta los 18 meses no reportó diferencias entre los grupos COGNIS. Según el IOM la recomendación de ingesta corresponde a 400 µg/día hasta los 6 meses, 500 µg/día entre los 6-12 meses y 300 µg/día para lactantes de 1 a 3 años<sup>119</sup>, al evaluar la ingesta frente a la recomendación hasta los 18 meses, en los lactantes de los tres grupos COGNIS se presentaron ingestas superiores a lo recomendado.

Al analizar el índice de calidad, a partir de la MAR de vitaminas (A, D; B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, ácido fólico y colina) los resultados obtenidos en los lactantes COGNIS hasta los 18 meses fueron cercanos a la ingesta adecuada, no obstante, el grupo BF tiene una MAR más baja en comparación a los lactantes de los grupos alimentados con fórmulas infantiles. Dentro de las posibles explicaciones de los valores de la MAR se encuentra que a los 6 meses los lactantes BF presentaron baja ingesta de vitamina D, mientras que en los grupos de lactantes que recibieron las fórmulas infantiles la ingesta de colina fue deficiente. Los lactantes de los tres grupos de estudio a los 12 y 18 meses de edad mostraron una baja ingesta de vitamina D y colina. Para las funciones de integridad estructural, señalización de las membranas celulares y para la

neurotransmisión colinérgica es necesaria la colina, por lo que su deficiencia puede afectar el correcto funcionamiento del organismo<sup>247,248</sup>.

Respecto a la ingesta de micronutrientes, el ESPGHAN CoN sugirió que los requerimientos de hierro en la dieta de los lactantes entre 6-12 meses debe ser de 0.9-1.3 mg/kg/día<sup>249</sup>, mientras que la recomendación de la EFSA corresponde a la ingesta entre los 6-11 mg/día<sup>250</sup> y según el IOM la recomendación a los 6 meses es de 0.27 mg/día, a los 12 meses 11 mg/día y a los 18 meses 7 mg/día<sup>119</sup>. Los resultados del presente estudio muestran que en los lactantes amamantados (BF) la ingesta promedio de hierro a los 6 meses fue de 2.63 mg/día, a los 12 meses de 7.34 mg/día y finalmente a los 18 meses de 8.80 mg/día. Sin embargo, al compararlas con lactantes alimentados con fórmulas infantiles (SF y EF), son inferiores hasta los 18 meses. A los 6 y 18 meses de edad, los lactantes de los tres grupos de estudio presentaron una ingesta de hierro adecuada a las recomendaciones del IOM<sup>119</sup>. A los 12 meses de edad, la ingesta de hierro fue baja en el grupo SF (10.69 mg/día) respecto a las recomendaciones y más baja en los lactantes BF (7.34 mg/día). El consumo de hierro de los lactantes alimentados con SF y EF se pueden explicar por el contenido de hierro en las fórmulas infantiles (fórmula de iniciación 0.7 mg/100 ml y fórmula de continuación 1.2 mg/100 ml, sin diferencias en el contenido de la SF y la EF). Cabe mencionar que el aporte de la alimentación láctea a los 12 meses en el grupo SF fue del 34.88% y en el EF del 35.80% de la energía total, por lo que el aporte de hierro se obtiene en mayor medida de las fórmulas infantiles. En el caso de los lactantes del grupo BF, a los 12 meses de edad la leche humana aportó el 42.33% de la energía total, pero se debe reconocer el bajo aporte de hierro en la leche humana (0.03 mg/100 ml), por lo que la alimentación complementaria debe aportar mayor cantidad de hierro para satisfacer la ingesta recomendada a

diferencia de los lactantes con fórmula infantil. Hay evidencia de que en la práctica puede que no se alcancen las necesidades dietéticas de hierro que son relativamente altas sin la presencia en la dieta de alimentos fuentes o enriquecidos, las fórmulas infantiles con adecuado aporte de hierro o suplementos de hierro. Sin embargo, el requerimiento puede ser menor si se utilizan fuentes biodisponibles de este micronutriente como la carne roja<sup>59,113,228</sup>.

El zinc se considera crítico e importante en la AC<sup>228</sup>. El aporte de este a través de la leche humana disminuye durante los primeros meses de la lactancia y aun así, aporta la cantidad necesaria para los lactantes hasta los 6 meses de edad<sup>251</sup>. La recomendación de ingesta del IOM para lactantes de 0-6 meses corresponde a 2 mg/día (deriva de la ingesta de lactantes con LME)<sup>119</sup>. Sin embargo, después de esa edad la leche humana es insuficiente por sí misma para satisfacer las necesidades de zinc del lactante. La EFSA recomienda la ingesta de 2.4 mg/día para lactantes entre 7-11 meses<sup>251</sup> y el IOM para el rango de edad de 7-36 meses sugiere la ingesta de 3 mg/día<sup>252</sup>. Los resultados del presente estudio refieren que a los 6, 12 y 18 meses de edad los lactantes amamantados (BF) presentan ingestas de zinc inferiores en comparación con los grupos de fórmulas infantiles; pero al evaluar las ingestas de zinc frente a las recomendaciones de la EFSA<sup>251</sup> y el IOM<sup>119</sup>, hasta los 18 meses, los lactantes de los tres grupos de estudio superan la ingesta recomendada. El aporte de zinc en la leche humana corresponde a 0.17 mg/100 ml, mientras que en las fórmulas infantiles SF y EF el aporte es de 0.7 mg/100 ml (tanto la fórmula de inicio como la fórmula de continuación); esto podría justificar la mayor ingesta de zinc observada en los lactantes alimentados con fórmulas infantiles. De hecho, las fórmulas infantiles en los grupos SF y EF proporcionan entre el 59-61% del total de



energía a los 6 meses, el 34-35% a los 12 meses y el 26-27% a los 18 meses de edad, aportando así la mayor cantidad de zinc en la ingesta.

Respecto al índice de calidad evaluado a partir de la MAR de minerales (calcio, hierro y zinc) de los lactantes COGNIS, destaca que a los 12 meses en los lactantes amamantados (BF) la MAR estuvo disminuida. Esto se puede deber principalmente a la baja ingesta de hierro, ya que la ingesta de calcio y zinc fue adecuada. La diferencia en las ingestas entre los grupos COGNIS puede estar asociada al uso de fórmulas infantiles que como se ha descrito deben aportar los nutrientes necesarios para garantizar el crecimiento<sup>83,162,253</sup>, mientras que el contenido de estos nutrientes en la leche humana es bajo y los lactantes amamantados deben satisfacer los requerimientos de estos nutrientes a través de la AC. Con esto se reitera la importancia de vigilar la AC de los lactantes alimentados al pecho materno y enfatizar en la necesidad del consumo de alimentos fuentes de hierro que a su vez también aportan zinc.

Los resultados encontrados en el análisis de ingesta de los lactantes COGNIS hasta los 18 meses de edad, van en dirección similar a los reportados en investigaciones que evaluaron la ingesta de energía y nutrientes en lactantes españoles. Un estudio refiere ingestas adecuadas en lactantes sanos alimentados con leche humana e ingestas excesivas de nutrientes en los lactantes alimentados con fórmulas infantiles<sup>230</sup>. Otra investigación reporta en niños menores de 36 meses, exceso en la ingesta de la energía total, proteínas y zinc; en relación al hierro se cubre el 90% de la ingesta recomendada y no se satisface la ingesta media de vitaminas D, E y ácido fólico, y micronutrientes como el calcio y el yodo<sup>254</sup>. Los resultados de la Encuesta Nacional de Alimentación en la población Infantil y Adolescente (ENALIA) refieren para lactantes entre 6 y 12 meses y niños entre 1 y 3 años,

exceso de proteínas, carbohidratos, micronutrientes (calcio, hierro y zinc), y de vitaminas (A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, y ácido fólico), pero baja ingesta de vitamina D<sup>255</sup>. En el Estudio Nutricional en Población Infantil Española (EsNuPi) también la ingesta de vitamina D fue deficitaria<sup>256</sup>. Respecto a los rangos de distribución del valor energético total (VET) de los lactantes COGNIS comparados con los lactantes de la ENALIA, resultaron inferiores para proteína y grasas, pero superiores para carbohidratos<sup>257</sup>. Los resultados de los estudios de ingesta en lactantes españoles sugieren realizar el seguimiento de la adecuación de la dieta y su índice de calidad.

En los resultados del análisis de ingesta de los lactantes COGNIS hasta los 18 meses de edad, se encontraron tanto ingestas adecuadas, como deficientes y excesivas según el grupo de estudio. Investigaciones sobre los efectos de ingestas de nutrientes excesivas reportan algunos efectos, por ejemplo, el exceso en la ingesta de hierro se ha asociado a susceptibilidad de infecciones<sup>258</sup> e interacción con nutrientes como el cobre y el zinc<sup>259</sup>, entre otros. La ingesta excesiva de zinc ha sido estudiada poco, pero se ha reportado que puede originar toxicidad por cobre sin relevancia clínica<sup>260</sup>. Cabe mencionar que la ingesta de zinc hasta los 18 meses de edad en los tres grupos de lactantes del estudio COGNIS fue excesiva, esto puede estar relacionado con el aporte de zinc de las fórmulas infantiles, cereales infantiles y alimentos para niños que tienen adición de zinc, además que la ingesta del límite de consumo recomendado puede ser baja como se ha documentado<sup>261</sup> lo que dificulta identificar una ingesta excesiva real.

Es necesario realizar más estudios sobre los niveles apropiados de la suplementación y la biodisponibilidad de los nutrientes que se adicionan a las fórmulas infantiles<sup>262</sup>, puesto que se ha informado de la importancia de

realizar el seguimiento de los nutrientes con reportes de ingestas deficitarias en los lactantes, como el hierro, vitaminas (D y E) pero también los nutrientes con ingestas excesivas (sodio, zinc y vitamina A)<sup>263,264</sup>.

### *5. Características de la alimentación complementaria y el crecimiento hasta los 18 meses*

Al analizar las características de la distribución de energía de la alimentación total en los lactantes participantes en el estudio COGNIS, mostró en términos generales desde los 6 meses de edad que la AC cubre un porcentaje importante de la energía total diaria en los lactantes con fórmulas infantiles (SF: 40.2% y EF: 38.8%) y en el grupo BF el 24% de la energía. El aporte de energía a partir de la AC a los 6 meses se espera que sea el 30% del total de energía diaria, en el caso de los grupos alimentados con fórmulas infantiles estaría dentro de las recomendaciones, mientras que en el grupo de lactantes amamantados es inferior al aporte esperado, según las recomendaciones de la OMS<sup>54,55</sup> y la AAP<sup>103</sup>. Por lo que se puede inferir que la alimentación complementaria en los grupos de fórmulas infantiles a los 6 meses de edad va a tener un aporte importante de nutrientes, y a medida que la edad aumenta el aporte de la AC será mayor. Sin embargo, se debe considerar que por el diseño del estudio a los 18 meses de edad el porcentaje de alimentación láctea en los grupos de fórmulas infantiles fue mayor (22%) que en los lactantes amamantados (8%), puesto que la intervención nutricional se realizó hasta los 18 meses.

Los resultados de la distribución energética de la AC mostraron hasta los 18 meses de edad diferencias en el aporte de energía a partir de los lípidos, siendo menores en los grupos de fórmulas infantiles comparados con los

lactantes alimentados al pecho materno, lo que también podría justificar las diferencias en la MAR de ácidos grasos mencionadas anteriormente. A los 6 meses de edad llaman la atención las diferencias del aporte energético (VET) a partir de carbohidratos en la AC en los grupos alimentados con fórmulas infantiles (72-78% VET) en comparación con los lactantes BF (45% VET). Quizás, esto se podría explicar por el consumo de cereales infantiles que se caracteriza por el aporte de carbohidratos así como de nutrientes como el hierro y zinc, que en los grupos de fórmulas infantiles también son mayores las ingestas, como se ha descrito en la literatura<sup>229</sup>.

Es importante resaltar que, en términos de crecimiento las diferencias se encontraron según el aporte de energía total de la AC en la ganancia de longitud (mm/día), siendo mayor la ganancia a los 6 meses en los lactantes EF en comparación al grupo BF, mientras que a los 18 meses la ganancia fue mayor en los lactantes SF comparado con EF. Una posible explicación se puede encontrar en las diferencias en el aporte del valor energético total de los carbohidratos que es mayor en SF. Sin embargo, el crecimiento es producto de una ingesta de energía y nutrientes que interactúan para cubrir las necesidades del organismo y cumplir la función de crecimiento en la infancia<sup>13,54,59,111</sup>.

Cabe resaltar que, a pesar de las diferencias encontradas en la ingesta dietética hasta los 18 meses de edad, los lactantes participantes del estudio COGNIS presentaron un crecimiento adecuado para los parámetros evaluados y los *z-scores*. Se debe considerar que se trata de una muestra de lactantes sanos y que recibieron las pautas de AC de la AEP<sup>53</sup>, por lo que se espera un crecimiento dentro de los rangos de normalidad para la edad y sexo. La nutrición temprana que reciben los lactantes tiene potenciales efectos en

el crecimiento sobre la velocidad de ganancia de peso y el patrón de alimentación complementaria que se ofrece, el cual condiciona la adecuación de la ingesta dietética durante los primeros 18 meses de edad. Es posible que se requiera de análisis en edades posteriores para identificar el efecto de la ingesta de nutrientes en la edad temprana sobre el crecimiento a medio y largo plazo.

Aunque el patrón y esquemas de introducción de la AC que llevaron a cabo los lactantes participantes en el estudio COGNIS siguieron las pautas recomendadas por las directrices vigentes<sup>53</sup> en su momento, la AC ha tomado especial interés por su asociación con la formación de hábitos alimentarios, la importancia del aporte de nutrientes clave en los primeros 1000 días de vida y sus efectos sobre la salud a largo plazo. Para garantizar el adecuado crecimiento del lactante durante la AC, es necesario asegurar la calidad nutricional de esta. Por este motivo se recomienda incluir variedad de grupos de alimentos y en cantidades adecuadas, asegurando los requerimientos de nutrientes clave<sup>111</sup>, evitando efectos adversos sobre el neurodesarrollo por déficit de determinados nutrientes esenciales<sup>58</sup>. Se recomienda proporcionar alimentos con buen aporte de vitaminas y minerales a través de verduras y frutas, especialmente aquellas fuentes de vitaminas A, C y del complejo B; así como productos lácteos que son buena fuente de calcio y vitamina D<sup>111</sup>. También es importante ofrecer alimentos de origen animal como la carne y el pescado que son fuentes alimenticias de hierro, zinc y ácidos grasos (LC-PUFAs)<sup>265</sup>. Por otro lado, es recomendable no introducir azúcar ni sal como parte de la AC para minimizar el riesgo de enfermedades asociadas a estos alimentos como exceso de peso, diabetes, hipertensión arterial o enfermedades crónicas en edades posteriores<sup>59,63,266,267</sup>.

## 6. Fortalezas y debilidades del estudio

Una de las principales fortalezas del estudio COGNIS radica en el diseño aleatorizado, doble ciego y prospectivo que permitió realizar el seguimiento del crecimiento infantil y favoreció el análisis transversal del crecimiento hasta los 18 meses de edad, en comparación con otros estudios de seguimiento más corto<sup>23,87,197</sup>. Cabe resaltar que, a pesar de la tasa de abandono de los participantes hasta los 18 meses de edad, el poder estadístico calculado para detectar una diferencia relevante entre 0.6 y 0.7 DE en los patrones de crecimiento, las variables de AC y la ingesta de nutrientes hasta los 18 meses de edad fue del 80%. Adicionalmente, es importante resaltar que el 26% de los lactantes del grupo control (BF) continuó con la LM hasta los 18 meses, lo que permitió estimar la eficacia energética (EE), comparar los patrones de crecimiento, la AC y la ingesta de nutrientes entre los lactantes que recibieron SF o EF (fórmulas de inicio y continuación), y aquellos que fueron amamantados hasta los 18 meses. El diseño del estudio COGNIS también incluyó datos sobre características sociodemográficas y antropométricas de padres y de los recién nacidos, que fueron utilizados como factores de confusión en modelos estadísticos, dado que son variables que se han descrito como factores que influyen el crecimiento y aspectos de la alimentación infantil<sup>14,80,153,268</sup>, lo que permitió observar el efecto de los confusores sobre los parámetros analizados.

El análisis del crecimiento presentado en este estudio tiene un valor añadido debido a la metodología utilizada, basada en diferentes técnicas incluyendo las trayectorias de los *z-scores*, la velocidad de crecimiento utilizando los estándares de crecimiento de la OMS y la clasificación según la tasa de crecimiento (*catch-up*) entre las visitas de seguimiento. La

metodología empleada podría proporcionar una base para evaluar el impacto potencial a largo plazo de la velocidad de crecimiento en los primeros meses de vida y la trayectoria del crecimiento infantil en edades posteriores.

Con respecto al análisis de la AC y la ingesta de nutrientes, se destaca como fortaleza que los resultados que se presentan en esta Tesis proporcionan las características de introducción de la AC comparando lactantes alimentados con fórmulas infantiles y aquellos alimentados con leche humana, así como la progresión en la introducción de los diferentes grupos de alimentos. Estos datos permiten identificar las diferencias en el patrón de introducción de la alimentación durante los primeros 18 meses de edad. Además, los resultados presentados del análisis de ingesta de nutrientes no solo proporcionan datos sobre las ingestas dietéticas, sino que con la metodología empleada permiten compararlas con las ingestas de energía y nutrientes recomendadas al analizar el índice de adecuación de nutrientes (NAR) y la media del índice de adecuación de nutrientes (MAR) como índices de calidad de la alimentación de los lactantes hasta los 18 meses de edad, lo que permite identificar si la alimentación cubre las necesidades de nutrientes o, por el contrario, es deficitaria o excesiva. Estos resultados podrían suponer una línea de base para proponer acciones de intervención que permitan asegurar una alimentación adecuada para garantizar el crecimiento, desarrollo y estado de salud ideal durante la infancia temprana.

Sin embargo, se reconoce que existen algunas limitaciones en el estudio; primero, por razones éticas se sabe que en la práctica correcta de lactancia la leche humana se ofrece a demanda sin límites en su volumen o duración; en consecuencia, para obtener los volúmenes de ingesta de la leche humana se empleó la información de los registros dietéticos de tres días, así como

estimaciones teóricas basadas en hallazgos publicados anteriormente<sup>132,133</sup>. En segundo lugar, este estudio no tiene un análisis individual de la leche humana de cada lactante durante el seguimiento; por lo tanto, la composición en el estudio actual se estimó sobre la base de una composición de leche humana madura como se informa en la *USDA Food Composition Databases*<sup>135</sup>. Tercero, un factor limitante al que nos vemos enfrentados los profesionales en el análisis de ingesta, radica en la información escasa que ofrecen los rotulados nutricionales y la limitación y poca colaboración por parte de las industrias de alimentos para suministrar las fichas nutricionales de los alimentos con fines de investigación. Finalmente, como se informó en la metodología, el diseño del estudio COGNIS implica la no aleatorización del grupo BF, en contraste con los grupos SF y EF, lo que podría explicar las diferencias en las características basales de madres y padres de los participantes del estudio.

### *7. Perspectivas futuras de investigación en crecimiento y alimentación infantil*

Se hace necesario seguir investigando sobre la suplementación de nutrientes bioactivos en las fórmulas infantiles, así como las cantidades de los ingredientes suplementados y los potenciales efectos sobre el crecimiento e ingesta de nutrientes. Puesto que la interacción entre macro- y micronutrientes es compleja y la utilización de nutrientes para el crecimiento y desarrollo en la infancia cobra gran importancia.

Para estudios futuros sería interesante seguir evaluando la trayectoria del crecimiento a largo plazo según el patrón de crecimiento en los primeros



| Discusión

meses de vida, con el fin de identificar posibles efectos del crecimiento temprano en etapas posteriores como la infancia y la adolescencia.

Es importante continuar investigando sobre las recomendaciones y consideraciones para tener en cuenta durante la etapa de AC en los lactantes según el tipo de alimentación láctea recibida y el patrón de crecimiento que vaya desarrollando el lactante, para poder proporcionar recomendaciones de alimentación que se adapten a las necesidades individuales del lactante.

Sería interesante en estudios posteriores continuar evaluando la ingesta de nutrientes y los índices de calidad de la alimentación a largo plazo y compararlas frente a las recomendaciones de ingesta, así como discutir y analizar si las ingestas recomendadas dan respuesta al estado nutricional y las necesidades de energía y nutrientes de los menores de 2 años en la actualidad.

## **CONCLUSIONES**

---

| Conclusiones

## Conclusiones

---

**Conclusión 1:** La suplementación de una fórmula infantil con nutrientes bioactivos (MFGM, LC-PUFAs y sinbióticos) se asocia a beneficios sobre el crecimiento infantil principalmente en la circunferencia cefálica, y además, favorece una ingesta de nutrientes hasta los 18 meses de edad más parecida a la observada en los lactantes amamantados al pecho materno.

**Conclusión 2:** El tipo de alimentación recibida durante los primeros 6 meses de vida (fórmula infantil vs. lactancia materna) podría ser responsable de las diferencias en el crecimiento de los lactantes medidas por la velocidad de crecimiento y el *catch-up*. La eficacia energética de los nutrientes de la leche humana parece ser otro de los beneficios de la lactancia materna reflejándose en un adecuado patrón de crecimiento infantil.

**Conclusión 3:** Las características en la edad y el esquema de introducción progresiva de la alimentación complementaria en los lactantes estudiados son diferentes según el tipo de alimentación láctea recibida; los lactantes alimentados con la fórmula suplementada con nutrientes bioactivos presentan una mayor similitud con los lactantes del grupo de lactancia materna en estos aspectos. La edad de introducción de la alimentación complementaria no influyó en los indicadores de crecimiento y los *z-scores* hasta los 18 meses de edad.

**Conclusión 4:** La ingesta de nutrientes de los lactantes fue diferente entre los niños que fueron alimentados con fórmulas infantiles y aquellos lactantes amamantados al pecho materno; los micronutrientes presentes en las fórmulas infantiles cubren un porcentaje importante de las ingestas recomendadas, mientras que, en el grupo de lactancia materna, después de los

6 meses, los micronutrientes deben ser aportados principalmente a través de la alimentación complementaria. La fórmula infantil suplementada con nutrientes bioactivos favorece un mejor índice de calidad de la dieta en ácidos grasos, vitaminas y minerales hasta los 18 meses de edad.

**Conclusión 5:** La investigación sobre los efectos de la suplementación con nutrientes bioactivos en las fórmulas infantiles y las ingestas recomendadas en los lactantes son necesarias para establecer directrices a considerar en la alimentación de los lactantes menores de 2 años, y así asegurar un adecuado crecimiento y desarrollo, favoreciendo una programación óptima de la salud a corto, medio y largo plazo.

## **BIBLIOGRAFÍA**

---

| Bibliografía

## Bibliografía

---

1. Scott JA. The first 1000 days: A critical period of nutritional opportunity and vulnerability. *Nutr Diet*. 2020;77(3):295-7.
2. Walker SP, Wachs TD, Meeks Gardner J, Lozoff B, Wasserman GA, Pollitt E, et al. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *The Lancet*. 2007;369(9556):145-57.
3. Schwarzenberg SJ, Georgieff MK, Committee on Nutrition. Advocacy for Improving Nutrition in the First 1000 Days to Support Childhood Development and Adult Health. *Pediatrics*. 2018;141(2):e20173716.
4. Jaber AL-Zwaini I, Rasheed AL-Ani Z, Hurley W. Introductory Chapter: Impact of First 1000 Days Nutrition on Child Development and General Health. En: Jaber Al-Zwaini I, Rasheed Al-Ani Z, Hurley W, editores. *Infant Feeding - Breast versus Formula*. IntechOpen; 2020.
5. Wrottesley SV, Lamper C, Pisa PT. Review of the importance of nutrition during the first 1000 days: maternal nutritional status and its associations with fetal growth and birth, neonatal and infant outcomes among African women. *J Dev Orig Health Dis*. 2016;7(2):144-62.
6. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 1990;301(6761):1111.
7. Cohen Kadosh K, Muhandi L, Parikh P, Basso M, Jan Mohamed HJ, Prawitasari T, et al. Nutritional Support of Neurodevelopment and Cognitive Function in Infants and Young Children—An Update and Novel Insights. *Nutrients*. 2021;13(1):199.
8. Prado EL, Dewey KG. Nutrition and brain development in early life. *Nutr Rev*. 2014;72(4):267-84.
9. 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.
10. Monasta L, Batty GD, Cattaneo A, Lutje V, Ronfani L, Van Lenthe FJ, et al. Early-life determinants of overweight and obesity: a review of systematic reviews: Early-life determinants of obesity. *Obes Rev*. 2010;11(10):695-708.
11. Yang Z, Huffman SL. Nutrition in pregnancy and early childhood and associations with obesity in developing countries. *Matern Child Nutr*. 2013;9 Suppl 1:105-19.
12. Oddy WH, Mori TA, Huang R-C, Marsh JA, Pennell CE, Chivers PT,



- et al. Early Infant Feeding and Adiposity Risk: From Infancy to Adulthood. *Ann Nutr Metab.* 2014;64(3-4):262-70.
13. Fewtrell MS, Michaelsen KF, Beek van der Eline, van Elburg RM. Growth trajectory and assessment, influencing factors and impact of early nutrition. Queensland: John Wiley & Sons, Ltd; 2017. Disponible en:  
<https://www.essentialknowledgebriefings.com/downloads/growth-trajectory-assessment-influencing-factors-impact-early-nutrition/>
  14. Pecoraro L, Agostoni C, Pepaj O, Pietrobelli A. Behind human milk and breastfeeding: not only food. *Int J Food Sci Nutr.* 2017;69(6):641-6.
  15. 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 2.
  16. Catena A, Munoz-Machicao JA, Torres-Espinola FJ, Martinez-Zaldivar C, Diaz-Piedra C, Gil A, et al. Folate and long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation during pregnancy has long-term effects on the attention system of 8.5-y-old offspring: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(1):115-27.
  17. Brands B, Demmelmair H, Koletzko B, for the EarlyNutrition Project. How growth due to infant nutrition influences obesity and later disease risk. *Acta Paediatr.* 2014;103(6):578-85.
  18. Monteiro POA, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life--a systematic review. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2005;6(2):143-54.
  19. Günther ALB, Remer T, Kroke A, Buyken AE. Early protein intake and later obesity risk: which protein sources at which time points throughout infancy and childhood are important for body mass index and body fat percentage at 7 y of age? *Am J Clin Nutr.* 2007;86(6):1765-72.
  20. Koletzko B, Broekaert I, Demmelmair H, Franke J, Hannibal I, Oberle D, et al. Protein intake in the first year of life: a risk factor for later obesity? The E.U. childhood obesity project. *Adv Exp Med Biol.* 2005;569:69-79.
  21. Lucas A, Morley R, Isaacs E. Nutrition and mental development. *Nutr Rev.* 2001;59(8 Pt 2):S24-32; discussion S32-33.
  22. Morley R, Fewtrell MS, Abbott RA, Stephenson T, MacFadyen U, Lucas A. Neurodevelopment in children born small for gestational age: a randomized trial of nutrient-enriched versus standard formula and

- comparison with a reference breastfed group. *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):515-21.
23. Fleddermann M, Demmelmair H, Grote V, Nikolic T, Trisic B, Koletzko B. Infant formula composition affects energetic efficiency for growth: The BeMIM study, a randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2014;33(4):588-95.
  24. Luque V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Ferré N. Early Programming by Protein Intake: The Effect of Protein on Adiposity Development and the Growth and Functionality of Vital Organs. *Nutr Metab Insights*. 2015;8s1:NMI.S29525.
  25. 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):152-61.
  26. Yang Z, Huffman SL. Nutrition in pregnancy and early childhood and associations with obesity in developing countries: Early nutrition and obesity. *Matern Child Nutr*. 2013;9:105-19.
  27. Wadhwa P, Buss C, Entringer S, Swanson J. Developmental Origins of Health and Disease: Brief History of the Approach and Current Focus on Epigenetic Mechanisms. *Semin Reprod Med*. 2009;27(05):358-68.
  28. Organización Mundial de la Salud. *Obesidad y sobrepeso*. Organización Mundial de la Salud; 2020 abr. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
  29. Wei C, Gregory JW. Physiology of normal growth. *Paediatr Child Health*. 2009;19(5):236-40.
  30. Michaelsen KF. 1.1 Child Growth. En: Koletzko B, Bhatia J, Bhutta ZA, Cooper P, Makrides M, Uauy R, et al., editores. *World Review of Nutrition and Dietetics*. S. Karger AG; 2015. p. 1-5. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/360310>
  31. Monteiro FPM, Araujo TL de, Cavalcante TF, Leandro TA, Sampaio Filho SPC. Child growth: concept analysis. *Texto Contexto - Enferm*. 2016;25(2). Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-07072016000200504&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072016000200504&lng=en&tlng=en)
  32. Murray PG, Clayton PE. Endocrine Control of Growth: American journal of medical genetics part c (seminars in medical genetics). *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013;163(2):76-85.

| Bibliografía

33. Carrascosa A. Crecimiento intrauterino: factores reguladores. Retraso de crecimiento intrauterino. *An Pediatría*. 2003;58(S2):55-73.
34. Gicquel C, Le Bouc Y. Hormonal Regulation of Fetal Growth. *Horm Res Paediatr*. 2006;65(3):28-33.
35. Benyi E, Säwendahl L. The Physiology of Childhood Growth: Hormonal Regulation. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(1):6-14.
36. Camacho-Hübner C. Normal Physiology of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factors in Childhood. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al., editores. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279164/>
37. Kaar JL, Brinton JT, Crume T, Hamman RF, Glueck DH, Dabelea D. Leptin levels at birth and infant growth: the EPOCH study. *J Dev Orig Health Dis*. 2014;5(3):214-8.
38. Thulier D. Weighing the Facts: A Systematic Review of Expected Patterns of Weight Loss in Full-Term, Breastfed Infants. *J Hum Lact*. 2016;32(1):28-34.
39. World Health Organization, editor. WHO child growth standards: growth velocity based on weight, length and head circumference: methods and development. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Department of Nutrition for Health and Development; 2009. 242 p.
40. World Health Organization (WHO). The WHO Child Growth Standards. 2006. Disponible en: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>
41. Plachta-Danielzik S, Bosy-Westphal A, Kehden B, Gehrke MI, Kromeyer-Hauschild K, Grillenberger M, et al. Adiposity rebound is misclassified by BMI rebound. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(9):984-9.
42. Williams SM. Weight and Height Growth Rate and the Timing of Adiposity Rebound. *Obes Res*. 2005;13(6):1123-30.
43. Organización Mundial de la Salud. Patrones de Crecimiento del Niño la OMS: Curso de Capacitación sobre la Evaluación del Crecimiento del Niño. Ginebra; 2008. Disponible en: [https://www.who.int/childgrowth/training/b\\_midiendo.pdf?ua=1](https://www.who.int/childgrowth/training/b_midiendo.pdf?ua=1)
44. González Jiménez E. Composición corporal: estudio y utilidad clínica. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(2):69-75.
45. Delgado Beltrán P, Melchor Marcos JC, Rodríguez-Alarcón Gómez J,

- Linares Uribe A, Fernández-Llebrez del Rey L, Barbazán Cortés MJ, et al. [The fetal development curves of newborn infants in the Hospital de Cruces (Vizcaya). II. Length, head circumference and ponderal index]. *An Esp Pediatr*. 1996;44(1):55-9.
46. Stettler N, Kumanyika SK, Katz SH, Zemel BS, Stallings VA. Rapid weight gain during infancy and obesity in young adulthood in a cohort of African Americans. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(6):1374-8.
  47. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ*. 2000;320(7240):967-71.
  48. Pando R, Gat-Yablonski G, Phillip M. Nutrition and Catch-up Growth: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(Suppl 3):S129-30.
  49. Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S, Stallings VA. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics*. 2002;109(2):194-9.
  50. Çamurdan MO, Çamurdan AD, Polat S, Beyazova U. Growth patterns of large, small, and appropriate for gestational age infants: impacts of long-term breastfeeding: a retrospective cohort study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(7-8). Disponible en: <https://www.degruyter.com/doi/10.1515/jpem.2011.168>
  51. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Belfort MB, Kleinman KP, Oken E, Gillman MW. Weight Status in the First 6 Months of Life and Obesity at 3 Years of Age. *PEDIATRICS*. 2009;123(4):1177-83.
  52. Druet C, Stettler N, Sharp S, Simmons RK, Cooper C, Davey Smith G, et al. Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis: Infancy weight gain and childhood obesity. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26(1):19-26.
  53. Lázaro Almarza, Martín Martínez. Alimentación del lactante sano. *Protoc Diagnóstico Ter Gastroenterol Hepatol Nutr Pediátrica SEGHNP-AEP*. 2010; Protocolos diagnóstico terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP:311-20.
  54. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. La alimentación del lactante y del niño pequeño: Capítulo Modelo para libros de texto dirigidos a estudiantes de medicina y otras ciencias de la salud. Washington, D.C; 2010.
  55. World Health Organization. Guiding principles for feeding non-breastfed children 6-24 months of age. Geneva: World Health

- Organization; 2005.
56. American Academy of Pediatrics, Section on breastfeeding. Breastfeeding and the Use of Human Milk. *PEDIATRICS*. 2012;129(3):e827-41.
  57. Baker RD, Greer FR, The Committee on Nutrition. Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0-3 Years of Age). *PEDIATRICS*. 2010;126(5):1040-50.
  58. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(1):99-110.
  59. Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(1):119-32.
  60. Hojsak I, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Young Child Formula: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(1):177-85.
  61. Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, et al. Breast-feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(1):112-25.
  62. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Castenmiller J, de Henauw S, Hirsch-Ernst K, Kearney J, Knutsen HK, et al. Appropriate age range for introduction of complementary feeding into an infant's diet. *EFSA J*. 2019;17(9). Disponible en: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2019.5780>
  63. Fernández-Vegue MG, Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría, Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones de la Asociación Española de Pediatría sobre alimentación complementaria. 2018.
  64. Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Report Technology Assess*. 2007;(153):1-186.
  65. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, Kleinman

- RE, Greer FR, editores. Breastfeeding. En: *Pediatric nutrition*. 8th edition. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2019. p. 45-78.
66. Koletzko B. Human Milk Lipids. *Ann Nutr Metab*. 2016;69(2):28-40.
  67. Jensen RG. Lipids in human milk. *Lipids*. 1999;34(12):1243-71.
  68. Singh H. The milk fat globule membrane—A biophysical system for food applications. *Curr Opin Colloid Interface Sci*. 2006;11(2–3):154-63.
  69. Heid HW, Keenan TW. Intracellular origin and secretion of milk fat globules. *Eur J Cell Biol*. 2005;84(2-3):245-58.
  70. Gridneva Z, Rea A, Tie WJ, Lai CT, Kuganathan S, Ward LC, et al. Carbohydrates in Human Milk and Body Composition of Term Infants during the First 12 Months of Lactation. *Nutrients*. 2019;11(7):1472.
  71. Boehm G, Stahl B, Knol J, Garssen J. Carbohydrates in Human Milk and Infant Formulas. En: *Carbohydrate Chemistry, Biology and Medical Applications*. Elsevier; 2008. p. 275-91. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780080548166000124>
  72. Plaza-Díaz J, Fontana L, Gil A. Human Milk Oligosaccharides and Immune System Development. *Nutrients*. 2018;10(8):1038.
  73. Walsh C, Lane JA, van Sinderen D, Hickey RM. Human milk oligosaccharides: Shaping the infant gut microbiota and supporting health. *J Funct Foods*. 2020;72:104074.
  74. Puccio G, Alliet P, Cajozzo C, Janssens E, Corsello G, Sprenger N, et al. Effects of Infant Formula With Human Milk Oligosaccharides on Growth and Morbidity: A Randomized Multicenter Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):624-31.
  75. Haschke F, Haiden N, Thakkar SK. Nutritive and Bioactive Proteins in Breastmilk. *Ann Nutr Metab*. 2016;69(Suppl. 2):16-26.
  76. Lönnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(6):1537S-1543S.
  77. Lönnerdal B. Bioactive Proteins in Human Milk: Health, Nutrition, and Implications for Infant Formulas. *J Pediatr*. 2016;173:S4-9.
  78. Nakano T, Sugawara M, Kawakami H. Sialic acid in human milk: composition and functions. *Acta Paediatr Taiwanica Taiwan Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 2001;42(1):11-7.
  79. Wang B, Brand-Miller J, McVeagh P, Petocz P. Concentration and distribution of sialic acid in human milk and infant formulas. *Am J Clin Nutr*. 2001;74(4):510-5.

| Bibliografía

80. Der G, Batty GD, Deary IJ. Effect of breast feeding on intelligence in children: prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. *BMJ*. 2006;333(7575):945.
81. Dipasquale V, Serra G, Corsello G, Romano C. Standard and Specialized Infant Formulas in Europe: Making, Marketing, and Health Outcomes. *Nutr Clin Pract*. 2019; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/ncp.10261>
82. Organización Mundial de la Salud. Código internacional de comercialización de sucedáneos de la leche materna. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1981.
83. Codex Alimentarius. Standard for infant formula and formulas for special medical purposes intended for infants CODEX STAN 72 – 1981. 1987. Disponible en: [http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXS%2B72-1981%252FCXS\\_072e.pdf](http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXS%2B72-1981%252FCXS_072e.pdf)
84. Codex Alimentarius. Review of the Codex standard for follow-up formula (CODEX STAN 156-1987). 2013. Disponible en: [http://www.fao.org/tempref/codex/Meetings/CCNFSDU/ccnfsdu35/nf35\\_07e.pdf](http://www.fao.org/tempref/codex/Meetings/CCNFSDU/ccnfsdu35/nf35_07e.pdf)
85. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Gopalan S, Hernell O, 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):584-99.
86. Green Corkins K, Shurley T. What's in the Bottle? A Review of Infant Formulas. *Nutr Clin Pract*. 2016;31(6):723-9.
87. Timby N, Domellöf E, Hernell O, Lönnerdal B, Domellöf 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):860-8.
88. Koletzko B, von Kries R, Closa R, Escribano J, Scaglioni S, Giovannini M, 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):1836-45.
89. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries J-P, Dain E, 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):1041-51.
90. Jasani B, Simmer K, Patole SK, Rao SC. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Neonatal Group, editor. Cochrane Database Syst Rev.* 2017; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000376.pub4>
  91. Auestad N, Scott DT, Janowsky JS, Jacobsen C, Carroll RE, Montalto MB, 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.
  92. Hadders-Algra M. Effect of Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Neurodevelopmental Outcome in Full-Term Infants. *Nutrients.* 2010;2(8):790-804.
  93. Timby N, Lönnerdal B, Hernell O, Domellöf M. Cardiovascular risk markers until 12 mo of age in infants fed a formula supplemented with bovine milk fat globule membranes. *Pediatr Res.* 2014;76(4):394-400.
  94. Hernell O, Timby N, Domellöf M, Lönnerdal B. Clinical Benefits of Milk Fat Globule Membranes for Infants and Children. *J Pediatr.* 2016;173 Suppl:S60-65.
  95. 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):384-9.
  96. Zavaleta N, Kvistgaard AS, Graverholt G, Respicio G, Guija H, Valencia N, et al. Efficacy of an MFGM-enriched Complementary Food in Diarrhea, Anemia, and Micronutrient Status in Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition.* 2011;53(5):561-8.
  97. Veereman-Wauters G, Staelens S, Rombaut R, Dewettinck K, Deboutte D, Brummer R-J, 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):749-52.
  98. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, Kleinman RE, Greer FR, editores. *Formula Feeding of Term Infants.* En: *Pediatric nutrition.* 8th edition. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2019. p. 79-112.
  99. Moreno Villares JM. Prebióticos en las fórmulas para lactantes. ¿Podemos modificar la respuesta inmune? *An Pediatría.* 2008;68(3):286-94.



100. Maldonado J. Probiotics and Prebiotics in Infant Formulae. En: Franco-Robles E, Ramírez-Emiliano J, editores. *Prebiotics and Probiotics - Potential Benefits in Nutrition and Health*. IntechOpen; 2020. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/prebiotics-and-probiotics-potential-benefits-in-nutrition-and-health/probiotics-and-prebiotics-in-infant-formulae>
101. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, et al. Supplementation of Infant Formula With Probiotics and/or Prebiotics: A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(2):238-50.
102. Salminen S, Stahl B, Vinderola G, Szajewska H. Infant Formula Supplemented with Biotics: Current Knowledge and Future Perspectives. *Nutrients*. 2020;12(7):1952.
103. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition, Kleinman RE, Greer FR, editores. *Complementary Feeding*. En: *Pediatric nutrition*. 8th edition. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2019. p. 163-86.
104. Alvisi P, Brusa S, Alboresi S, Amarri S, Bottau P, Cavagni G, et al. Recommendations on complementary feeding for healthy, full-term infants. *Ital J Pediatr*. 2015;41(1):36.
105. Ferraro V, Zanconato S, Carraro S. Timing of Food Introduction and the Risk of Food Allergy. *Nutrients*. 2019;11(5):1131.
106. De Cosmi V, Scaglioni S, Agostoni C. Early Taste Experiences and Later Food Choices. *Nutrients*. 2017;9(2):107.
107. Daniels LA, Mallan KM, Nicholson JM, Thorpe K, Nambiar S, Mauch CE, et al. An Early Feeding Practices Intervention for Obesity Prevention. *PEDIATRICS*. 2015;136(1):e40-9.
108. Qasem W, Fenton T, Friel J. Age of introduction of first complementary feeding for infants: a systematic review. *BMC Pediatr*. 2015;15(1):107.
109. Campoy C, Campos D, Cerdó T, Diéguez E, García-Santos JA. Complementary Feeding in Developed Countries: The 3 Ws (When, What, and Why?). *Ann Nutr Metab*. 2018;73(1):27-36.
110. Domellöf M. Iron requirements in infancy. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(1):59-63.
111. D'Auria E, Borsani B, Pendezza E, Bosetti A, Paradiso L, Zuccotti GV, et al. Complementary Feeding: Pitfalls for Health Outcomes. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):7931.

112. Krebs NF, Westcott JE, Butler N, Robinson C, Bell M, Hambidge KM. Meat as a first complementary food for breastfed infants: feasibility and impact on zinc intake and status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(2):207-14.
113. Olaya GA, Lawson M, Fewtrell MS. Efficacy and safety of new complementary feeding guidelines with an emphasis on red meat consumption: a randomized trial in Bogota, Colombia. *Am J Clin Nutr* *Am J Clin Nutr.* 2013;98(4):983-93.
114. Mennella JA, Trabulsi JC. Complementary Foods and Flavor Experiences: Setting the Foundation. *Ann Nutr Metab.* 2012;60(s2):40-50.
115. Birch LL, Doub AE. Learning to eat: birth to age 2 y. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(3):723S-728S.
116. World Health Organization. Complementary feeding. Washington, D.C: School of Public Health, University of Maryland; 2017. (Biological, behavioural and contextual rationale). Disponible en: [https://www.who.int/health-topics/complementary-feeding#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/complementary-feeding#tab=tab_1)
117. World Health Organization. Guidance on ending the inappropriate promotion of foods for infants and young children Implementation manual. 2017. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260137/9789241513470-eng.pdf;jsessionid=FCA6A8D8048330A870B860DB35D997DF?sequence=1>
118. Black MM, Aboud FE. Responsive Feeding Is Embedded in a Theoretical Framework of Responsive Parenting. *J Nutr.* 2011;141(3):490-4.
119. Institute of Medicine (U.S.), editor. Dietary reference intakes: a report of the Subcommittees on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Applications in dietary assessment. Washington, D.C: National Academy Press; 2000. 287 p.
120. Cormack BE, Harding JE, Miller SP, Bloomfield FH. The Influence of Early Nutrition on Brain Growth and Neurodevelopment in Extremely Preterm Babies: A Narrative Review. *Nutrients.* 2019;11(9):2029.
121. American Academy of Pediatrics, Kleinman RE, Greer FR. Pediatric nutrition: policy of the American Academy of Pediatrics. 2014. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=n>

lebk&db=nlabk&AN=1243715

122. Leaf AA, on behalf of the RCPCCH Standing Committee on Nutrition. Vitamins for babies and young children. *Arch Dis Child*. 2006;92(2):160-4.
123. The World Medical Association Inc. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Ferney-Voltaire, Fr. 2008. Disponible en: <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct2008.pdf>
124. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191.
125. Koletzko B, Bhutta ZA, Cai W, Cruchet S, Guindi ME, Fuchs GJ, 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.
126. The Commission of European Communities. Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC. *J Eur Union*. 2006;L 401/1:1-33.
127. Cattell RB. Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *J Educ Psychol*. 1963;54(1):1-22.
128. Cattell, R. B., & Cattell, A. K. S. Test de Factor «g» de Cattell, Escala 2 (Forma A) [g Factor Test. Scale 2. Form A]. Greensboro, NC: Institute for personality and ability testing [Spanish adaptation: Madrid, Spain: TEA Ediciones, S.A.]; 1994.
129. World Health Organization. Training Course on Child Growth Assessment. WHO. Geneva; 2008.
130. Ong K, Loos R. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: Systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr*. 2006;95(8):904-8.
131. Luque V, Escribano J, Mendez-Riera G, Schiess S, Koletzko B, Verduci E, et al. Methodological approaches for dietary intake assessment in formula-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(3):320-7.
132. Dewey KG, Brown KH. Update on Technical issues concerning Complementary Feeding of Young Children in Developing Countries

- and Implications for Intervention Programs. *Food Nutr Bull.* 2003;24(1):5-28.
133. Kent JC. Volume and Frequency of Breastfeedings and Fat Content of Breast Milk Throughout the Day. *Pediatrics.* 2006;117(3):e387-95.
  134. Ortega RM, López-Sobaler AM, Andrés P, Requejo AM, Aparicio Vizuite A, Molinero LM. DIAL software for assessing diets and food calculations. Departamento de Nutrición (UCM) y Alce Ingeniería, S.L.; 2015. Disponible en: <http://www.alceingenieria.net/nutricion.htm>
  135. United States Department of Agriculture. USDA Food Composition Databases. 2018. Disponible en: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/171279/nutrients>
  136. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6):1457-64.
  137. Bzikowska-Jura A, Czerwonogrodzka-Senczyna A, Jasińska-Melon E, Mojska H, Olędzka G, Wesołowska A, et al. The Concentration of Omega-3 Fatty Acids in Human Milk Is Related to Their Habitual but Not Current Intake. *Nutrients.* 2019;11(7):1585.
  138. Butte NF, Smith EO, Garza C. Energy utilization of breast-fed and formula-fed infants. *Am J Clin Nutr.* 1990;51(3):350-8.
  139. 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):340-56.
  140. Tufts University, Boston, MA. INDDEx Project (2018), Data4Diets: Building Blocks for Diet-related Food Security Analysis. Tufts University, Boston, MA. Data4Diets: Building Blocks for Diet-related Food Security Analysis. 2020. Disponible en: <https://inddex.nutrition.tufts.edu/data4diets>.
  141. Crawford MA, Wang Y, Forsyth S, Brenna JT. The European Food Safety Authority recommendation for polyunsaturated fatty acid composition of infant formula overrules breast milk, puts infants at risk, and should be revised. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2015;102-103:1-3.
  142. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated

- fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol. *EFSA J.* 2010;8(3).  
Disponibile en:  
<https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2010.1461>
143. Food and Agriculture Organization of the United Nations, United Nations University, World Health Organization, editores. *Human energy requirements: report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation: Rome, 17-24 October 2001.* Rome: Food and Agricultural Organization of the United Nations; 2004. 96 p. (FAO, food and nutrition technical report series).
  144. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, Goday PS, Carney L (Nieman), et al. Defining Pediatric Malnutrition: A Paradigm Shift Toward Etiology-Related Definitions. *J Parenter Enter Nutr.* 2013;37(4):460-81.
  145. Larsen BMK, Beggs MR, Leong AY, Kang SH, Persad R, Garcia Guerra G. Can energy intake alter clinical and hospital outcomes in PICU? *Clin Nutr ESPEN.* 2018;24:41-6.
  146. Iłow R, Regulska-Iłow B, Róžańska D, Zatońska K, Dehghan M, Zhang X, et al. Evaluation of mineral and vitamin intake in the diet of a sample of Polish population - baseline assessment from the prospective cohort «PONS» study. *Ann Agric Environ Med AAEM.* 2011;18(2):235-40.
  147. World Health Organization. *Infant and Young Child Feeding: Model Chapter for Textbooks for Medical Students and Allied Health Professionals.* Geneva: World Health Organization; 2009. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee).  
Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148965/>
  148. Lenth R. *Post Hoc Power: Tables and Commentary (Technical Report n° 378).* The University of Iowa: Department of Statistics and Actuarial Science. 2007.
  149. UNICEF. *Estado Mundial de la Infancia 2019. Niños, alimentos y nutrición: crecer bien en un mundo en transformación.* Nueva York; 2019 oct. Disponible en:  
<https://www.unicef.org/media/62486/file/Estado-mundial-de-la-infancia-2019.pdf>
  150. Singhal A, Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *The Lancet.* 2004;363(9421):1642-5.
  151. Lucas A. Long-Term Programming Effects of Early Nutrition — Implications for the Preterm Infant. *J Perinatol.* 2005;25(S2):S2-6.
  152. Koletzko B, Godfrey KM, Poston L, Szajewska H, van Goudoever JB,

- de Waard M, et al. Nutrition During Pregnancy, Lactation and Early Childhood and its Implications for Maternal and Long-Term Child Health: The Early Nutrition Project Recommendations. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(2):93-106.
153. Kostecka M, Jackowska I, Kostecka J. Factors Affecting Complementary Feeding of Infants. A Pilot Study Conducted after the Introduction of New Infant Feeding Guidelines in Poland. *Nutrients.* 2021;13(1):61.
  154. Mameli C, Mazzantini S, Zuccotti G. Nutrition in the First 1000 Days: The Origin of Childhood Obesity. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(9):838.
  155. Weng SF, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch Dis Child.* 2012;97(12):1019-26.
  156. McFadden A, Mason F, Baker J, Begin F, Dykes F, Grummer-Strawn L, et al. Spotlight on infant formula: coordinated global action needed. *The Lancet.* 2016;387(10017):413-5.
  157. Kramer MS, Kakuma Ritsuko, World Health Organization., Department of Child and Adolescent Health and Development., World Health Organization., Nutrition for Health and Development. The optimal duration of exclusive breastfeeding a systematic review. 2002. Disponible en: <http://site.ebrary.com/id/10214519>
  158. Pan American Health Organization (PAHO), World Health Organization (WHO). Breastfeeding in the 21st century. 2016. Disponible en: [https://www.who.int/pmnch/media/news/2016/breastfeeding\\_brief.pdf](https://www.who.int/pmnch/media/news/2016/breastfeeding_brief.pdf)
  159. Young BE. Breastfeeding and Human Milk: Short and Long-Term Health Benefits to the Recipient Infant. En: *Early Nutrition and Long-Term Health.* Elsevier; 2017. p. 25-53. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780081001684000021>
  160. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *The Lancet.* 2016;387(10017):475-90.
  161. Neves PAR, Gatica-Domínguez G, Rollins NC, Piwoz E, Baker P, Barros AJD, et al. Infant Formula Consumption Is Positively Correlated with Wealth, Within and Between Countries: A Multi-Country Study. *J Nutr.* 2020;150(4):910-7.
  162. Tijhuis M, Doets E, Vonk Noordegraaf-Schouten M. Extensive

- literature search and review as preparatory work for the evaluation of the essential composition of infant and follow-on formulae and growing-up milk. *EFSA Support Publ.* 2014;11(1). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.2903/sp.efsa.2014.EN-551>
163. Hermoso M, Tabacchi G, Iglesia-Altaba I, Bel-Serrat S, Moreno-Aznar LA, García-Santos Y, et al. The nutritional requirements of infants. Towards EU alignment of reference values: the EURRECA network: Nutritional requirements of infants. *Matern Child Nutr.* 2010;6:55-83.
  164. Colombo J, Carlson SE, Cheatham CL, Shaddy DJ, Kerling EH, Thodosoff JM, et al. Long-term effects of LCPUFA supplementation on childhood cognitive outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(2):403-12.
  165. Beyerlein A, Hadders-Algra M, Kennedy K, Fewtrell M, Singhal A, Rosenfeld E, et al. Infant formula supplementation with long-chain polyunsaturated fatty acids has no effect on Bayley developmental scores at 18 months of age--IPD meta-analysis of 4 large clinical trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1).
  166. EFSA Panel on Dietetic Products. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to docosahexaenoic acid (DHA), eicosapentaenoic acid (EPA) and brain, eye and nerve development (ID 501, 513, 540), maintenance of normal brain function (ID 497, 501, 510, 513, 519, 521, 53. *EFSA J.* 2016;9(4):2078.
  167. Borewicz K, Suarez-Diez M, Hechler C, Beijers R, de Weerth C, Arts I, et al. The effect of prebiotic fortified infant formulas on microbiota composition and dynamics in early life. *Sci Rep.* 2019;9(1):2434.
  168. Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M, Young T, Blaauw R. Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. *Nutr J.* 2012;11:81.
  169. Szajewska H, Ruszczyński M, Szymański H, Sadowska-Krawczenko I, Piwowarczyk A, Rasmussen PB, et al. Effects of infant formula supplemented with prebiotics compared with synbiotics on growth up to the age of 12 mo: a randomized controlled trial. *Pediatr Res.* 2017;81(5):752-8.
  170. Fenton TR, Premji SS, Al-Wassia H, Sauve RS. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane Neonatal Group, editor. Cochrane Database Syst Rev.* 2014. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003959.pub3>
  171. Ahrens B, Hellmuth C, Haiden N, Olbertz D, Hamelmann E, Vusurovic

- M, et al. Hydrolyzed Formula With Reduced Protein Content Supports Adequate Growth: A Randomized Controlled Noninferiority Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(5):822-30.
172. Mennella JA, Ventura AK, Beauchamp GK. Differential growth patterns among healthy infants fed protein hydrolysate or cow-milk formulas. *Pediatrics.* 2011;127(1):110-8.
173. Ng DHC, Klassen JR, Embleton ND, McGuire W. Protein hydrolysate versus standard formula for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7:CD012412.
174. Mennella JA, Trabulsi JC, Papas MA. Effects of cow milk versus extensive protein hydrolysate formulas on infant cognitive development. *Amino Acids.* 2016;48(3):697-705.
175. Gallier S, Tolenaars L, Prosser C. Whole Goat Milk as a Source of Fat and Milk Fat Globule Membrane in Infant Formula. *Nutrients.* 2020;12(11).
176. Vandenplas Y, Berger B, Carnielli VP, Ksiazek J, Lagström H, Sanchez Luna M, et al. Human Milk Oligosaccharides: 2'-Fucosyllactose (2'-FL) and Lacto-N-Neotetraose (LNnT) in Infant Formula. *Nutrients.* 2018;10(9).
177. Larsson MW, Lind MV, Laursen RP, Yonemitsu C, Larnkjær A, Mølgaard C, et al. Human Milk Oligosaccharide Composition Is Associated With Excessive Weight Gain During Exclusive Breastfeeding-An Explorative Study. *Front Pediatr.* 2019;7:297.
178. Uauy R. Improving Linear Growth without Excess Body Fat Gain in Women and Children. *Food Nutr Bull.* 2013;34(2):257-60.
179. de Beer M, Vrijkotte TGM, Fall CHD, van Eijsden M, Osmond C, Gemke RJJ. Associations of Infant Feeding and Timing of Weight Gain and Linear Growth during Early Life with Childhood Blood Pressure: Findings from a Prospective Population Based Cohort Study. *PloS One.* 2016;11(11):e0166281.
180. Horta BL, Victora CG, de Mola CL, Quevedo L, Pinheiro RT, Gigante DP, et al. Associations of Linear Growth and Relative Weight Gain in Early Life with Human Capital at 30 Years of Age. *J Pediatr.* 2017;182:85-91.e3.
181. Adair LS, Fall CH, Osmond C, Stein AD, Martorell R, Ramirez-Zea M, et al. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. *The Lancet.*



- 2013;382(9891):525-34.
182. Baird J, Poole J, Robinson S, Marriott L, Godfrey K, Cooper C, et al. Milk feeding and dietary patterns predict weight and fat gains in infancy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008;22(6):575-86.
  183. Dewey KG. Growth Characteristics of Breast-Fed Compared to Formula-Fed Infants. *Neonatology.* 1998;74(2):94-105.
  184. Owen CG. Effect of Infant Feeding on the Risk of Obesity Across the Life Course: A Quantitative Review of Published Evidence. *PEDIATRICS.* 2005;115(5):1367-77.
  185. 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.
  186. Isselmann DiSantis K, Collins BN, Fisher JO, Davey A. Do infants fed directly from the breast have improved appetite regulation and slower growth during early childhood compared with infants fed from a bottle? *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2011;8(1):89.
  187. Huang J, Zhang Z, Wu Y, Wang Y, Wang J, Zhou L, et al. Early feeding of larger volumes of formula milk is associated with greater body weight or overweight in later infancy. *Nutr J.* 2018;17(1). Disponible en:  
<https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-018-0322-5>
  188. Patel N, Dalrymple KV, Pasupathy D, Briley AL, Seed PT, Flynn AC, et al. Mode of infant feeding, eating behaviour and anthropometry in infants at 6-months of age born to obese women – a secondary analysis of the UPBEAT trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1). Disponible en:  
<https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-018-1995-7>
  189. Butte NF, Wong WW, Hopkinson JM, Smith EO, Ellis KJ. Infant Feeding Mode Affects Early Growth and Body Composition. *PEDIATRICS.* 2000;106(6):1355-66.
  190. Mannan H. Early Infant Feeding of Formula or Solid Foods and Risk of Childhood Overweight or Obesity in a Socioeconomically Disadvantaged Region of Australia: A Longitudinal Cohort Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(8):1685.
  191. Giugliani ERJ. Growth in exclusively breastfed infants. *J Pediatr (Rio J).* 2019;95:79-84.

192. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(1):49-74.
193. Lönnerdal B. Human Milk Proteins. En: Pickering LK, Morrow AL, Ruiz-Palacios GM, Schanler RJ, editores. *Protecting Infants through Human Milk.* Boston, MA: Springer US; 2004. p. 11-25. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 554). Disponible en: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4757-4242-8\\_4](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4757-4242-8_4)
194. Koletzko B, Chourdakis M, Grote V, Hellmuth C, Prell C, Rzehak P, et al. Regulation of Early Human Growth: Impact on Long-Term Health. *Ann Nutr Metab.* 2014;65(2-3):101-9.
195. Braun KV, Erler NS, Kiefte-de Jong JC, Jaddoe VW, van den Hooven EH, Franco OH, et al. Dietary Intake of Protein in Early Childhood Is Associated with Growth Trajectories between 1 and 9 Years of Age. *J Nutr.* 2016;146(11):2361-7.
196. Turck D, Grillon C, Lachambre E, Robiliard P, Beck L, Maurin J-L, et al. Adequacy and Safety of an Infant Formula With a Protein/Energy Ratio of 1.8 g/100 kcal and Enhanced Protein Efficiency for Term Infants During the First 4 Months of Life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(3):364-71.
197. Li X, Peng Y, Li Z, Christensen B, Heckmann AB, Stenlund H, et al. Feeding Infants Formula With Probiotics or Milk Fat Globule Membrane: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Front Pediatr.* 2019;7:347.
198. Li F, Wu SS, Berseth CL, Harris CL, Richards JD, Wampler JL, et al. Improved Neurodevelopmental Outcomes Associated with Bovine Milk Fat Globule Membrane and Lactoferrin in Infant Formula: A Randomized, Controlled Trial. *J Pediatr.* 2019;215:24-31.e8.
199. Fleddermann M, Demmelmair H, Koletzko B. Energetic Efficiency of Infant Formulae: A Review. *Ann Nutr Metab.* 2014;64(3-4):276-83.
200. Martin C, Ling P-R, Blackburn G. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients.* 2016;8(5):279.
201. Anadolitou F. Human milk benefits and breastfeeding. *J Pediatr Neonatal Individ Med.* 2012;(1):11-8.
202. Larnkjær A, Bruun S, Pedersen D, Zachariassen G, Barkholt V, Agostoni C, et al. Free Amino Acids in Human Milk and Associations With Maternal Anthropometry and Infant Growth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(3):374-8.

| Bibliografía

203. Michaelsen KF, Greer FR. Protein needs early in life and long-term health. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(3):718S-722S.
204. Lönnerdal B, Lien EL. Nutritional and Physiologic Significance of  $\alpha$ -Lactalbumin in Infants. *Nutr Rev.* 2003;61(9):295-305.
205. Layman DK, Lönnerdal B, Fernstrom JD. Applications for  $\alpha$ -lactalbumin in human nutrition. *Nutr Rev.* 2018;76(6):444-60.
206. Lien EL. Infant formulas with increased concentrations of  $\alpha$ -lactalbumin. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(6):1555S-1558S.
207. 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):712S-7S.
208. Boquien C-Y. Human Milk: An Ideal Food for Nutrition of Preterm Newborn. *Front Pediatr.* 2018;6. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2018.00295/full>
209. Demmelmair H, Koletzko B. Lipids in human milk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(1):57-68.
210. Hoffman D, Harris C, Wampler J, Patterson A, Berseth C. Growth, tolerance, and DHA and ARA status of healthy term infants receiving formula with two different ARA concentrations: Double-blind, randomized, controlled trial. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2019;146:19-27.
211. Ingol TT, Li R, Boone KM, Rausch J, Klebanoff MA, Turner AN, et al. Docosahexaenoic and Arachidonic Acid Supplementation of Toddlers Born Preterm Does Not Affect Short-Term Growth or Adiposity. *J Nutr.* 2019. Disponible en: <https://academic.oup.com/jn/advance-article/doi/10.1093/jn/nxz115/5514144>
212. Rivera-Pasquel M, Flores-Aldana M, Parra-Cabrera M-S, Quezada-Sánchez AD, García-Guerra A, Maldonado-Hernández J. Effect of Milk-Based Infant Formula Fortified with PUFAs on Lipid Profile, Growth and Micronutrient Status of Young Children: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Nutrients.* 2020;13(1):4.
213. Tounian P, Bellaïche M, Legrand P. ARA or no ARA in infant formulae, that is the question. *Arch Pédiatrie.* 2021;28(1):69-74.
214. Koletzko B, Bergmann K, Brenna JT, Calder PC, Campoy C, Clandinin MT, 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.* 2019;nqz252.

215. Wang B, Brand-Miller J. The role and potential of sialic acid in human nutrition. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(11):1351-69.
216. van den Nieuwboer M, Claassen E, Morelli L, Guarner F, Brummer RJ. Probiotic and synbiotic safety in infants under two years of age. *Benef Microbes.* 2014;5(1):45-60.
217. Agostoni C, Baselli L, Mazzoni MB. Early nutrition patterns and diseases of adulthood: a plausible link? *Eur J Intern Med.* 2013;24(1):5-10.
218. Patel MD, Donovan SM, Lee S-Y. Considering Nature and Nurture in the Etiology and Prevention of Picky Eating: A Narrative Review. *Nutrients.* 2020;12(11):3409.
219. Nekitsing C, Hetherington MM, Blundell-Birtill P. Developing Healthy Food Preferences in Preschool Children Through Taste Exposure, Sensory Learning, and Nutrition Education. *Curr Obes Rep.* 2018;7(1):60-7.
220. Pearce J, Taylor MA, Langley-Evans SC. Timing of the introduction of complementary feeding and risk of childhood obesity: a systematic review. *Int J Obes.* 2013;37(10):1295-306.
221. Gingras V, Aris IM, Rifas-Shiman SL, Switkowski KM, Oken E, Hivert M-F. Timing of Complementary Feeding Introduction and Adiposity Throughout Childhood. *Pediatrics.* 2019;144(6):e20191320.
222. European Childhood Obesity Trial Study Group, Grote V, Schiess SA, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Giovannini M, et al. The introduction of solid food and growth in the first 2 y of life in formula-fed children: analysis of data from a European cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(suppl\_6):1785S-1793S.
223. C C, Sv H. Breast Milk Iron Concentrations may be Lower than Previously Reported: Implications for Exclusively Breastfed Infants. *Matern Pediatr Nutr.* 2016;2(1). Disponible en: <https://www.omicsonline.org/open-access/breast-milk-iron-concentrations-may-be-lower-than-previously-reported-implications-for-exclusively-breastfed-infants-mpn-1000104.php?aid=67824>
224. Friel J, Qasem W, Cai C. Iron and the Breastfed Infant. *Antioxidants.* 2018;7(4):54.
225. Kazal LA. Prevention of iron deficiency in infants and toddlers. *Am Fam Physician.* 2002;66(7):1217-24.
226. Sundararajan S, Rabe H. Prevention of iron deficiency anemia in infants and toddlers. *Pediatr Res.* 2021;89(1):63-73.

227. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. *J Nutr Health Aging*. 2006;10(5):377-85.
228. Obbagy JE, English LK, Psota TL, Wong YP, Butte NF, Dewey KG, et al. Complementary feeding and micronutrient status: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(Supplement\_1):852S-871S.
229. Nicklas TA, O'Neil CE, Fulgoni VL. Nutrient intake, introduction of baby cereals and other complementary foods in the diets of infants and toddlers from birth to 23 months of age. *AIMS Public Health*. 2020;7(1):123-47.
230. Jardi C, Aranda N, Bedmar C, Arija V. Excess nutritional risk in infants and toddlers in a Spanish city. *Int J Vitam Nutr Res*. 2019;89(3-4):210-20.
231. Schreck K, Williams K. Food preferences and factors influencing food selectivity for children with autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil*. 2006;27(4):353-63.
232. Forestell CA. Flavor Perception and Preference Development in Human Infants. *Ann Nutr Metab*. 2017;70(Suppl. 3):17-25.
233. Tang M. Protein Intake during the First Two Years of Life and Its Association with Growth and Risk of Overweight. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1742.
234. Tang M. The impact of complementary feeding foods of animal origin on growth and the risk of overweight in infants. *Anim Front Rev Mag Anim Agric*. 2019;9(4):5-11.
235. Tang M, Sheng X-Y, Krebs NF, Hambidge KM. Meat as Complementary Food for Older Breastfed Infants and Toddlers: A Randomized, Controlled Trial in Rural China. *Food Nutr Bull*. 2014;35(4\_suppl3):S188-92.
236. Tang M, Krebs NF. High protein intake from meat as complementary food increases growth but not adiposity in breastfed infants: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(5):1322-8.
237. Bourlieu C, Ménard O, De La Chevasnerie A, Sams L, Rousseau F, Madec M-N, et al. The structure of infant formulas impacts their lipolysis, proteolysis and disintegration during in vitro gastric digestion. *Food Chem*. 2015;182:224-35.
238. 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.

239. Forsyth S, Gautier S, Salem Jr. N. Dietary Intakes of Arachidonic Acid and Docosahexaenoic Acid in Early Life - With a Special Focus on Complementary Feeding in Developing Countries. *Ann Nutr Metab.* 2017;70(3):217-27.
240. Hadley K, Ryan A, Forsyth S, Gautier S, Salem N. The Essentiality of Arachidonic Acid in Infant Development. *Nutrients.* 2016;8(4):216.
241. Qawasmi A, Landeros-Weisenberger A, Bloch MH. Meta-analysis of LCPUFA supplementation of infant formula and visual acuity. *Pediatrics.* 2013;131(1):e262-272.
242. Udell T, Gibson RA, Makrides M, PUFA Study Group. The effect of  $\alpha$ -linolenic acid and linoleic acid on the growth and development of formula-fed infants: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids.* 2005;40(1):1-11.
243. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):692-701.
244. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin D. *EFSA J.* 2016;14(10). Disponible en: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2016.4547>
245. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (EFSA NDA Panel), Turck D, Bresson J, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, et al. Update of the tolerable upper intake level for vitamin D for infants. *EFSA J.* 2018;16(8). Disponible en: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2018.5365>
246. Grossman Z, Hadjipanayis A, Stiris T, del Torso S, Mercier J-C, Valiulis A, et al. Vitamin D in European children—statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur J Pediatr.* 2017;176(6):829-31.
247. Zeisel SH. Choline: an important nutrient in brain development, liver function and carcinogenesis. *J Am Coll Nutr.* 1992;11(5):473-81.
248. Derbyshire E, Obeid R. Choline, Neurological Development and Brain Function: A Systematic Review Focusing on the First 1000 Days. *Nutrients.* 2020;12(6):1731.
249. Domellöf M, Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Fewtrell M, et al. Iron Requirements of Infants and Toddlers: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):119-29.
250. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and

- Allergies). Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA J.* 2013;11(10). Disponible en: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2013.3408>
251. EFSA. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for zinc. *EFSA J.* 2014;12(10):3844. Disponible en: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2014.3844>
252. Institute of Medicine (U.S.), Institute of Medicine (U.S.), Institute of Medicine (U.S.), editores. Dietary reference intakes: a report of the Subcommittees on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Applications in dietary assessment. Washington, D.C: National Academy Press; 2000. 287 p.
253. 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. 2005;41(5):584-99.
254. Dalmau J, Peña-Quintana L, Moráis A, Martínez V, Varea V, Martínez MJ, et al. Análisis cuantitativo de la ingesta de nutrientes en niños menores de 3 años. Estudio ALSALMA. *An Pediatría.* 2015;82(4):255-66.
255. López-Sobaler A, Aparicio A, González-Rodríguez L, Cuadrado-Soto E, Rubio J, Marcos V, et al. Adequacy of Usual Vitamin and Mineral Intake in Spanish Children and Adolescents: ENALIA Study. *Nutrients.* 2017;9(2):131.
256. Cuadrado-Soto E, López-Sobaler AM, Jiménez-Ortega AI, Aparicio A, Bermejo LM, Hernández-Ruiz Á, et al. Usual Dietary Intake, Nutritional Adequacy and Food Sources of Calcium, Phosphorus, Magnesium and Vitamin D of Spanish Children Aged One to <10 Years. Findings from the EsNuPI Study. *Nutrients.* 2020;12(6):1787.
257. López-Sobaler AM, Aparicio A, Rubio J, Marcos V, Sanchidrián R, Santos S, et al. Adequacy of usual macronutrient intake and macronutrient distribution in children and adolescents in Spain: A National Dietary Survey on the Child and Adolescent Population, ENALIA 2013–2014. *Eur J Nutr.* 2019;58(2):705-19.
258. Cross JH, Bradbury RS, Fulford AJ, Jallow AT, Wegmüller R, Prentice AM, et al. Oral iron acutely elevates bacterial growth in human serum. *Sci Rep.* 2015;5(1):16670.
259. Lönnerdal B. Excess iron intake as a factor in growth, infections, and

- development of infants and young children. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Supplement 6):1681S-1687S.
260. Krebs NF. Update on Zinc Deficiency and Excess in Clinical Pediatric Practice. *Ann Nutr Metab.* 2013;62(Suppl. 1):19-29.
  261. Abebe Z, Haki GD, Baye K. Simulated effects of home fortification of complementary foods with micronutrient powders on risk of inadequate and excessive intakes in West Gojjam, Ethiopia. *Matern Child Nutr.* 2018;14(1):e12443.
  262. Bargellini A, Venturelli F, Casali E, Ferrari A, Marchesi I, Borella P. Trace elements in starter infant formula: dietary intake and safety assessment. *Environ Sci Pollut Res.* 2018;25(3):2035-44.
  263. Butte NF, Fox MK, Briefel RR, Siega-Riz AM, Dwyer JT, Deming DM, et al. Nutrient Intakes of US Infants, Toddlers, and Preschoolers Meet or Exceed Dietary Reference Intakes. *J Am Diet Assoc.* 2010;110(12):S27-37.
  264. Ahluwalia N, Herrick KA, Rossen LM, Rhodes D, Kit B, Moshfegh A, et al. Usual nutrient intakes of US infants and toddlers generally meet or exceed Dietary Reference Intakes: findings from NHANES 2009–2012. *Am J Clin Nutr.* 2016;104(4):1167-74.
  265. Stein AD. 90th Anniversary Commentary: Dietary Diversity Is the Cornerstone of Good Nutrition. *J Nutr.* 2018;148(10):1683-5.
  266. Maalouf J, Cogswell ME, Bates M, Yuan K, Scanlon KS, Pehrsson P, et al. Sodium, sugar, and fat content of complementary infant and toddler foods sold in the United States, 2015. *Am J Clin Nutr.* 2017;ajcn142653.
  267. Bournez M, Ksiazek E, Charles M-A, Lioret S, Brindisi M-C, de Lauzon-Guillain B, et al. Frequency of Use of Added Sugar, Salt, and Fat in Infant Foods up to 10 Months in the Nationwide ELFE Cohort Study: Associated Infant Feeding and Caregiving Practices. *Nutrients.* 2019;11(4):733.
  268. Zielinska, Rust, Masztalerz-Kozubek, Bichler, Hamułka. Factors Influencing the Age of Complementary Feeding—A Cross-Sectional Study from Two European Countries. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(20):3799.



| Bibliografía

## **ANEXOS**

---

| Anexos

## Anexos

---

### Publicación asociada a la Tesis Doctoral

- **Sepúlveda-Valbuena N**, Nieto-Ruiz A, Diéguez E, Herrmann F, Escudero-Marín M, De-Castellar R, Rodríguez-Palmero M, Miranda MT, García-Santos JA, Bermúdez M.G, Campoy C. Growth patterns and breast milk/infant formula energetic efficiency in healthy infants up to 18 months of life: the COGNIS study. *Br J Nutr*. 19 de febrero de 2021;1-14. <https://doi.org/10.1017/S000711452100057X>

**Índices de Calidad (JCR index) revista British Journal of Nutrition (2019): Factor de impacto: 3.334 Citas totales: 12,285; Q2. Categoría: Nutrición y Dietética. Posición: 40 de 89.**

### Otras publicaciones relacionadas 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>

- Nieto-Ruiz A; Diéguez E; **Sepúlveda-Valbuena N**; Herrmann F; Cerdó T; López-Torrecillas F; et al. The Effects of an Infant Formula Enriched with Milk Fat Globule Membrane, Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids and Synbiotics on Child Behavior up to 2.5 Years Old: The COGNIS Study. *Nutrients*. 2020;12(12):3825. <https://doi.org/10.3390/nu12123825>

- 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>

---

- Herrmann F, Nieto-Ruiz A, **Sepúlveda-Valbuena N**, Miranda M.T, Diéguez E, Jiménez J, De-Castellar R, García-Ricobaraza M, García-Santos J.A, Bermúdez M.G, Campoy C. Infant Formula Enriched with Milk Fat Globule Membrane, Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids and Synbiotics reduces infections during the first 18 months of life: The COGNIS study. *Journal of Functional Foods*. 2021;83:104529. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104529>

### **Comunicaciones congresos internacionales**

**Título:** MFGM, Long-chain polyunsaturated fatty acids and synbiotics effects on brain structure and neurocognitive function in healthy children at 6 years old: Results from the COGNIS study

**Congreso:** 6th World Congress of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

**Tipo de participación:** Comunicación Oral

**Fecha:** 2-5 de junio de 2021

**Lugar:** Conferencia virtual

**Autores:** Ana Nieto-Ruíz; Juan Verdejo-Román; Estefanía Diéguez; **Natalia Sepúlveda-Valbuena**; Roser De-Castellar; Jesús Jiménez; Mercedes García-Bermúdez; José Antonio García-Santos; Andrés Catena; Cristina Campoy

---

**Título:** Catch-up-growth from birth to 6-months of life and relationship with BMI and metabolic risk in healthy children at 4 years old

**Congreso:** 7<sup>th</sup> International Conferences on Nutrition & Growth

**Tipo de participación:** Comunicación Oral

**Fecha:** 27-29 de agosto de 2020

**Lugar:** Conferencia virtual

**Autores:** Sepúlveda-Valbuena N, Nieto-Ruiz A, Diéguez E, Herrmann F, García-Santos JA, Bermúdez MG, Miranda MT, Rodríguez-Palmero M, De Castellar R, Campoy C

---

**Título:** Cortical Visual Evoked Potentials and Growth in Infants Fed with Bioactive Compounds-Enriched Infant Formula: Results from COGNIS Randomized Clinical Trial

**Congreso:** 7<sup>th</sup> International Conferences on Nutrition & Growth

**Tipo de participación:** Comunicación Oral

**Fecha:** 27-29 de agosto de 2020

**Lugar:** Conferencia virtual

**Autores:** 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

---

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

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

**Tipo de participación:** Póster

**Fecha:** 5-8 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:** Nutritional intervention in early life influences by sex the growth velocity during the first 18 months of age

**Congreso:** 10<sup>th</sup> World Congress on Development Origins of Health and Disease (DOHaD 2017)

**Tipo de participación:** Póster

**Fecha:** 15-18 de octubre de 2017

**Lugar:** Róterdam, Holanda

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

---

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

**Congreso:** 50<sup>th</sup> 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:** 4<sup>rd</sup> International Conference on Nutrition & Growth

**Tipo de participación:** Comunicación Oral

**Fecha:** 2-4 de marzo de 2017

**Lugar:** Ámsterdan, Holanda

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

---

## Comunicaciones congresos nacionales

**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:** 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:** 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:** Nieto-Ruiz A, **Sepúlveda-Valbuena N**, Herrmann F, Miranda MT, Jiménez López J, Campoy C

---