

# Efecto de la suplementación dietética con nucleótidos sobre la diarrea en el lactante sano

R.A. Lama More<sup>1</sup>, B. Gil-Alberdi González<sup>2</sup>

**Resumen.** *Objetivos:* Evaluar el efecto de la suplementación de nucleótidos en la incidencia, duración e intensidad de la diarrea en el lactante sano.

*Pacientes y métodos:* Se estudiaron un total de 3.243 casos evaluables sobre los que se realizó un estudio observacional de cohortes manteniendo una proporción 1/1 (dieta con nucleótidos/sin nucleótidos). Desde el inicio del estudio hasta que el niño cumplió los 6 meses de edad, la madre anotó cada episodio diarreico del niño, reflejando, tanto la duración, como la intensidad del mismo. Se realizó una medición de peso y talla al inicio y al final del seguimiento, valorándose como índice nutricional.  $[IN = \frac{(\text{peso actual}/\text{talla actual})}{(\text{Peso ideal}/\text{talla ideal})} \times 100]$ .

La recogida de datos se realizó durante los meses de junio a diciembre de 1996 en 340 consultas de pediatría distribuidas por toda la geografía nacional

*Resultados:* Los grupos a valorar resultaron homogéneos, no objetivándose diferencias significativas en cuanto a la edad, sexo, tiempo de seguimiento, procedencia, nº de hermanos, residencia habitual, hábitat ni asistencia a guarderías. La incidencia de diarrea fue significativamente ( $p < 0,001$ ) inferior en el grupo con nucleótidos (11,1%) con respecto al grupo sin nucleótidos (17,4%). De la misma forma, tanto la duración máxima de la diarrea ( $p < 0,05$ ) como la intensidad de la misma ( $p < 0,001$ ) fueron significativamente inferiores en el grupo suplementado con nucleótidos. No se encontraron diferencias significativas en el índice nutricional inicial y final ni tampoco cuando se comparan ambos grupos.

*Conclusiones:* Las fórmulas de inicio suplementadas con nucleótidos reducen la incidencia, duración e intensidad de las diarreas en el lactante sano. El desarrollo ponderoestatural no se vio interferido. *An Esp Pediatr* 1998;48:371-375.

**Palabras clave:** Diarrea; Nucleótidos; Lactante; Lactancia Artificial.

## EFFECT OF DIETARY SUPPLEMENTS WITH NUCLEOTIDES ON DIARRHEA IN HEALTHY INFANTS

**Abstract.** *Objective:* The objective of this study was to evaluate the effect of nucleotide supplements on the incidence, duration and severity of diarrhea in healthy infants.

*Patients and methods:* A total of 3.243 cases were studied. This was an observational cohort study with a 1:1 ratio between infants receiving a nucleotide supplemented/unsupplemented diet. From the start of the

study until the infant reached 6 months of age, the infant's mother recorded the duration and severity of each episode of diarrhea. The infant's height and weight were measured at the beginning and at the end of the follow-up period and the nutritional index (NI) was calculated  $[NI = \frac{(\text{actual weight}/\text{actual height})}{(\text{ideal weight}/\text{ideal height})}/100]$ . Data collection was performed during the months of June through December 1996 at 340 pediatric clinics distributed throughout Spain.

*Results:* The study groups were found to be homogeneous and there were no significant differences in age, gender, duration of follow-up, referring pediatric offices, number of siblings, usual residence, habitat or nursery attendance. The incidence of diarrhea was significantly lower ( $p < 0.001$ ) in the nucleotide supplemented group (11.1%) versus the unsupplemented group (17.4%). Similarly, both the maximum duration of diarrhea ( $p < 0.05$ ) and the severity of episodes of diarrhea ( $p < 0.001$ ) were significantly lower in the nucleotide supplemented group. No significant differences were found between the initial and final nutritional indexes within a group nor when comparing the two groups.

*Conclusions:* Nucleotide supplemented starter formulas reduce the incidence, duration and severity of diarrhea in healthy infants, but weight and height were not affected.

**Key words:** Diarrhea. Nucleotides. Infant. Infant formula.

## Introducción

Los nucleótidos son ésteres fosfato de pentosas en los que las bases nitrogenadas derivan de la purina y pirimidina. Estas moléculas, además de formar las unidades monoméricas de los ácidos nucleicos ADN y ARN, son fundamentales en el metabolismo intermediario (ATP), formando parte de coenzimas (CoA), en la cadena respiratoria (NAD, FMN) e interviniendo como mensajeros en la respuesta celular (AMP, GMP).

Los nucleótidos y ácidos nucleicos son utilizados constantemente por el organismo, sobre todo en los tejidos de recambio rápido tales como la piel, la mucosa intestinal, las células sanguíneas rojas y blancas y las células del sistema inmune<sup>(1)</sup>. Hoy se sabe además, que las células intestinales y las células del sistema inmune, son incapaces de sintetizar nucleótidos *de novo*<sup>(2)</sup> dependiendo su crecimiento del suministro exógeno (dieta) y endógeno (vía sanguínea). Es fácil deducir que, en determinadas circunstancias, pueden convertirse en nutrientes semiesenciales, en dependencia de los requerimientos de un determinado órgano<sup>(3)</sup>.

Los nucleótidos están presentes de modo natural, tanto en los alimentos de origen animal, como en los de origen vegetal, encontrándose como nucleótidos libres y como ácidos nucleicos; la cantidad de los mismos depende del número de células. La leche,

<sup>1</sup>Servicio de Gastroenterología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

<sup>2</sup>Departamento Médico. Laboratorios Abbott, S.A. Madrid

*Correspondencia:* Dra. Rosa A. Lama, Consulta de Nutrición Infantil, Servicio de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Universitario La Paz, Paseo de la Castellana, 261. 28046- Madrid.

*Recibido:* Junio 1997

*Aceptado:* Diciembre 1997

Alimentación	<input type="checkbox"/> Fórmula con nucleótidos	<input type="checkbox"/> Fórmula sin nucleótidos
Alimentación suplementaria	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Sí. Especificar: _____
Fecha: ____/____/____		Día de la semana: _____

Hora de la deposición	Color				Comentarios
	Amarilla	Verde	Marrón	Negra	
__:__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
__:__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
__:__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
__:__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
__:__	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

**Figura 1.** Ejemplo del cuadernillo entregado a la madre en el que rellenaba una hoja por cada día que el niño tuviera diarrea.

los huevos y las frutas contienen escasa cantidad de ellos, sin embargo las carnes, las vísceras y las semillas contienen una mayor cantidad de nucleótidos. Para el recién nacido, y durante los primeros meses de vida, la leche de mujer es el único vehículo para aportar nucleótidos; en ella, el 20-30% del nitrógeno total es no proteico<sup>(4)</sup>, de este nitrógeno la mayor parte corresponde a nucleótidos y ácidos nucleicos; estos últimos están incluidos fundamentalmente en los elementos formes de la leche y una cantidad menor en forma libre<sup>(5)</sup>. La leche de vaca<sup>(6)</sup> contiene únicamente un 5% de nitrógeno no proteico. El perfil nucleótido de la leche humana es semejante al de los rumiantes, sin embargo, se encuentran diferencias específicas entre las especies<sup>(7)</sup>, habiéndose objetivado así mismo, diferencias a lo largo de la lactancia<sup>(6)</sup>.

En el momento actual, se ha propuesto a nivel europeo<sup>(8)</sup> el enriquecimiento con nucleótidos de las fórmulas de inicio, para adaptarlas a las necesidades del recién nacido y lactante pequeño, durante un período en el que la leche es el único alimento.

Con el fin de analizar el papel que ejerce durante el primer semestre de vida el enriquecimiento con nucleótidos de la fórmula adaptada, nos proponemos valorar la prevalencia de diarrea en una población de lactantes sanos, alimentados con una fórmula de inicio enriquecida con nucleótidos libres, en la cual el nivel de nucleótidos es semejante al de la leche materna.

## Material y métodos

**Población:** Se registraron un total de 3.378 niños, de los cuales 135 lactantes fueron excluidos, bien por figurar de modo alternativo en uno u otro grupo, porque no habían registrado el tipo de alimentación o porque existían incongruencias en la edad. Quedaron finalmente 3.243 niños, lo que supone el 96% del total registrado inicialmente.

Los niños se agruparon según el tipo de fórmula administrada:

Grupo A: ingesta de una fórmula adaptada con nucleótidos: 1760 niños (54%). Uridín Monofosfato, 3,42 mg%; Guanosín Monofosfato, 1,49 mg%; Adenosín Monofosfato, 1,32 mg%; Citidín Monofosfato, 1,12 mg% e Inosín Monofosfato, 0,45 mg%.

Grupo B: Ingesta de una fórmula adaptada sin nucleótidos: 1.483 niños (46%).

La edad media de entrada en el estudio fue de 28 días  $\pm$  21,8 días en ambos grupos. Con respecto al sexo: 50,6% fueron niños y el 49,4% fueron niñas. Índice nutricional.

**Método:** Estudio observacional de cohortes, multicéntrico a nivel nacional. Los datos fueron recogidos en 340 consultas de Pediatría distribuidas por toda la geografía nacional.

### **Crterios de inclusión:**

- Recién nacidos de ambos sexos, mayores de 14 días y menores de 3 meses de edad, que acudan a una consulta de Pediatría.
- Niños que por cualquier motivo no puedan mantener una alimentación con leche materna.

Se incluyeron recién nacidos alimentados con una fórmula comercial, con o sin nucleótidos, manteniendo una proporción 1/1.

Una vez que el niño cumplía los criterios de inclusión, y tras la aceptación de la madre, ésta recibió un cuadernillo que debía cumplimentar cada vez que el niño tuviera - a su criterio - un episodio diarreico, anotando tanto la duración como la intensidad del mismo (Figura 1). Se definió como diarrea, a efectos de este estudio y siempre bajo el criterio de la madre, tanto un aumento en el número y/o volumen de heces, como una disminución en la consistencia. Este cuadernillo fue devuelto al pediatra cuando el niño cumplió los 6 meses de edad.

Aunque el tiempo medio de seguimiento es homogéneo en ambos grupos, éste difiere en cada niño por lo que cualquier parámetro relativo a frecuencias de aparición o duraciones ha sido corregido por el tiempo de observación, con el objeto de obtener una medida comparable y homogénea.

En el estudio, se valoró la presencia de diarrea y su semiología, las características del medio que pudieran influir en la presencia o no de la misma (número de hermanos, hábitat y asistencia a guardería) así como, la diversificación de la dieta antes del 6º mes de vida. Se realizó una medición de peso y talla al inicio y al final del seguimiento, valorándose como índice nutricional [IN = [(peso actual/talla actual) / (Peso ideal / talla ideal)] x 100].

Tabla I Población registrada

	FA	% respuesta	FA	% respuesta
Fórmula A	1.760,00	54,30	Niña	1.553,00 50,60
Fórmula B	1.483,00	45,70	Niño	1.517,00 49,40
Total respuestas	3.243,00	100,00	Total respuestas	3.070,00 100,00

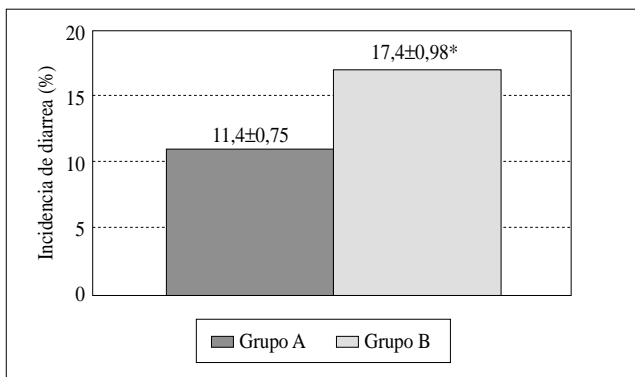


Figura 2. Incidencia de diarrea en ambos grupos de alimentación (\*p<0,001).

**Análisis estadístico:** Para los contrastes de variables numéricas se utilizó una comparación de muestras independientes mediante la t de Student. En todos los casos las varianzas resultaron ser homogéneas, no siendo necesario emplear ninguna corrección. La posible relación de las variables cualitativas fue verificada mediante la prueba de  $\chi^2$ . Cuando se trata de tablas 2x2 se da siempre la razón de predominio (odds ratio), realizando la corrección de Yates, cuando fue necesario. Para las variables ordinales se utilizó la prueba de Mann-Whitney. Todo el análisis de los datos ha sido desarrollado con contraste bilateral, empleando un nivel de significación  $\alpha < 0,05$ . Se ha utilizado el paquete de programas estadísticos R Sigma Babel.

## Resultados

1.- **Análisis de los grupos:** Los grupos a valorar resultaron homogéneos, no objetivándose diferencias significativas en cuanto a la edad (A:  $27,6 \pm 21,6$  días, B:  $28,7 \pm 22,1$  días), sexo: A: 842 niñas (49,6%) y 828 niños (50,4%), B: 675 niñas (48,2%) y 725 niños (51,8%) (Tabla I).

El tiempo de seguimiento de los niños oscila entre 91 y 179 días, siendo por término medio  $152 \pm 21,6$  días en el grupo A y  $151 \pm 22,1$  días en el grupo B.

Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la procedencia, número de hermanos, residencia habitual, hábitat y guardería por lo que ambos grupos se consideraron homogéneos.

En 21 niños se registró la inclusión de otros alimentos en la dieta en algún momento del seguimiento. Todos habían incluido cereales sin gluten, y en 11 incluyeron además fruta, no encontrándose diferencias significativas entre los grupos.

Tabla II Incidencia de diarrea en los grupos A y B

Diarrea	A		B		Total	
NO	1.564,00	88,9%	1.225,00	82,6%	2.789,00	86,0%
SI	196,00	11,1%	258,00	17,4%	454,00	14,0%
Total	1.760,00	100%	1.483,00	100%	3.243,00	100%

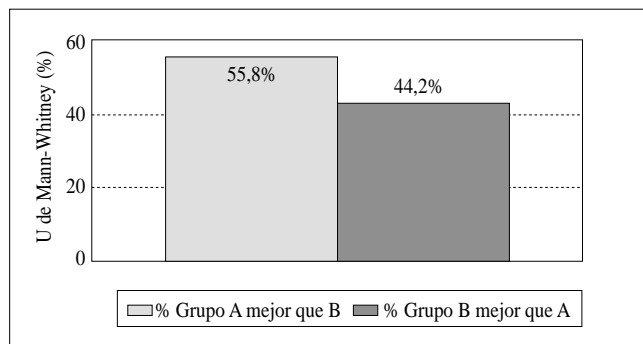


Figura 3. Porcentaje de comparaciones en las que la duración de la diarrea fue inferior en un grupo frente al otro.

2.- **Diarrea:** El número de niños del grupo A que presentó algún episodio de diarrea fue significativamente ( $p < 0,001$ ) inferior (11,1%) al del grupo B (17,4%) (Tabla II, Figura 2). La diferencia entre ambas proporciones fue de un 6,3% (IC<sub>95%</sub>: 3,8 - 8,7). La razón de predominio (odds ratio) de la presencia de algún episodio de diarrea, durante el tiempo de observación, en el grupo B frente al A, fue de 1,68.

Se ha realizado un análisis de regresión logística multivariante, considerando el grupo de alimentación y todos los demás factores recogidos (edad, sexo, procedencia, n° de hermanos, residencia, hábitat y guardería) encontrándose que el efecto de ninguno de ellos es estadísticamente relevante en la aparición de diarreas, excepto el hábitat (según sea rural, semiurbano, urbano, o mixto) (Tabla III).

También se ha realizado el análisis incluyendo el tiempo de observación, al no ser el mismo para todos los niños, no siendo relevante en la probabilidad de aparición de algún suceso de diarrea en la muestra analizada.

La edad de presentación del primer episodio de diarrea fue semejante en ambos grupos, A:  $83 \pm 48$  días y B:  $83 \pm 47$  días.

El número de días con diarrea en relación al período de seguimiento fue de 1 a 23 días en los niños del grupo A, y de 1 a 27 días en los niños del grupo B. Si se compara mediante la prueba de Mann-Whitney el parámetro "n° de días con episodio de diarrea/n° de días de seguimiento" se encuentran diferencias significativas entre los grupos de tal forma que, en el 55,8% de las comparaciones los niños del grupo A tuvieron una menor duración de la diarrea que los niños del grupo B (Figura 3).

Por otro lado, se ha calculado, tanto la duración máxima, como la duración media de la diarrea en días, al considerar como



dio epidemiológico realizado en nuestro medio, destacando por su extensión numérica y geográfica. La causa de la disminución de la incidencia de diarrea es debida posiblemente a la modulación del ecosistema en la luz intestinal, ya que la fórmula adaptada enriquecida con nucleótidos, igual que hace la leche humana, parece que estimula el crecimiento de las bifidobacterias<sup>(12)</sup>, habiéndose objetivado en estudios previos<sup>(15)</sup> un aumento de bifidobacterias en las heces. Sin embargo, se ha referido que la flora fecal de los niños alimentados con fórmula enriquecida con nucleótidos es significativamente diferente a la flora fecal de lactantes alimentados con leche de mujer<sup>(15)</sup>. En el momento actual, no es muy clara la relevancia de estos hallazgos experimentales en la maduración del sistema en el lactante sano.

En nuestra población de lactantes alimentados con nucleótidos también fue significativamente menor la duración y la intensidad de la diarrea. Posiblemente durante las situaciones de diarrea, los nucleótidos sean capaces de modular la recuperación de la mucosa, como se ha visto a nivel experimental<sup>(16)</sup>. En estos estudios experimentales, la suplementación con nucleótidos produjo una mejor recuperación del episodio de diarrea, aumentando la actividad de las disacaridasas; sin embargo, también se pudo objetivar que en los animales del grupo control, la adición de nucleótidos no afectaba la actividad de las disacaridasas. En la experiencia publicada en 1994 por Brunser, en un medio de mayor contaminación ambiental<sup>(14)</sup>, no se encontraron diferencias en cuanto al enteropatógeno asociado, posiblemente porque la actuación de los nucleótidos es multifactorial.

Aunque no hemos encontrado diferencias significativas en la valoración ponderoestatural entre los dos grupos, posiblemente por tratarse de niños sanos, la menor incidencia de diarrea así como, la intensidad de la misma es un hecho a tener en cuenta en el manejo del lactante sano.

## Conclusiones

1.- La incidencia de la diarrea fue significativamente menor en el grupo de lactantes alimentados con una dieta suplementada en nucleótidos, siendo el tipo de dieta, junto con el hábitat como variable individual, los únicos factores de los estudiados que incidieron en la presencia de la diarrea. Tanto la intensidad como la duración de la diarrea fueron de nuevo significativamente menores en el grupo de lactantes alimentados con la

dieta que aporta nucleótidos.

2.- La suplementación con nucleótidos no interfirió en el desarrollo ponderoestatural en esta población de lactantes sanos.

## Bibliografía

- 1 Rudph FB, Kulkarni AD, Shandle VB, Van Buren CT. Involvement of dietary nucleotides in T lymphocyte function. *Adv Exp Med Biol* 1984; **165B**:175-178.
- 2 Savaiano DA, Clifford AJ. Adenine the precursor of nucleic acids in intestinal cells unable to synthesize purines de novo. *J Nutr* 1981; **111**:1816-1822.
- 3 Van Buren CT, Kulkarni AD, Shandle VB, Rudolph PB. Dietary nucleotides a requirement for helper inducer T lymphocytes. *Transplantation* 1985; **40**:694-697.
- 4 Carlson SE. Human milk non protein nitrogen: Occurrence and possible functions. *Year Book of Pediatrics* 1985;43-70.
- 5 Gil A, Sánchez-Medina F. Acid soluble nucleotides of human milk at different stages of lactation. *J Dairy Res* 1982; **49**:301-307.
- 6 Gil A, Jiménez J, Navarro J, Núñez MC. Nucleótidos y Nutrición. Ed. Puleva Barcelona 1993;1-30.
- 7 Gil A, Sánchez-Medina F. Acid-soluble nucleotides of human milk at different stages of lactation. *J Dairy Res* 1981; **48**:35-44.
- 8 Directiva 96/4/CE de la Comisión por la que se modifica la Directiva 91/321/CEE relativa a los preparados para lactantes y preparados de continuación. DOCE 28.2.96.
- 9 Brandzaeg P. History of oral tolerance and mucosal immunity. *Ann NY Acad Sci* 1996 **778**:1-27.
- 10 Brandzaeg P. Development of the mucosal immune system in humans. In Recent developments in infant nutrition. Ed Bindels JG, Goedhart AC, Visser HKA. 10th Nutricia Symposium. Kluwer Academic Publisher 1996;342-376.
- 11 Giugliano LG, Ribeiro STG, Vainstein MH, Ulhoa CJ. Free Secretory component and lactoferrin of human milk inhibit the adhesion of enterotoxigenic Escherichia coli. *J Med Microbiol* 1995; **43**:3-9.
- 12 Quand R, Barness LA, Uauy R. Do infants need nucleotide supplemented formula for optimal nutrition?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; **11**:429-437.
- 13 Carver JD, Pimentel B, Cox WI, Barness LA. Dietary nucleotides effects upon immune function in infants. *Pediatrics* 1991; **88**:359-363.
- 14 Brunser O, Espinoza J, Araya M, Cruchet S, Gil A. Effect of dietary nucleotide supplementation on diarrhoeal disease in infants. *Acta Pediatr* 1994; **83**:188-191.
- 15 Gil A, Corral E, Martínez A, Molina J. Effects of dietary nucleotides on the microbial pattern of feces of at term newborn infants. *J Clin Gastroenterol Nutr* 1986; **1**:34-38.
- 16 Núñez MC, Ayudarte MV, Morales D, Suárez MD, Gil A. Effect of dietary nucleotides intestinal repair in rats with experimental chronic diarrhea. *JPEN* 1990; **14**:598-604.