

Papel de los nucleótidos en la alimentación del lactante

A. Millán Jiménez

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

En las últimas décadas, las fórmulas infantiles han experimentado un gran avance en su composición e intentan emular la leche materna. Desde la década de 1960 se conoce la presencia de nucleótidos en la leche de mujer. Su presencia incrementa la respuesta inmunológica, tanto celular como humoral, mejora el perfil lipídico y favorece la maduración del epitelio intestinal. Los estudios realizados en animales de experimentación y recién nacidos han puesto de manifiesto estas funciones y han demostrado la ausencia de efectos secundarios. En el presente artículo se analizan estos aspectos y las normas publicadas por diversos organismos en cuanto a su utilización en la composición de fórmulas adaptadas.

Palabras clave:

Nucleótidos. Respuesta inmunológica. Fórmulas infantiles adaptadas.

INTRODUCCIÓN

En el lactante, la leche materna ejerce una influencia positiva en el desarrollo de la inmunidad, en la maduración del aparato digestivo y en el metabolismo de las grasas.

El estudio de estas propiedades ha puesto de manifiesto la existencia de varias sustancias responsables de estas acciones. Entre ellas destacan: lisozima, IgA secretora, lactoferrina, anticuerpos específicos, mucinas y nucleótidos. Es por ello que en ocasiones los resultados obtenidos a favor de

la influencia de los nucleótidos en alguno de estos campos no hayan sido tan evidentes como se esperaba. Habría que interpretar estos resultados con la premisa de que sólo se valora un aspecto del complejo entramado de influencias positivas que la leche materna ejerce en la maduración del lactante.

Los nucleótidos son compuestos químicos de bajo peso molecular, entre 300 y 350 Da. Están formados por la unión de un azúcar de 5 átomos de carbono, una base nitrogenada derivada de purina o pirimidina y de 1 a 3 moléculas de fosfato (fig. 1).

Pueden encontrarse de forma libre en el interior de las células. Constituyen la unidad básica del ácido desoxirribonucleico (ADN), ribonucleico (ARN) y nucleoproteínas; además, son parte esencial de los sistemas de transferencia de energía como trifosfatos de adenosina (ATP) y de guanosina (GTP).

En el ADN el azúcar es una desoxirribosa y las bases nitrogenadas son: adenina, guanina, citosina y timidina. La ribosa es el azúcar de los nucleótidos que forman el ARN y las bases nitrogenadas son adenina, guanina, citosina y uracilo.

El ensamblaje para formar una cadena de ácidos nucleicos se realiza mediante la unión del grupo fosfato de un nucleótido con el azúcar del siguiente mediante enlaces fosfodiéster. La unión entre los nucleó-

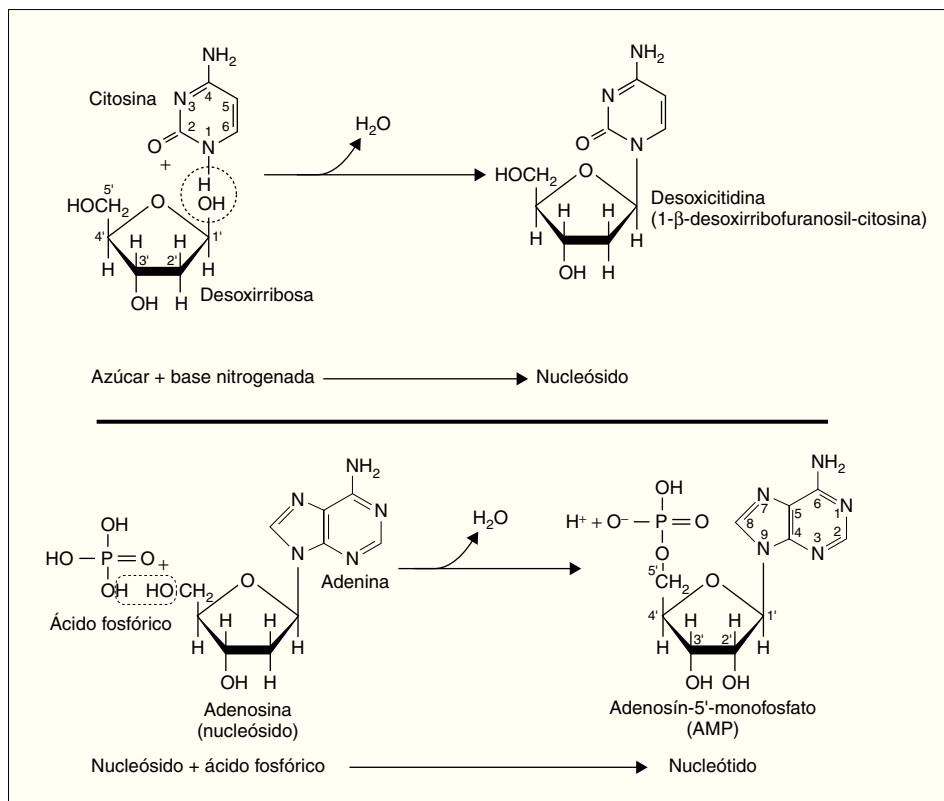


Figura 1. Síntesis de nucleósidos y nucleótidos.

tidos complementarios de ambas cadenas se realiza por puentes de hidrógeno.

El ser humano obtiene los nucleótidos mediante absorción intestinal o síntesis *de novo*.

En la luz intestinal las nucleoproteínas y los ácidos nucleicos de la dieta son degradados por las nucleasas y proteasas intestinales, que producen nucleótidos libres. Estos son metabolizados por otras enzimas, como fosfatasa alcalina y nucleotidasas, que separan los grupos fosfatos originando nucleósidos.

Los nucleótidos son absorbidos por la mucosa intestinal y, o bien son degradados hasta formar ácido úrico, o bien son reconvertidos de nuevo a nucleótidos (fig. 2).

La síntesis *de novo* a partir de glucosa y algunos aminoácidos como glutamina, glicina y aspartato es un proceso metabólico costoso en el que sólo para la síntesis de monofosfato de inosina (IMP), precursor inicial, son necesarias 11 reacciones enzimáticas¹. Como pueden ser sintetizados por el organismo, los nucleótidos no se consideran nutrientes esenciales. No obstante, cuando la demanda del organismo excede a la capacidad de producción endógena, sí podrían ser considerados esenciales en la dieta. Esta situación puede darse en casos de prematuridad, bajo peso para la edad gestacional y cuando exista alguna enfermedad intestinal, como enterocolitis necrosante o diarrea prolongada.

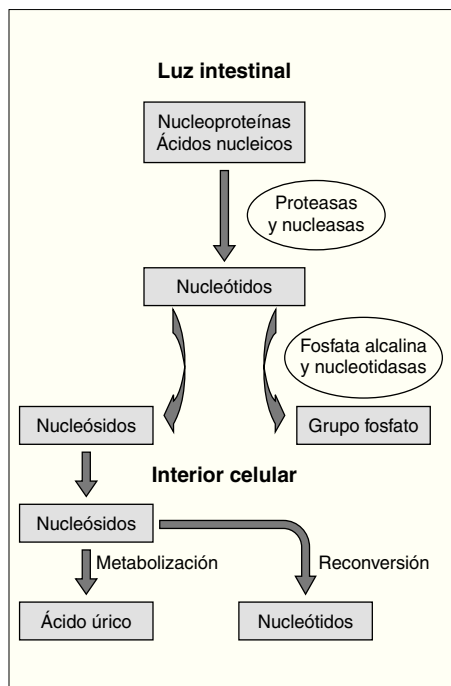


Figura 2. Absorción y metabolización de los nucleótidos.

NUCLEÓTIDOS Y LECHE HUMANA

Los nucleótidos se identificaron por primera vez en la leche humana en 1960.

En la actualidad se desconoce si su presencia en la leche materna se debe a una síntesis dirigida con una finalidad concreta en la nutrición del lactante o son el producto de la degradación de las células productoras de leche. El recién nacido de hasta 22 semanas de edad gestacional tiene capacidad para metabolizar los nucleótidos administrados por vía oral.

El nitrógeno contenido en la leche humana se divide en proteico y no proteico. Este último representa el 30% del total y en él se incluyen los nucleótidos libres en un porcentaje de 2-5%, lo que representa una concentración de 50-150 $\mu\text{mol/l}$ o bien 2-6 mg/100 kcal.

Sin embargo, es obligatorio precisar que el montante total de nucleósidos potencialmente disponibles (TPAN) en la leche humana asciende a $189 \pm 70 \mu\text{mol/l}$, con un rango de 82-402 $\mu\text{mol/l}$ según diversos estudios, lo que equivale entre 7,6 y 9,1 mg/100 kcal.

El TPAN estaría formado por nucleótidos ($84 \pm 25 \mu\text{mol/l}$), ácidos nucleicos ($68 \pm 55 \mu\text{mol/l}$) y nucleósidos ($10 \pm 2 \mu\text{mol/l}$). Las variaciones en la cantidad observada dependen del momento en el que se recogió la muestra, ya que el calostro tiene un mayor contenido que la leche madura, y hay diferencias en la excreción existente entre mujeres^{2,3}.

En contraste, la leche de vaca contiene sólo entre el 2 y el 5% de nitrógeno no proteico del total de contenido en nitrógeno, lo que condiciona una concentración de nucleótidos significativamente inferior a la de la leche humana. Además, el perfil de nucleótidos contenido en la leche de vaca es también diferente, con un menor contenido de derivados de adenosina y citidina.

Estos datos y las diferencias con respecto al contenido de nucleótidos en la leche de vaca han impulsado la inclusión de nucleótidos en las fórmulas infantiles con el objetivo de aproximar la composición de leches adaptadas al de la leche humana.

FUNCIONES

Son numerosas las funciones atribuidas a los nucleótidos, que pueden agruparse en tres campos: inmunitarias, lipídicas y digestivas. Las primeras conducen a una disminución en los procesos infecciosos, gastroenteritis y sepsis, y una mejor respuesta a la inmunización activa. La acción sobre los lípidos condiciona un menor índice aterogénico y mejora el perfil de ácidos grasos de cadena larga. Y, por último, las digestivas hacen referencia a un incremento en la maduración del intestino del-

gado y desarrollo de flora intestinal más parecida a la que presentan los lactantes alimentados al pecho (tabla 1).

El conocimiento de estas funciones se basa en numerosos estudios de experimentación realizados en lactantes y animales, así como en las manifestaciones clínicas de algunas enfermedades secundarias al déficit de alguna enzima relacionada con la síntesis *de novo* de nucleótidos.

Inmunitarias

Las células del tejido linfoide tienen una limitada capacidad para la síntesis *de novo* de nucleótidos; por tanto, su dependencia de las fuentes exógenas es mayor que otras células del organismo. En los primeros meses de vida experimentan un crecimiento rápido, por lo que la demanda de nucleótidos en este sentido puede verse desbordada.

Los primeros estudios realizados en animales pusieron de manifiesto el papel que desempeñan los nucleótidos en la activación de macrófagos y de los linfocitos *natural killer* (NK), aumento en la producción de interleucina 2 (IL-2) e interferón gamma (IFN- γ), y mayor resistencia a las infecciones bacterianas y fúngicas⁴.

En niños se han desarrollado varios estudios en este sentido basados en la comparación de tres grupos de pacientes: alimentados con leche materna (LM), alimentados con fórmula sin nucleótidos (FA) y un tercer grupo alimentado con fórmula adicionada con nucleótidos (FAN).

En 1991 se publicaron los resultados del primer estudio realizado en recién nacidos a término sanos. Este estudio puso de manifiesto un mayor índice de actividad de los linfocitos NK y mayor producción de IL-2 en los niños a los 2 meses de edad que fueron alimentados con fórmula suplementada con nucleótidos frente a los que tomaron una fórmula estándar. Sin embargo, a los 4 meses de edad los resultados no mostra-

TABLA 1. Acciones de los nucleótidos

<i>Digestivas</i>
Estimulan la maduración intestinal
Favorecen la colonización intestinal por bifidobacterias
Retrasan la edad de presentación del primer episodio de gastroenteritis
<i>Inmunológicas</i>
Aumentan la respuesta inmunológica mediada por anticuerpos
Mejoran la maduración y función de las células mononucleares
Elevan los niveles de IgM e IgA en sangre
Disminuyen las complicaciones infecciosas neonatales
<i>Metabólicas</i>
Aumento de la proporción C-HDL/C-LDL
Mayor síntesis de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga
Mejor ganancia ponderal en los recién nacidos con bajo peso

C-HDL: colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad.

ron diferencias significativas. Tampoco hallaron diferencias en el número o intensidad de las infecciones ocurridas en los tres grupos durante el período de estudio⁵.

Pickering et al⁶ compararon la respuesta inmunológica a la administración de vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), difteria, toxoide tetánico y polio oral a los 6, 7 y 12 meses de edad. La muestra incluyó un número significativo de recién nacidos a término en cada uno de los tres grupos de estudio: LM, 124 niños; FA, 125 niños, y FAN, 121 niños. Los niños incluidos en el grupo de LM recibieron al menos durante 2 meses leche materna exclusivamente y a continuación siguieron con LM o fueron alimentados con fórmula adaptada estándar.

Los niños incluidos en el grupo de FAN mostraron a los 7 meses de edad niveles de anticuerpos frente a Hib y difteria mayores que los alimentados con fórmula estándar. A los 12 meses de edad las concentraciones

de anticuerpos frente a Hib también fueron superiores en el grupo alimentado con fórmula suplementada con nucleótidos. No hubo diferencias en cuanto a los parámetros de crecimiento ni en las concentraciones de inmunoglobulinas séricas al comparar estos dos grupos. Con respecto a los niños alimentados con leche materna, mostraron mayor concentración de anticuerpos frente a polio oral a los 6 meses de edad que los niños incluidos en los otros dos grupos.

En recién nacidos pretérmino alimentados con fórmula adaptada para prematuros suplementada con nucleótidos se ha demostrado un incremento a los 3 meses de edad en la producción de inmunoglobulinas A y M⁷. El incremento en los valores de inmunoglobulina A también se ha demostrado en recién nacidos a término que fueron alimentados con fórmula adaptada suplementada con 72 mg/l de nucleótidos⁸. Además, en ellos el riesgo de presentar gastroenteritis entre los 2 y 7 meses de edad fue significativamente inferior que el de los lactantes alimentados con fórmula adaptada estándar.

Hasta la fecha se han publicado dos artículos en los que se utiliza fórmula de soja, suplementada o no con nucleótidos, para valorar la respuesta de anticuerpos a diferentes vacunas⁹ y su influencia o no en las subpoblaciones linfocitarias¹⁰. En el primero de ellos no encontraron diferencias significativas en la concentración de anticuerpos tras la vacunación frente a Hib, polio oral, difteria y tétanos entre los que fueron alimentados con fórmula de soja estándar y los que la recibieron suplementada con nucleótidos. No obstante, los valores de anticuerpos frente a Hib a los 7 y 12 meses fueron superiores en los niños que fueron alimentados con fórmula de soja suplementada con nucleótidos frente a los que tomaron fórmula de soja estándar. Los autores

atribuyen la ausencia de diferencias significativas al hecho de que la fórmula de soja estándar contiene *per se* una concentración de nucleótidos de 300 mg/l. Con esta concentración basal, la adición de 74 mg/l de nucleótidos a la fórmula suplementada podría no haber influido en los resultados.

El segundo trabajo¹⁰, realizado por los mismos autores y con las mismas características de diseño, estudia las posibles diferencias en la inmunidad celular. Los resultados no permitieron establecer diferencias en el número ni en el nivel de maduración de las diferentes subpoblaciones de linfocitos B, T o NK.

Sin embargo, recientemente se ha publicado un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego que valora la maduración del sistema inmunitario celular en recién nacidos alimentados con una fórmula adaptada suplementada con nucleótidos¹¹. Incluye un total de 485 recién nacidos a término que divide en tres grupos uniformes que reciben leche materna, fórmula adaptada estándar y fórmula suplementada con 72 mg/l de ribonucleótidos, respectivamente. Los resultados en el grupo suplementado con nucleótidos pusieron de manifiesto un aumento en la maduración de los linfocitos T y un perfil de subpoblaciones linfocitarias más parecido al que presentaron los lactantes alimentados con leche materna que los obtenidos en los lactantes alimentados con fórmula adaptada estándar.

Lipídicas

Los primeros estudios que valoraron los cambios en el metabolismo lipídico inducidos por la inclusión de nucleótidos en la alimentación de recién nacidos a término y pretérmino fueron publicados por el grupo de Pita et al^{12,13}. Los resultados de estos trabajos demostraron que los lactantes alimentados con fórmula estándar, sin nucleótidos,

tenían mayor concentración de ácido linoleico y menor de ácidos grasos de cadena larga ω -6 en la membrana de hematíes que los alimentados con leche materna o fórmula adaptada suplementada con nucleótidos. Los valores de colesterol total en la membrana de los hematíes también fueron superiores en el grupo alimentado con fórmula estándar. Según los autores, estos cambios podrían influir en la capacidad que tienen los hematíes para deformarse y circular por determinados tejidos.

Sánchez-Pozo et al¹⁴ comprobaron que los valores de lipoproteínas aumentaron en los recién nacidos pretérmino que recibieron fórmula adaptada suplementada con nucleótidos en su alimentación. Este aumento se debió principalmente a un incremento en el contenido de apolipoproteínas. El contenido de colesterol total (CT) de las lipoproteínas no experimentó cambios, pero sí aumentó la relación entre ésteres de colesterol y colesterol no esterificado. Los autores postulan que estos cambios podrían deberse a que los nucleótidos estimulan la maduración intestinal y así favorecen la producción de lipoproteínas de alta densidad y de apolipoproteínas A-I y A-IV. Las primeras son sustrato de la lecitina colesterol aciltransferasa (LCAT), enzima fundamental en el metabolismo de lipoproteínas, fosfolípidos y colesterol, y las segundas son sus activadores.

En un ensayo clínico publicado recientemente por Siahaidou et al¹⁵ se analizaron los valores de triglicéridos, CT, colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), baja densidad (C-LDL) y muy baja densidad (C-VLDL) en recién nacidos pretérmino alimentados con fórmula suplementada con nucleótidos frente a los que recibieron una fórmula estándar. En el primer grupo, con nucleótidos en la fórmula, los niveles de C-HDL fueron más elevados y los de C-LDL inferiores a los hallados en

el segundo grupo. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas. El resto de parámetros analizados no mostraban diferencias entre los dos grupos.

Gastrointestinales

La leche materna ejerce un papel inmunomodulador sobre el intestino del recién nacido a través de su influencia en la microflora intestinal y porque mejora la maduración del tracto digestivo. Estas acciones condicionan una disminución de episodios de gastroenteritis, enterocolitis necrosante y sepsis. Los nucleótidos contenidos en la leche materna parecen ser responsables en parte de estas funciones.

El tracto intestinal del recién nacido es inmaduro y sus células tienen una elevada tasa de crecimiento y recambio. De esta forma, el epitelio intestinal se renueva completamente cada 5 días. En estas circunstancias la demanda de nucleótidos es elevada y puede desbordar la capacidad de síntesis endógena.

En estudios experimentales realizados en animales se ha demostrado una disminución en la capacidad de síntesis proteica del intestino delgado cuando se retiran los nucleótidos de la dieta y, por el contrario, un aumento en la capacidad de reparación del intestino delgado tras presentar gastroenteritis cuando se incluyen los nucleótidos en la dieta^{16,17}. En recién nacidos pretérmino, alimentados con una fórmula que contiene nucleótidos, se produce un aumento en la velocidad de flujo sanguíneo en la arteria mesentérica superior¹⁸. Este hallazgo podría deberse a un mayor índice metabólico en el intestino delgado de estos niños.

Por otra parte, su papel en el desarrollo de una flora intestinal parecida a la que se obtiene en niños alimentados con leche materna se ha valorado en varios estudios desarrollados en recién nacidos. Excepto

en uno de ellos¹⁹, los demás concluyen que la adición de los nucleótidos favorece el desarrollo de bifidobacterias y disminuye la colonización por cepas enteropatógenas²⁰⁻²². Estos cambios en la flora intestinal serían los causantes de la disminución en el número de episodios de diarrea observados en los niños alimentados con una fórmula suplementada con nucleótidos.

En conjunto, la influencia que pueden tener en la aceleración de la maduración intestinal y en el desarrollo de flora intestinal con mayor número de bifidobacterias se traduciría en una disminución del número y gravedad de las infecciones intestinales del lactante.

NORMATIVA

La introducción de nucleótidos en las fórmulas infantiles se realiza en Japón desde 1965, y en Europa fue España el país que comenzó a utilizarlos en 1983. Posteriormente se ha comercializado en otros países: Estados Unidos de América en 1989, países del sudeste asiático en 1990 y por último en Australia desde el 2000⁴.

Algunos autores han alertado sobre la posibilidad de que el uso de nucleótidos no esté libre, en teoría, de posibles efectos secundarios. Así, su metabolización hasta ácido úrico genera radicales hidroxilo que podrían ser tóxicos para el lactante y a concentraciones elevadas la adenina o la degradación por calor de los nucleótidos que contienen pirimidina pueden originar ácido orótico²³. Sin embargo, ninguno de los numerosos estudios publicados realizados en recién nacidos y lactantes ha puesto de manifiesto la presencia de efectos secundarios atribuibles a la adición de nucleótidos. Las recomendaciones del Scientific Committee of Food de la European Commission fueron publicadas en 1991 y en ellas no se hacía mención a la utilización de nucleótidos en las fórmulas infan-

tiles. Posteriormente, en 1996, se revisaron y se reconoció la ausencia de efectos secundarios tras varios años de utilización de nucleótidos en fórmulas infantiles en algunos países. Limita su utilización con este fin a cinco nucleótidos: citidina 5'-monofosfato, 2,5 mg/100 kcal; uridina 5'-monofosfato, 1,75 mg/100 kcal; adenosina 5'-monofosfato, 1,5 mg/100 kcal; guanosina 5'-monofosfato, 0,5 mg/100 kcal, e inosina 5'-monofosfato, 1 mg/100 kcal. En total, la concentración máxima de nucleótidos autorizada es de 5 mg/100 kcal, que equivale a la cantidad de nucleótidos libres existente en la leche materna²⁴. Sin embargo, las últimas recomendaciones publicadas en Estados Unidos elevan la cantidad total a un máximo de 16 mg/100 kcal en fórmulas adaptadas para recién nacidos a término y de 22 mg/100 kcal para las fórmulas de prematuros²³. Estas recomendaciones se basan en el montante total de nucleósidos potencialmente disponibles (TPAN) en la leche humana.

CONCLUSIÓN

A la vista de los resultados obtenidos en los trabajos de experimentación publicados, los nucleótidos influyen de forma positiva en la maduración del sistema inmunológico del recién nacido, aceleran la maduración del sistema digestivo, mejoran el metabolismo lipídico y favorecen la colonización intestinal por bacterias con un perfil más parecido al que presentan los recién nacidos alimentados con leche materna. En el recién nacido a término de peso adecuado estas acciones no influyen de forma significativa en su crecimiento extrauterino. Sin embargo, en el recién nacido a término de bajo peso para la edad gestacional se ha comprobado mayor tasa de crecimiento en los primeros 6 meses de vida si reciben fórmula adaptada suplementada con nucleótidos²⁵.

No hay consenso en la actualidad sobre la concentración a la que pueden adicionarse a las fórmulas infantiles. Aunque es necesario seguir investigando en este campo, parece segura y beneficiosa la adición de nucleótidos a las fórmulas infantiles, sobre todo las destinadas a recién nacidos prematuros y con bajo peso al nacimiento, en los que las necesidades pueden desbordar la capacidad de síntesis endógena.

BIBLIOGRAFÍA

1. Becker MA. Hyperuricemia and Gout. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2001.
2. Leach JL, Baxter JH, Molitor BE, Ramstack MB, Masor ML. Total potentially available nucleosides of human milk stage of lactation. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:1224-30.
3. Thorell L, Sjöberg L, Hernell O. Nucleotides in human milk: sources and metabolism by the newborn infant. *Pediatr Res*. 1996;40:845-52.
4. Yu V YH. Scientific rationale and benefits of nucleotide supplementation of infant formula. *J Pediatr Child Health*. 2002;38:543-9.
5. Carver JD, Pimentel B, Cox WI, Barness LA. Dietary nucleotide effects upon immune function in infants. *Pediatrics*. 1991;88:359-63.
6. Pickering LK, Granoff DM, Erikson JR, Masor ML, Cordle CT, Schaller JP, et al. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics*. 1998;101:241-9.
7. Navarro J, Maldonado J, Narbona E, Ruiz-Bravo A, García Salmerón JL, Molina JA, et al. Influence of dietary nucleotides on plasma immunoglobulin levels and lymphocyte subsets of preterm infants. *Biofactors*. 1999;10: 67-76.
8. Yau KI, Huang CB, Chen W, Chen SJ, Chou YH, Huang FY, et al. Effect of nucleotides on diarrhea and immune responses in healthy term infants in Taiwan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;36:37-43.
9. Ostrom KM, Cordle CT, Schaller JP, Winship TR, Thomas DJ, Jacobs JR, et al. Immune status of infants fed soy-based formulas with or without added nucleotides for 1 year: part 1: vaccine responses, and morbidity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34:137-44.
10. Cordle CT, Winship TR, Schaller JP, Thomas DJ, Buck RH, Ostrom KM, et al. Immune status of infants fed soy-based formulas with or without added nucleotides for 1 year: part 2: immune cell populations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34:145-53.
11. Buck RH, Thomas DL, Winship TR, Cordle CT, Kuchan MJ, Baggs GE, et al. Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 2: Immune cell development. *Pediatr Res*. 2004;56:891-900.
12. De-Lucchi C, Pita ML, Faus MJ, Molina JA, Uauy R, Gil A. Effects of dietary nucleotides on the fatty acid composition of erythrocyte membrane lipids in term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1987;6:568-74.
13. Pita ML, Fernández MR, De-Lucchi C, Medina A, Martínez-Valverde A, Uauy R, et al. Changes in the fatty acids pattern of red blood cell phospholipids induced by type of milk, dietary nucleotide supplementation, and postnatal age in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1988;7:740-7.
14. Sánchez-Pozo A, Morillas J, Molto L, Robles R, Gil A. Dietary nucleotides influence lipoprotein metabolism in newborn infants. *Pediatr Res*. 1994;35:112-6.
15. Siahianidou T, Mandyla H, Papassotitiou I, Anagnostakis D. Serum lipids in preterm infants fed a formula supplemented with nucleotides. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:56-60.
16. Bueno J, Torres M, Almendros A, et al. Effects of dietary nucleotides on small intestinal repair alter diarrhoea. *Gut*. 1994;35:926-33.
17. López-Navarro AT, Ortega MA, Peragon J, Bueno JD, Gil A, Sánchez-Pozo A. Deprivation of dietary nucleotides decreases protein synthesis in the liver and small intestine in rats. *Gastroenterology*. 1996;110:1760-9.
18. Carver JD, Saste M, Sosa R, Zaritt J, Kuchan M, Barness LA. The effects of dietary nucleotides on intestinal blood flow in preterm infants. *Pediatr Res*. 2002;52:425-9.
19. Balmer SE, Hanvery LS, Wharton BA. Diet and faecal flora in the newborn: nucleotides. *Arch Dis Child*. 1994;70:F137-40.
20. Brunser O, Espinoza J, Araya M, Cruchet S, Gil A. Effect of dietary nucleotide supplementa-

- tion on diarrhoeal disease in infants. *Acta Paediatr.* 1994;83:188-91.
21. Gil A, Uauy R. Nucleotides and related compounds in human and bovine milks. En: Jensen RG, editor. *Handbook of milk composition*. New York: Academic Press; 1995. p. 436-64.
 22. Gil A, Corral E, Martínez A, Molina JA. Effects of the addition of nucleotides to an adapted milk formula on the microbial pattern of faeces in at term newborn infants. *J Clin Nutr Gastroenterol.* 1986;1:127-32.
 23. Klein CJ, editor. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr.* 2002;132: S1395-S577.
 24. Scientific Committee for Food. Minutes of the 100th Plenary Session, March 7-8, 1996, in Brussels. Directive 96/4/EC. European Commission of the European Communities, Luxembourg, 1996, 7.
 25. Cosgrove M, Davies DP, Jenkins HR. Nucleotide supplementation and the growth of term small for gestational age infants. *Arch Dis Child.* 1996;74:122-5.