

Nestlé Nutrition Institute Workshop Series | Vol. 86

---

# Proteína en la nutrición neonatal e infantil: actualización reciente

Nestlé  
Nutrition Institute

© 2016, Nestec Ltd., avenue Nestlé 55, CH-1800 Vevey, Switzerland.  
Printed by Arts Graphiques, Favre et Winteregg SA, CH-1026 Denges,  
Switzerland

Todos los derechos reservados. A menos que se obtenga un permiso especial por escrito, ninguna parte de esta publicación puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación ni transmitirse por cualquier medio o forma, electrónica, mecánica, fotocopiado, o de cualquier otro modo.

El contenido de esta publicación fue entregado en calidad de material inédito, excepto en los casos en los cuales se ha dado crédito a la fuente de la que deriva parte del material ilustrativo.

Nestec Ltd. no puede hacerse responsables de errores u omisiones, o de cualquier consecuencia que derive del uso de la información que aquí se presenta.

Nestlé Nutrition Institute Workshop | Vol. 86

---

# **Proteína en la nutrición neonatal e infantil: actualización reciente**

Beijing, May 24–27, 2015

Editores

*Jatinder Bhatia*

*Raanan Shamir*

*Yvan Vandenplas*

**Nestlé**  
**Nutrition Institute**

# Contenido

## iv Prefacio

### 1 **Proteínas, péptidos y aminoácidos: papel en la nutrición infantil**

*Sophie Nutten*

### 4 **Proteínas hidrolizadas en la alergia**

*Silvia Salvatore y Yvan Vandenplas*

### 8 **Fórmula infantil con proteínas parcialmente hidrolizadas en las alteraciones gastrointestinales funcionales**

*Yvan Vandenplas y Silvia Salvatore*

### 10 **Proteínas hidrolizadas en lactantes pretérmino**

*Thibault Senterre*

### 12 **¿Fórmulas hidrolizadas para todos los lactantes?**

*David M. Fleischer, Carina Venter y Yvan Vandenplas*

### 18 **Los beneficios de la lactancia materna**

*Raanan Shamir*

### 22 **Evolución proteica de la leche humana**

*Le Ye Lee, Frédéric Destailats y Sagar K. Thakkar*

### 24 **Programación metabólica: efectos de la nutrición temprana sobre el crecimiento, metabolismo y composición corporal**

*Ferdinand Haschke*

### 27 **Leche humana: proteínas/péptidos bioactivos y propiedades funcionales**

*Bo Lönnerdal*

### 30 **Leche humana para lactantes pretérmino y fortificación**

*Jatinder Bhatia*

### 32 **Necesidades proteicas de los lactantes pretérmino: ¿por qué es tan difícil satisfacerlos?**

*Ekhard E. Ziegler*

**34 Optimización de la ingesta proteica temprana para la salud a largo plazo de los lactantes pretérmino**

*Atul Singhal*

**36 Definición de los requerimientos de proteína de los lactantes pretérmino mediante estudios metabólicos en fetos y lactantes pretérmino**

*Chris H.P. van den Akker y Johannes B. van Goudoever*

**40 Ingesta de aminoácidos en lactantes pretérmino**

*Ilaria Burattini, Maria Paola Bellagamba, Rita D'Ascenzo, Chiara Biagetti y Virgilio Paolo Carnielli*

**41 Lista de oradores**

## Prefacio

En la actualidad, numerosos cambios globales influyen en la salud de las futuras generaciones; muchos de ellos han surgido de los desafíos económicos y de los cambios en las normas sociales y culturales. El tópico más prevalente de discusión es el de las enfermedades no comunicables, incluidas la obesidad, la diabetes y la enfermedad cardiovascular.

Durante los últimos años, los talleres del Nestlé Nutrition Institute (NNI) se han enfocado en varios de los temas principales de la nutrición infantil, pero en nuestro taller más reciente se decidió realizar un abordaje ligeramente distinto y discutir el papel de la nutrición en su sentido no tradicional, es decir, más allá de su papel como proveedor de energía y nutrientes.

En el taller se observaron las actualizaciones recientes sobre “Proteína en la nutrición neonatal e infantil”, y tuvo como sede Beijing, China, un país con numerosas áreas identificadas donde la ciencia y la nutrición, la academia y el sector privado tienen posibilidad de trabajar juntos para ayudar a resolver algunas de las preocupaciones de salud pública, del 24 al 27 de mayo de 2015.

La proteína se eligió como tema central del programa de talleres en su 86a edición debido a su papel vital en el crecimiento y desarrollo, así como a su capacidad para “programar” el crecimiento saludable al influir sobre la metilación de los genes para un desenlace de salud positivo a largo plazo. La comprensión de dicho mecanismo es crítica para apoyar y mejorar la salud de la siguiente generación a corto y largo plazos.

Hemos elegido un panel internacional increíble liderado por tres moderadores: prof. Yvan Vandenplas (Bélgica), prof. Raanan Shamir (Israel) y prof. Jatinder Bhatia (EU), quienes reunieron el programa científico.

La primera sesión con Yvan Vandenplas (jefe del Departamento de Pediatría, Universitair Ziekenhuis Brussel) trató sobre el papel de las proteínas hidrolizadas en la alimentación del lactante y los beneficios basados en evidencia de su uso en bebés en riesgo de alergia que no reciben leche materna y lactantes con alteraciones gastrointestinales funcionales.

La segunda sesión, dirigida por Raanan Shamir (Instituto de Gastroenterología, Nutrición y Enfermedades Hepáticas, Schneider Children’s Medical Center, Israel, y profesor de Pediatría, Sackler Faculty of Medicine), se enfocó en la leche humana y sus alternativas potenciales en la alimentación de lactantes de término sanos. Se manifestó con claridad que no hay una alternativa comparable a la leche humana.

En una situación en la que la lactancia materna ya no sea posible, la calidad y cantidad de la proteína en la fórmula infantil debe ser el factor determinante para la selección del alimento correcto para el lactante.

La tercera sesión con el prof. Jatinder Bhatia (profesor y jefe de la División de Neonatología, Departamento de Pediatría, Georgia Regents University) estuvo dedicada a las necesidades nutricionales y capacidades fisiológicas de los lactantes pretérmino para ingerir cantidades adecuadas de proteína para un crecimiento y desarrollo apropiados. Aún queda una vasta cantidad de trabajo de investigación a realizar en esta área, pero es muy claro que las proteínas en la alimentación de esta categoría de lactantes tienen un papel crítico en el desenlace de salud tanto en etapas tempranas como ulteriores de la vida.

Queremos agradecer a todos los participantes por sus contribuciones a las discusiones formales e informales durante el taller. Pensamos que un evento de esta magnitud ayuda a crear relaciones profesionales adicionales en áreas de interés común que nos permitan moldear juntos el futuro.

Es momento de dejar de enfocarnos puramente en la ciencia y las observaciones para encontrar soluciones prácticas. Eventos como este taller ayudan a sentar las bases del camino para la acción futura.

Por último, nos gustaría felicitar a todos aquellos involucrados en la organización de este taller —tanto a nivel global como regional— y agradecer especialmente al Dr. Lawrence Li y su equipo por su maravillosa hospitalidad y profesionalismo.

*Dr. Natalia Wagemans  
Presidente  
Nestlé Nutrition Institute  
Vevey, Suiza*





# Proteínas, péptidos y aminoácidos: papel en la nutrición infantil

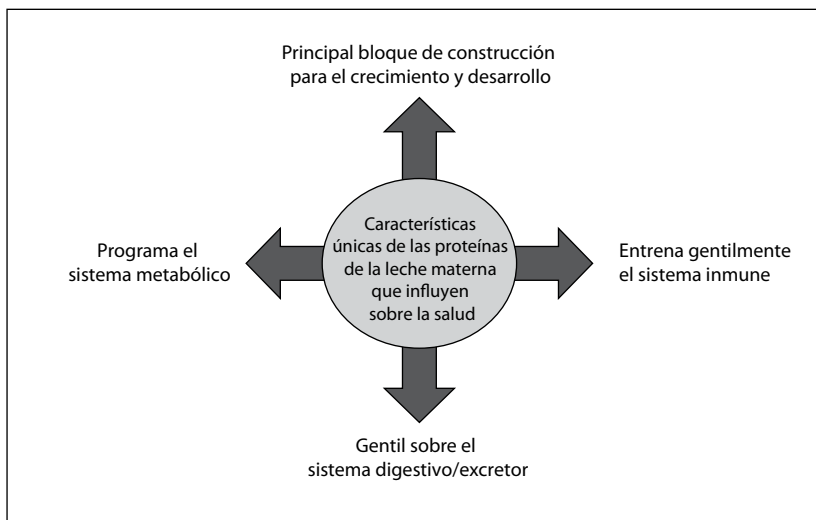
*Sophie Nutten*

Las proteínas son los principales bloques de construcción del cuerpo. Son polímeros compuestos por 30 o más aminoácidos. Veinte aminoácidos diferentes se combinan para formar las proteínas. Algunos de estos aminoácidos son componentes esenciales de la dieta, ya que no se sintetizan por los procesos metabólicos humanos.

Las proteínas están presentes y son vitales para toda célula viva. Son esenciales para el crecimiento y desarrollo saludables y además influyen sobre funciones principales del organismo (Fig. 1). Influyen sobre los parámetros metabólicos (ganancia ponderal y actividad adipogénica), la presencia de bacterias benéficas en el intestino, el riesgo de desarrollar dermatitis atópica, las funciones digestivas y el sistema renal.

El primer año del lactante es un momento crítico en el que ocurre un rápido crecimiento y desarrollo, el cual debe estar respaldado por una tasa elevada de síntesis proteica. Los requerimientos nutricionales del lactante son satisfechos de manera principal por una sola fuente de alimento altamente específica: la leche materna. La composición de la leche materna es el estándar de oro para los requerimientos estimados de proteína total y aminoácidos esenciales durante la infancia.<sup>1</sup> Tanto el contenido proteico como las concentraciones de proteínas individuales en la leche humana cambian a lo largo del primer año de lactancia para satisfacer las necesidades del lactante. Las proteínas lácteas también son fuente de péptidos con actividad biológica, liberados por la digestión gastrointestinal, con un impacto positivo sobre las funciones corporales y, por ende, sobre la salud.<sup>2</sup>

Se han diseñado fórmulas infantiles para lactantes que no pueden recibir leche materna. Dichas fórmulas deben ser similares a la leche materna en su composición pero además en sus resultados funcionales, para asegurar el crecimiento adecuado, el desarrollo óptimo, la maduración de sistema inmune y la programación del sistema metabólico, entre otros.<sup>3</sup> La evolución de éstas se ha dado a lo largo de décadas junto con el conocimiento científico. Las fuentes de proteína y sus procesos se han optimizado para brindar perfiles de aminoácidos muy similares a los encontrados en la leche materna. En fecha más reciente, los datos clínicos demostraron que un me-



**Fig. 1.** La cantidad y calidad de las proteínas en la leche materna humana influye sobre todos los aspectos del crecimiento, así como sobre la salud a corto y largo plazos.

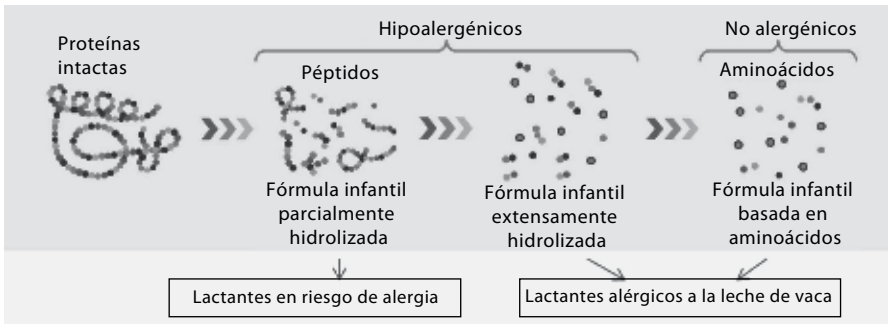
nor contenido de proteína en la fórmula infantil tiene un impacto preventivo a largo plazo sobre el índice de masa corporal y el riesgo de obesidad.<sup>4</sup>

Además de garantizar el crecimiento y desarrollo saludables de los lactantes alimentados con biberón, también se han diseñado fórmulas infantiles específicas para necesidades específicas, al modificar su componente proteico.

Como ejemplo, se han diseñado tres tipos diferentes de fórmulas infantiles para el manejo de la alergia a la leche de vaca (que afecta a casi 5% de los lactantes): las fórmulas infantiles parcialmente hidrolizadas, extensamente hidrolizadas y basadas en aminoácidos (Fig. 2). La alergia se desencadena por los componentes proteicos; una manera de disminuir la alergenicidad de las proteínas es modificar su conformación y/o estructura responsable de la alergia, al segregar las proteínas en péptidos que ya no son capaces de desencadenar una reacción alérgica.

Se ha probado por clínica que algunas fórmulas infantiles basadas en suero de leche parcialmente hidrolizado previenen la dermatitis atópica en lactantes,<sup>5</sup> y una declaración hecha por la FDA ha permitido su uso en lactantes en riesgo de alergia. El proceso específico que dio paso a las fórmulas infantiles parcialmente hidrolizadas propicia la reducción de la alergenicidad de las proteínas de la leche y genera péptidos inmunomoduladores específicos que promueven efectos benéficos.

Las fórmulas infantiles extensamente hidrolizadas se fabrican a partir de un proceso diferente de producción que da como resultado péptidos pequeños,



**Fig. 2.** Fórmula infantil diseñada para el manejo de las alergias (modificación de la conformación y estructura proteicas).

que han perdido la mayoría de sus propiedades alergénicas. Tales fórmulas se han diseñado para aplicaciones terapéuticas, ofreciendo una solución para reducir los síntomas en lactantes alérgicos a las proteínas de la leche de vaca.

Por último, en caso de reacciones alérgicas graves a las proteínas de la leche de vaca, sólo las fórmulas infantiles basadas en aminoácidos son capaces de disminuir los síntomas debido a que carecen por completo de alérgenos.

En conclusión, las proteínas contenidas en la leche materna o las fórmulas infantiles son componentes esenciales de la dieta del lactante, por lo que la calidad, cantidad y conformación específicas de estas proteínas son fundamentales para mantener el crecimiento y desarrollo seguros de los lactantes.

## Referencias

- 1 Dupont C: Protein requirements during the first year of life. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(suppl):1544S–1549S.
- 2 Lönnerdal B: Infant formula and infant nutrition: bioactive proteins of human milk and implications for composition of infant formulas. *Am J Clin Nutr.* 2014;99:712S–717S.
- 3 Nagpal R, Behare P, Rana R, et al: Bioactive peptides derived from milk protein and their health beneficial potential: an update. *Food Funct.* 2011;2:18–27.
- 4 Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al: Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;99:1041–1051.
- 5 Szajewska H, Horvath A: Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:423–437.

# Proteínas hidrolizadas en la alergia

Silvia Salvatore y Yvan Vandenplas

Las proteínas hidrolizadas se utilizan alrededor del mundo en el manejo terapéutico de lactantes con manifestaciones alérgicas y se han propuesto como medida dietética para prevenir la alergia en lactantes en riesgo.

La alergia a la leche de vaca (CMA) es la alergia alimenticia más frecuente en la infancia temprana y afecta a cerca de 0.5 a 6% de los lactantes, pero la enfermedad varía según la selección de pacientes, el tipo de alimentación (leche materna o biberón) y los criterios para el diagnóstico (basado en síntomas o probado con reto).<sup>1</sup> La leche de vaca (CM) presenta dos fracciones diferentes de proteínas: caseína y suero, las cuales tienen propiedades alergénicas. Los epítopes inmunorreactivos y los fragmentos peptídicos tanto de la  $\beta$ -lactoglobulina como de la caseína están bien caracterizados.<sup>2</sup> La alergenicidad de la leche se reduce por varios procesos, pero principalmente por hidrólisis. Las fórmulas hidrolizadas (HF) difieren según los métodos de hidrólisis (como la hidrólisis enzimática, el ultracalentamiento, la ultrafiltración, la presión y la glucación), el momento de la hidrólisis, el grado de la misma (es decir, las moléculas proteicas intactas se degradan en péptidos de varios pesos moleculares), la fuente de proteína (caseína, suero, arroz o soya) y otros componentes no proteicos. Con base en todas las características mencionadas, los resultados *in vitro* y los efectos clínicos de una fórmula no pueden transferirse a otra; asimismo, las fórmulas comerciales antiguas y nuevas, incluso del mismo fabricante, no siempre son comparables. No hay un acuerdo general sobre estándares únicos para definir de modo específico las fórmulas parcialmente (pHF) o extensamente hidrolizadas (eHF), pero la distinción se realiza en general por el peso molecular y el porcentaje de los fragmentos peptídicos. Una pHF contiene péptidos con un peso molecular usual  $< 6$  kDa, y varía de 3 a 10 kDa, con ciertas pHF comerciales que contienen 18% de péptidos  $> 6$  kDa; es habitual que una eHF tenga  $> 90\%$  de péptidos  $< 3$  kDa, con 1 a 5% de péptidos  $> 3.5$  kDa.<sup>3</sup> En contraste, el peso molecular de la proteína de la CM entera varía de 14 kDa ( $\alpha$ -lactalbúmina) a 24 kDa (caseína) hasta 67 kDa (albúmina sérica bovina).<sup>2</sup> El peso de los péptidos tiene relevancia inmunitaria y clínica debido a que a mayor tamaño del péptido, más alergénico tiene posibilidad de ser. Los péptidos  $> 6$  kDa, y predominantemente aquellos

>10 kDa, actúan con frecuencia como alérgenos,<sup>4</sup> pero aquellos en el intervalo entre 0.97 y 1.4 kDa son capaces de unirse a IgE *in vitro*, los > 1.4 kDa pueden producir reactividad cutánea y aquellos > 3 kDa llegan a causar una reacción tipo I en pacientes sensibilizados.<sup>5</sup> Las pHF se han desarrollado con el objetivo de minimizar la cantidad de epítopes sensibilizadores dentro de las proteínas de la CM, mientras que al mismo tiempo retienen péptidos con tamaño e inmunogenicidad suficientes para lograr estimular la inducción de tolerancia oral. Dos metaanálisis diferentes<sup>6,7</sup> demostraron que una pHF específica basada en suero de leche ofrece una opción válida para la prevención primaria de alergia, en particular de dermatitis atópica, en lactantes de alto riesgo que no reciben lactancia materna exclusiva. En un metaanálisis, reduce a la mitad la incidencia de dermatitis atópica [11 estudios; estimación de riesgo relativo (RR) resumido 0.56, IC 95% 0.4-0.77] hasta los 3 años de vida en comparación con una fórmula CM estándar.<sup>6</sup> En el otro metaanálisis que involucró a 3 284 participantes (1 027 en pHF y 2 257 en el grupo control), se encontró una reducción de 52% de todas las enfermedades alérgicas [cinco estudios de asignación aleatoria controlados (RCT); RR 0.48, IC 95% 0.23-1.00] a los 3 y 6 meses de edad, 38% a los 12 meses (4 RCT; RR 0.62, IC 95% 0.45-0.85; número necesario para tratar 12) y 58% a los 30 a 36 meses (1 RCT; RR 0.42, IC 95% 0.19-0.90) en comparación con la fórmula estándar.<sup>7</sup> Para la dermatitis atópica o el eccema atópico (8 RCT), mediante un modelo de efecto aleatorio, el uso de pHF comparado con la fórmula estándar mostró una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de eccema al primer año (4 RCT; RR 0.68, IC 95% 0.48-0.98; I<sup>2</sup> ¼0%), pero no a los 4 a 6 meses (5 RCT), 2 años (3 RCT) o 30 a 36 meses (2 RCT).<sup>7</sup>

En el estudio de intervención (GINI) más grande (hasta ahora), de diseño doble ciego y asignación aleatoria, que investigó de manera prospectiva el efecto preventivo de alergias de tres HF diferentes en comparación con una fórmula estándar (CM) en una cohorte de 2 252 lactantes con por lo menos un familiar de primer grado alérgico, se notó una reducción significativa del eccema en todos los puntos del estudio (1, 3, 6 y 10 años) cuando se utilizó pHF [razón de probabilidades (OR) 0.56; IC 95%, 0.32-0.99] o eHF basada en caseína (OR 0.42, IC 95%, 0.22-0.79) pero no en la eHF basada en suero de leche ni la fórmula de CM estándar.<sup>8</sup> Se requieren más estudios para determinar el efecto nutricional y el beneficio real de las pHF en la prevención de CMA en lactantes tanto de alto como de bajo riesgo.

Debido a que las pHF contienen péptidos grandes de CM que pueden causar reacciones graves en pacientes con CMA, las pHF no se recomiendan para el tratamiento de la CMA,<sup>1, 9</sup> y las eHF basadas en proteína de CM son la opción preferida en lactantes con CMA que no reciben lactancia materna.<sup>1,9-11</sup> Las eHF se han hidrolizado extensamente para destruir los

epítopes alérgicos. Sin embargo, el perfil de peso molecular sólo permite diferenciar las características proteicas de las fórmulas, mas no determina con claridad las propiedades alérgicas de éstas y la respuesta clínica debe evaluarse *in vivo*. Aunque en menor grado que en pHF, la alérgenicidad residual está presente incluso en eHF mientras que sólo las fórmulas analérgicas son las elementales basadas en aminoácidos libres que no pueden determinar una estimulación inmune.<sup>1,9</sup> Las fórmulas basadas en aminoácidos (AAF) se recomiendan en lactantes que rechazan o no toleran las eHF o en los casos más graves de CMA.<sup>1,9,11</sup> En comparación con las eHF, las AAF tienen, en la mayoría de los países, costos más altos, distinto sabor y es posible que diferentes efectos nutricionales a largo plazo.<sup>9,10</sup>

Se cuenta con evidencia limitada de que la adición de probióticos (p. ej., *Lactobacillus rhamnosus* GG o *Bifidobacterium breve*) a una eHF ofrece beneficio adicional.<sup>12,13</sup> En un estudio prospectivo reciente en 38 lactantes con CMA (confirmada por reto alimenticio) alimentados durante 6 meses con una nueva eHF basada en proteína de arroz (con más de 95% de péptidos de arroz < 3 kDa) sin lactosa pero enriquecida con pectina, lisina y triptófano, la tolerancia clínica y el crecimiento normal se notaron en todos los pacientes.<sup>14</sup>

El mantenimiento de una dieta balanceada disminuida no es fácil, en especial en casos más graves de CMA, pero es obligatorio para cada niño. La elección de la eHF debe basarse en evidencia científica de eficacia, tolerancia y adecuación nutricional.<sup>10</sup>

## Referencias

- 1 Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al: Diagnostic approach and management of cow's milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:221–229.
- 2 Tsaouri S, Douros K, Priftis KN: Cow's milk allergenicity. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2014;14:16–26.
- 3 Vandenplas Y, Bathia J, Shamir R, et al: Hydrolyzed formulas for allergy prevention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:549–552.
- 4 Aas K: What makes an allergen an allergen? *Allergy.* 1978;33:3–14.
- 5 Terracciano L, Isoardi P, Arrigoni S, et al: Use of hydrolysates in the treatment of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89(suppl 1):86–90.
- 6 Alexander DD, Cabana MD: Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:422–430.
- 7 Szajewska H, Horvath A: Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:423–437.

- 8 von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, et al: Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1565–1573.
- 9 Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al: EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014;69:590–601.
- 10 Agostoni C, Terracciano L, Varin E, Fiocchi A: The nutritional value of proteinhydrolyzed formulae. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56:65–69.
- 11 Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, et al: Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA): a summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:1119–1128.
- 12 Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, et al: Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr.* 2013;163:771.e1–777.e1.
- 13 Vandenplas Y, Steenhout P, Planoudis Y, et al: Treating cow's milk protein allergy: a double-blind randomized trial comparing two extensively hydrolysed formulas with probiotics. *Acta Paediatr.* 2013;102:990–998.
- 14 Vandenplas Y, De Greef E, Hauser B; Paradise Study Group: Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy. *Eur J Pediatr.* 2014;173:1209–1216.

# **Fórmula infantil con proteínas parcialmente hidrolizadas en las alteraciones gastrointestinales funcionales**

*Yvan Vandenplas y Silvia Salvatore*

Las fórmulas de proteína parcialmente hidrolizada (pHF) se utilizan cada vez más en la prevención de enfermedades atópicas y en el manejo de lactantes con manifestaciones gastrointestinales (GI) funcionales. En la actualidad, las pHF tienen mayor probabilidad de utilizarse por primíparas y aquellas que dan lactancia materna por más tiempo, así como en lactantes con antecedentes familiares de alergia. En una revisión Cochrane, no se informaron eventos adversos serios relacionados con las pHF. Se mencionaron eventos adversos en tres estudios, pero ninguno se atribuyó a la pHF. Existe una preocupación teórica de que tanto la absorción como el metabolismo de la pHF son más rápidos que en el caso de las fórmulas con proteína intacta. Se desconoce si esto tiene algún impacto sobre el resultado en la salud. Los datos sobre seguridad a largo plazo son inexistentes.

Un estudio prospectivo de asignación aleatoria cruzado que incluyó a 115 lactantes con regurgitación demostró una disminución significativa de la cantidad media y volumen de regurgitaciones con dos fórmulas espesas, con mejores resultados estadísticos para las pHF. No se informaron diferencias en la frecuencia ni consistencia de las heces entre los grupos.

Los datos sugieren que las pHF ayudan a reducir los cólicos infantiles. Sin embargo, es frecuente que los cambios dietéticos incluyan una reducción de la lactosa y la suplementación con oligosacáridos prebióticos y lípidos estructurados con una mayor proporción de sn-2- $\beta$ -palmitato, lo que disminuye la formación de jabones de calcio. No se han llevado a cabo estudios clínicos de asignación aleatoria que demuestren la eficacia de la proteína parcialmente hidrolizada como cambio único en la fórmula para cólico infantil. La experiencia ha demostrado que las pHF suelen ser una opción útil cuando la alergia a la proteína de la CM no es una causa potencial del cólico. De hecho, se han publicado varios estudios controlados de asignación aleatoria que demuestran la eficacia de las pHF. Sin embargo, el papel de la lactosa (disminuida) puede cuestionarse, ya que la fórmula de soya no se ha relacionado



con una disminución del cólico infantil. Se cuenta con datos insuficientes para recomendar las pHF como intervención dietética única en lactantes con cólico, ya que la mayoría de los estudios incluyeron otros cambios dietéticos.

El estreñimiento es más frecuente en las fórmulas con predominio de caseína, en comparación con las de suero de leche. Las pHF producen heces más frecuentes y blandas en lactantes sin estreñimiento. Se observaron más evacuaciones en los bebés con lactancia materna (LM) y aquellos alimentados con eHF vs. aquellos que recibieron fórmulas estándar o basadas en la soya. Los lactantes que recibieron leche materna o una eHF tuvieron el doble de heces que los demás grupos con fórmula. El tiempo de tránsito GI fue más breve en lactantes pretérmino alimentados con pHF que en quienes recibieron la fórmula estándar. Las pHF tuvieron un tiempo de tránsito GI marcadamente más breve (9.8 h) que la fórmula infantil estándar (19 h). Las pHF, fortificadas con pre y/o probióticos, con gran cantidad de sn-2 palmitato en la mezcla grasa o sin aceite de palma como fuente principal de grasa en la mezcla de aceites, se han evaluado en fecha reciente y parecen ofrecer una buena alternativa para manejar el estreñimiento funcional en la infancia. No se cuenta con estudios que valoren la eficacia de las pHF como intervención única en lactantes estreñidos.

En lactantes con problemas GI menores como cólico infantil, regurgitación y/o estreñimiento alimentados durante 14 días con una fórmula que contenía una mezcla de oligosacáridos, proteína de suero parcialmente hidrolizada y concentraciones bajas de lactosa y ácido palmítico en la posición  $\beta$ , se informó una reducción de la frecuencia de los cólicos y la regurgitación en 79 y 70% de los lactantes, respectivamente, mientras se notó un incremento de la defecación. Al probar la misma fórmula en 267 lactantes con cólico infantil, los autores demostraron una disminución estadísticamente significativa de los episodios de cólico después de 1 y 2 semanas en comparación con la fórmula estándar y la simeticona.

En conclusión, con base en las publicaciones disponibles limitadas, las pHF tienden a presentar cierto efecto benéfico sobre las manifestaciones GI funcionales como la regurgitación y el estreñimiento, aunque la evidencia es insuficiente para formular una recomendación.

### **Lecturas recomendadas**

- Vandenplas Y, Cruchet S, Faure C, et al: When should we use partially hydrolysed formulae for frequent gastro-intestinal symptoms and allergy prevention? *Acta Paediatr.* 2014;103:689–695.
- Vandenplas Y, Alarcon P, Alliet P, et al: Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. *Acta Paediatr.* 2015;104:449–457.
- Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, et al: A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatr.* 2015;104:334–349.

# Proteínas hidrolizadas en lactantes pretérmino

*Thibault Senterre*

La prematuridad (prematurez) ocurre durante un periodo crítico del desarrollo con la tasa más rápida de crecimiento en la vida. La adecuación del soporte nutricional, en particular la ingesta de proteína, tiene un papel importante en muchos resultados a corto y largo plazos. Las proteínas son la fuerza principal que promueve el crecimiento y representan los componentes funcionales y estructurales principales del cuerpo humano. Sus propiedades y funciones dependen de la estructura de sus cadenas polipeptídicas de aminoácidos (AA). Las proteínas corporales se degradan y sintetizan constantemente hacia y desde AA, y el recambio proteico es muy alto en lactantes pretérmino en comparación con los lactantes de mayor edad, niños y adultos. Esto implica que el depósito de AA del organismo está en equilibrio constante con las inestabilidades potenciales y efectos adversos de sus concentraciones insuficientes o excesivas de AA.

La nutrición enteral posnatal es esencial para reforzar la maduración gastrointestinal y el desarrollo posnatal, pero los problemas de alimentación son muy frecuentes en los lactantes pretérmino. Es común que estos lactantes presenten intolerancia alimenticia posnatal y en ocasiones desarrollen enfermedades gastrointestinales graves, como enterocolitis necrosante. La leche materna se considera la fuente preferida de nutrientes para lactantes pretérmino, pero no siempre está disponible. Así, la industria ha desarrollado fórmulas diseñadas especialmente para lactantes pretérmino (PTE, fórmulas infantiles pretérmino).

La mayoría de las fórmulas infantiles se desarrollan a partir de leche de vaca después de varias adaptaciones para satisfacer los requerimientos del lactante. Casi todas ellas contienen proteínas intactas de la leche de vaca. Se han desarrollado fórmulas de proteína extensa y parcialmente hidrolizadas (HPF) para tratar la alergia a la proteína de la leche de vaca o para prevenir la sensibilización alérgica. Estas fórmulas también se han propuesto y utilizado para manejar varios problemas digestivos y conductuales en lactantes. Así que, por diferentes razones, las HPF para lactantes de término también se han utilizado en lactantes pretérmino, y la industria de igual forma ha desarrollado PTF específicas con proteínas hidrolizadas (HP).

Se han publicado pocos estudios que evalúan el uso de HP en lactantes pretérmino. La mayoría de ellos incluyeron una variedad de fuentes de proteína, grados de hidrólisis proteica y contenidos de nutrientes. Estos estudios demostraron que la fuente proteica tiene un papel importante en la adecuación nutricional y que en las PTF deben utilizarse fuentes apropiadas. El uso y eficiencia de la proteína suele ser menor para las HP. Cuando la ingesta proteica es similar, en general se observa una menor ganancia ponderal con PTF y es usual que se requiera un aumento de 10% del contenido proteico para compensar este decremento de la utilización proteica. La absorción de minerales a veces también se reduce, y no se cuenta con datos para elementos traza y vitaminas.

También se ha propuesto el uso de HPF en lactantes pretérmino para mejorar su tolerancia alimenticia. La mayoría de las HPF se relaciona con tiempo de tránsito gastrointestinal acelerado y heces más blandas, pero sin beneficio claro sobre la tolerancia alimenticia. Los lactantes pretérmino parecen estar en riesgo similar de enfermedades alérgicas que los lactantes de término, pero el efecto preventivo de las HPF no se ha explorado lo suficiente, en especial en lactantes pretérmino.

En conclusión, la cantidad y calidad de la ingesta proteica tiene un papel relevante en los lactantes pretérmino. La mayoría de las HPF modernas diseñadas para lactantes pretérmino son bien toleradas y se ha adaptado el contenido de nutrientes para mejorar su absorción y retención. Sin embargo, sus beneficios y seguridad no se han demostrado y se requieren más estudios de alta calidad.

# ¿Fórmulas hidrolizadas para todos los lactantes?

*David M. Fleischer, Carina Venter y Yvan Vandenplas*

Las fórmulas hidrolizadas (HF) actualmente se emplean en lactantes que no pueden alimentarse de manera exclusiva con leche materna y en aquellos con alergia documentada a la leche de vaca (CM), así como para la prevención primaria de la enfermedad alérgica. El uso cada vez mayor de las HF alrededor del mundo (Cuadro 1) hace surgir la pregunta de si es factible recomendarlas como la opción óptima para todos los lactantes de término con riesgo estándar que no reciben lactancia materna exclusiva.

Desde el punto de vista regulatorio, todas las HF de modo extenso (eHF) en EU y Canadá cuentan con aprobación para utilizarse sólo bajo supervisión médica, por lo que no están aprobadas ni comercializadas para su empleo rutinario en lactantes saludables. Sólo una de las HF de modo parcial (pHF) que contiene 100% suero de leche parcialmente hidrolizado con tripsina está aprobada y comercializada como una fórmula infantil de uso rutinario para lactantes de término saludables. En Europa, las eHF se encuentran en la categoría de los alimentos para propósitos médicos especiales, lo que también significa que su uso requiere estar bajo supervisión médica, pero las pHF en Europa se han comercializado para uso rutinario desde hace varios años. Sin embargo, la directriz más reciente de la European Food Safety Authority estipula que sólo las pHF que contienen 100% suero de leche y utilizan un proceso específico de hidrólisis son adecuadas para usarse como fórmulas rutinarias para lactantes de término saludables.

Los datos referentes a la idoneidad nutricional de las HF modernas son escasos y carecen de seguimiento a largo plazo que sugiera que el crecimiento en lactantes alimentados con HF *vs.* una fórmula con proteína intacta (IPF) es diferente. Existe una preocupación teórica en cuanto a si la proteína parcialmente hidrolizada se absorbe y metaboliza más rápido que la proteína intacta; se desconoce si esto tiene un impacto sobre los desenlaces de salud de los lactantes, pero los datos disponibles de las eHF son confortantes.

Mientras que la leche humana es la fuente óptima de nutrición por múltiples razones, una revisión sistemática de 2006 determinó que no hay

**Cuadro 1.** pHF y eHF selectas disponibles para lactantes alrededor del mundo (2015)

País	Nestlé			Abbott			Mead Johnson		
	pHF	eHF	eHF	pHF	eHF	pHF	eHF	pHF	eHF
EU	pHF-W: Gerber® Good Start® Gentle/ Soothe/Gentle for Supplementing	eHF-W: Gerber® Extensive HA™	eHF-C: Similac Expert Care® Alimentum®	pHF-WC: Similac® Total Comfort™	eHF-C: Similac Expert Care® Alimentum®	pHF-WC: Enfamil® Gentlease™/ Reguline™	eHF-C: Pregestimil® Nutramigen®		eHF Nutramigen®
Canadá	Good Start						Nutramigen		Nutramigen
China	NAN HA	Althéra/Alfaré		Similac Total Comfort		Enfamil Qingshu	Nutramigen		Nutramigen
México	Nan HA 1/ NAN HA 2	Althéra/Alfaré			Alimentum	Enfamil HA	Pregestimil/ Enfamil Nutramigen		
Italia	NIDINA HA	Althéra/Alfaré		N/A		N/A (discontinuada)	Nutramigen/ Pregestimil		
Francia	GUIGOZ HA	Althéra/Alfaré		N/A		N/A (discontinuada)	Nutramigen		Nutramigen
Alemania	BEBA HA	Althéra/Alfaré		N/A			Nutramigen		Nutramigen
Países nórdicos	NAN HA	Althéra/Alfaré					Nutramigen/ Pregestimil		
Polonia	NAN HA					Enfamil HA Digest			
España	NAN HA	Althéra/Alfaré					Nutramigen/ Pregestimil		
Suiza	BEBA HA	Althéra/Alfaré		N/A					
Rusia	NAN HA	Alfare/Alfare Allergy -nombre comercial para Althéra		Similac HA			Nutramigen		

**Cuadro 2.** ¿ Deben considerarse las HF para uso rutinario en lactantes de término saludables que no pueden recibir leche materna?

Punto de debate	Ventajas	Desventajas
Estado regulatorio	Para las agencias reguladoras de EU, Canadá y Europa, la pHF-W satisface los requerimientos para su uso rutinario Otras HF no	Los datos de varias HF están desactualizados, y los métodos de hidrólisis han cambiado, resultando en diferentes composiciones de HF; por ello, se carece de datos sobre las HF actuales como categoría
Alergenicidad	Europa: Las pHF y eHF se consideran "hipoalergénicas" Norteamérica: pHF-W puede proclamarse con reducción del riesgo de alergias	Europa y Norteamérica: Las eHF no son para uso rutinario incluso aunque se demuestre su eficacia para la reducción del riesgo de alergias o el manejo de la alergia a CM Siempre para uso bajo supervisión médica
Metabolismo	Se desconocen las consecuencias metabólicas de diferentes formaciones peptídicas en HF por la hidrólisis industrial, pero con base en los datos publicados, hay evidencia insuficiente para considerar las HF con potencial deletéreo para los lactantes de término	Se forman nuevos péptidos con funciones desconocidas durante la hidrólisis industrial, y los péptidos formados en condiciones normales por la digestión de las proteínas de la leche pueden estar ausentes, lo cual conlleva la posibilidad de la producción de diferentes péptidos bioactivos con efectos diversos
Absorción	Se ha demostrado un crecimiento adecuado a corto plazo para todas o la mayoría de las HF actuales Las HF seleccionadas cuentan con estudios de crecimiento bien documentados y seguimiento de salud hasta por 10 años Las agencias reguladoras no han identificado aspectos de seguridad adversos	Los datos a largo plazo son insuficientes respecto a la absorción, los metabolitos sanguíneos y las respuestas hormonales de varias HF vs. la lactancia materna En lactantes pretérmino, las tasas de ganancia ponderal fueron menores con las HF más antiguas

**Cuadro 2.** (continuación)

Punto de debate	Ventajas	Desventajas
Vaciamiento gástrico	<p>En lactantes de término, algunas HF inducen un vaciamiento gástrico más cercano al de la leche materna que las IPF</p> <p>En lactantes pretérmino, el menor tiempo de tránsito promovió la tolerancia alimenticia</p>	<p>Con base en varios estudios pequeños, se considera probable que algunas HF provoquen un vaciamiento gástrico más rápido, lo cual puede afectar de modo negativo la digestión gástrica</p>
Maduración intestinal	<p>Hay datos insuficientes para concluir que las HF retrasan la maduración intestinal en comparación con las IPF</p>	<p>Los datos son insuficientes para concluir que las HF aceleran la maduración intestinal en comparación con las IPF</p>
Prevención de alergias	<p>Si la lactancia materna es insuficiente o no es posible durante los primeros 4-6 meses de vida, se ha demostrado que el uso de ciertas HF reduce la probabilidad de desarrollar AD en lactantes de alto riesgo</p>	<p>Aunque algunos estudios no han demostrado un efecto benéfico del uso de ciertas HF para la prevención de alergias, una revisión sistemática y metaanálisis generalmente apoyan su uso</p>
Costo-efectividad	<p>Hay suficientes datos para sugerir que la pHF-W administrada a lactantes con alto riesgo de AD alimentados con fórmula es costo-efectiva para la prevención de AD en varios países</p>	<p>No se han realizado estudios para la mayoría de las HF</p> <p>El costo de las fórmulas varía en gran medida entre países, lo que dificulta la incorporación de éstas al proceso de toma de decisiones global</p>

estudios a largo plazo comparables respecto al uso prolongado de HF vs. la lactancia materna.<sup>1</sup> No obstante, hay estudios que han examinado el uso de varias fórmulas como fuente principal o suplementaria para reducir el riesgo de enfermedad atópica. Los metaanálisis sobre el consumo de fórmula y el riesgo de dermatitis atópica (AD) han encontrado que los lactantes alimentados con pHF en comparación con IPF tuvieron menor riesgo de AD,<sup>2,3</sup> pero hubo limitaciones significativas para estos estudios, lo que hace complicado emitir conclusiones sobre el uso general de las HF. Algunas de las evidencias más fuertes para el uso de HF en la prevención de alergias provienen del estudio German Infant Nutritional Interventional (GINI), en el que se dio seguimiento a 945 neonatos de alto riesgo mediante un diseño de asignación aleatoria para investigar los efectos de la lactancia materna suplementada con una de cuatro fórmulas, CM, pHF basada en suero de leche (pHF-W), eHF basada en suero de leche (eHFW) o eHF basada en caseína (eHF-C), durante los primeros 4 meses de vida.<sup>4</sup> La alimentación con pHF-W o eHF-C tuvo un efecto preventivo sobre la incidencia acumulada de AD en niños de alto riesgo que duró hasta los 10 años, el punto actual de los datos publicados; sin embargo, debe notarse que el efecto preventivo primario sobre AD al usar pHF-W o eHF-C se observó en los primeros 2 años de vida, sin cambios significativos sobre el efecto en los 8 años restantes. Son necesarios estudios adicionales en lactantes de alto riesgo para confirmar estos hallazgos.

Deben considerarse los costos en la toma de decisiones respecto a la elección de la fórmula, pero la comparación global de esto es difícil debido a las grandes diferencias de costo en diferentes países. Los datos sugieren que las pHF administradas a lactantes que no reciben leche materna exclusiva representan una intervención costo-efectiva para la prevención de enfermedades atópicas, como la AD,<sup>5</sup> aunque ha surgido la duda respecto a que el impacto de la prevención de alergias en estudios que utilizan HF se limita a la prevención de AD, lo cual implica que no es posible generalizar estos efectos preventivos a otras enfermedades alérgicas en la marcha atópica, como el asma y la rinitis alérgica.

A pesar de las cuestiones planteadas aquí (Cuadro 2), el deseo de brindar recomendaciones concretas sobre el uso extendido de las HF requiere una valoración cuidadosa para no exagerar los beneficios señalados. Es necesario contar con estudios a largo plazo para investigar la factibilidad de las HF como opción alimenticia rutinaria para lactantes sanos con riesgo estándar. Debido a la escasez de datos para pHF o eHF, el uso rutinario de HF para todos los lactantes como una opción equivalente de la lactancia materna o IPH no puede respaldarse en este momento con base en la evidencia científica disponible.



## Referencias

- 1 Osborn DA, Sinn J: Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4: CD003664.
- 2 Alexander DD, Cabana MD: Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:422–430.
- 3 Szajewska H, Horvath A: Meta-analysis of the evidence for a partially hydrolyzed 100% whey formula for the prevention of allergic diseases. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:423–437.
- 4 von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Kramer U, et al: Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1565–1573.
- 5 Spieldenner J, Belli D, Dupont C, et al: Partially hydrolysed 100% whey-based infant formula and the prevention of atopic dermatitis: comparative pharmacoeconomic analyses. *Ann Nutr Metab* 2011;59(suppl 1):44–52.

# Los beneficios de la lactancia materna

*Raanan Shamir*

La leche humana se considera el estándar de oro para la alimentación infantil.<sup>1,2</sup> Las ventajas de la lactancia materna (LM) para los lactantes se resumen en el Cuadro 1. La multitud de estudios y evidencia acumulada de los beneficios de la LM se basan en gran medida en estudios observacionales, y sólo un estudio prospectivo, el PROBIT (Promotion of Breastfeeding Intervention Trial), se llevó a cabo utilizando un diseño de asignación aleatoria por racimos a fin de comparar poblaciones donde se lleva a cabo la promoción de la LM. En esta revisión se explica de manera breve el conocimiento actual sobre algunos de los efectos de la LM sobre los desenlaces de salud de los lactantes de término alimentados al seno materno.

## **Infecciones**

La lactancia materna redujo el riesgo de gastroenteritis 64% y de otitis media en 23%.<sup>2</sup> En una revisión Cochrane reciente, con base en el PROBIT, que comparó la LM exclusiva durante 6 a 7 vs. 3 a 4 meses, hubo una razón de riesgo de 0.67 para tener un episodio de gastroenteritis aguda a los 12 meses de edad.<sup>3</sup> Además, hubo un riesgo reducido de hospitalización debida a enfermedad respiratoria (razón de riesgo 0.75).

## **Desenlace del neurodesarrollo**

Numerosas publicaciones (en general basadas en estudios observacionales) demuestran un mejor neurodesarrollo de los lactantes que recibieron LM en comparación con los alimentados con fórmula.<sup>1,2,4</sup>

En el único estudio prospectivo de asignación aleatoria (PROBIT) en lactantes a la edad de 6.5 años, el grupo de intervención tuvo desenlaces ajustados significativamente altos de las puntuaciones de inteligencia y de las puntuaciones por parte de los maestros. Sin embargo, los estudios observacionales adicionales brindan resultados contradictorios que podrían explicarse por factores de confusión o por la predisposición genética a los efectos de la LM.

### **Cuadro 1.** Beneficios que la LM tiene sobre la salud del niño

---

#### *Infecciones*

Otitis media

Infecciones respiratorias

    Vías respiratorias inferiores

        Bronquiolitis por virus sincicial respiratorio

    Vías respiratorias superiores

Tracto gastrointestinal

---

#### *Desenlace de neurodesarrollo*

---

#### *Obesidad*

---

#### *Alergia*

Asma

Sibilancias

Atopia

Dermatitis atópica

Eccema

---

#### *Otras*

Síndrome de muerte súbita infantil

Enfermedades gastrointestinales

    Enterocolitis necrosante

    Enfermedad celiaca

    Enfermedad inflamatoria intestinal

    Enfermedad de Crohn

Enfermedades crónicas

    Diabetes mellitus tipo 1

    Diabetes mellitus tipo 2

    Enfermedad cardiovascular

        Presión arterial alta

        Colesterol sérico

    Leucemia infantil

        Leucemia linfocítica aguda

        Leucemia mielógena aguda

---

## **Alergia**

Las observaciones respecto al beneficio de la LM para reducir el riesgo de enfermedades atópicas están disponibles gracias a un estudio publicado en 1936, donde un seguimiento de 9 meses a más de 20 000 niños encontró una reducción de siete veces en la incidencia de eccema en lactantes alimentados con LM.<sup>1</sup> Desde entonces, los estudios han proporcionado resultados opuestos, incluidos estudios que demuestran un efecto protector, ningún efecto e incluso un riesgo incrementado de alteraciones alérgicas en lactantes con LM.<sup>1,5</sup> Estos resultados contradictorios podrían explicarse por factores de confusión, como la incapacidad para controlar la dieta materna,

la alimentación parcial con LM, la introducción de sólidos, criterios diagnósticos inconsistentes para enfermedades alérgicas, así como una causalidad inversa (las madres de lactantes de alto riesgo pueden tender a la LM).<sup>1</sup>

## **Enfermedad celiaca como modelo de enfermedades autoinmunes**

Desde 2012, se ha publicado una plétora de evidencia de estudios observacionales y de intervención, que incluyen dos estudios de intervención. Con base en dichos datos, no hay un efecto significativo de la LM, o de la LM al momento de la introducción de gluten, sobre el riesgo de desarrollar enfermedad celiaca.

## **Comentarios finales**

Debe tenerse precaución al interpretar la evidencia basada en cohortes observacionales y estudios de intervención donde los efectos de la LM no fueron el objetivo primario. Incluso, el único estudio de intervención (PROBIT) con los efectos de la LM como la medida del objetivo primario fue incapaz de demostrar efectos positivos significativos sobre muchas de las enfermedades crónicas debido a la falta de poder para detectar diferencias. Éstos incluyen los efectos de la LM sobre las alteraciones autoinmunes, así como sobre otras enfermedades para las cuales los estudios observacionales demostraron un efecto, como el cáncer y el síndrome de muerte súbita infantil, entre otras (listadas en el Cuadro 1) no mencionadas en esta revisión.

La leche humana es el alimento preferido y el amamantamiento es el método de alimentación preferido por los lactantes, con valor agregado en lactantes prematuros. Por ello, debe observarse el espectro completo de los beneficios; las medidas de desenlaces de salud probados y no, al igual que otras ventajas (p. ej., las psicológicas); reconocer las limitaciones de la investigación sobre la LM, y continuar con la protección, promoción y apoyo de la LM.<sup>1</sup>

## **Referencias**

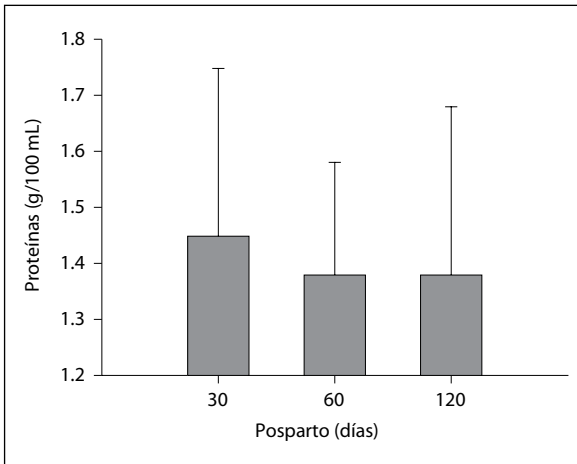
- 1 Agostoni C, Braegger C, Decsi T, et al: Breast-feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:112–125.
- 2 Breastfeeding and the use of human milk. Section on breastfeeding. *Pediatrics.* 2012;129:e827–e841.
- 3 Kramer MS, Kakuma R: Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD003517.

- 4 Dieterich CM, Felice JP, O'Sullivan E, Rasmussen KM: Breastfeeding and health outcomes for the mother-infant dyad. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60:31–48.
- 5 World Health Organization, UNICEF: Protecting, Promoting and Supporting Breast-Feeding. The Special Role of Maternity Services. <http://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/9241561300/en/>.

# **Evolución proteica de la leche humana**

*Le Ye Lee, Frédéric Destailats y Sagar K. Thakkar*

Dadas las ventajas documentadas a corto y largo plazos de la lactancia materna, la leche humana como única fuente de nutrición durante los primeros meses de vida se considera el estándar normativo. Cada macrocomponente de la leche humana tiene un papel crucial en el crecimiento y desarrollo del producto. Los lípidos son responsables en gran medida de la provisión de más de 50% de la energía, así como de ácidos grasos esenciales y lípidos menores que son esenciales para todas las membranas celulares. Los carbohidratos pueden dividirse ampliamente en lactosa y oligosacáridos, los cuales son fuentes de glucosa de fácil digestión y componentes no digeribles no nutritivos, respectivamente. Las proteínas en la leche humana proporcionan aminoácidos esenciales, que son indispensables para el crecimiento del lactante. Lo más interesante es que la concentración de proteína cambia en grado sumo entre el calostro y la leche madura. En este informe se comparten datos de un estudio longitudinal observacional de centro único que valoró los componentes de la leche humana obtenida a los 30, 60 y 120 días posparto de 50 madres (partos únicos de 25 nacidos varones y 25 mujeres). La leche materna humana es altamente dinámica<sup>1-3</sup> y se ha demostrado que varía con el momento de expresión, el lado del seno y la fase del ciclo de lactancia. Estos factores de confusión se redujeron en el estudio llevado a cabo mediante la expresión matutina temprana del mismo lado de cada individuo de estudio. La leche materna se analizó con un analizador de leche Miris para el contenido de energía, grasa, carbohidratos y proteína, y los resultados se confirmaron con los métodos apropiados. El contenido proteico disminuyó con las etapas evolutivas de la lactancia desde un promedio de 1.45 a 1.38 g/100 mL (Fig. 1). En contraste con un estudio previo<sup>4</sup> que demostró diferencias de género para el contenido lipídico 120 días posparto, no se revelaron diferencias de género en este estudio. Estos hallazgos fueron consistentes con las publicaciones previas sobre la evolución de la proteína en la leche humana durante el primer año de lactancia. A pesar del bajo contenido de proteína en la leche materna, tanto el grupo de niños como el de niñas lograron el crecimiento normal durante el periodo de estudio respecto al peso, estatura y circunferencia cefálica de acuerdo con los estándares de crecimiento infantil de la Organización Mundial de la



**Fig. 1.** Contenido proteico en la leche materna humana obtenida de mujeres de Singapur a lo largo del tiempo.

Salud.<sup>5,6</sup> Se llevará a cabo mayor investigación para analizar la ingesta dietética de las madres lactantes y para valorar los macronutrientes de la leche materna, así como los demás componentes de la misma.

## Referencias

- 1 Lammi-Keefe CJ, Ferris AM, Jensen RG: Changes in human milk at 0600, 1000, 1400, 1800, and 2200 h. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:83–88.
- 2 Lönnerdal B, Forsum E, Hambraeus L: A longitudinal study of the protein, nitrogen, and lactose contents of human milk from Swedish well-nourished mothers. *Am J Clin Nutr*. 1976;29:1127–1133.
- 3 Kent JC, Mitoulas LR, Cregan MD, et al: Volume and frequency of breastfeedings and fat content of breast milk throughout the day. *Pediatrics* 2006;117:e387–e395.
- 4 Thakkar SK, Giuffrida F, Cruz-Hernandez C, et al: Dynamics of human milk nutrient composition of women from Singapore with a special focus on lipids. *Am J Hum Biol*. 2013;25:770–779.
- 5 The WHO Multicentre Growth Reference Study Group (MGRS). Geneva, WHO, 2006.
- 6 The WHO Child Growth Standards. Geneva, WHO, 2006.

# **Programación metabólica: efectos de la nutrición temprana sobre el crecimiento, metabolismo y composición corporal**

*Ferdinand Haschke*

## **Efectos del crecimiento**

La ganancia ponderal acelerada durante la infancia y la niñez temprana es un factor predictivo potente de la obesidad infantil y adulta. Los metaanálisis indican que la ganancia ponderal rápida en la infancia explica 20 a 30% del riesgo de obesidad en la población adulta.<sup>1,2</sup> La lactancia materna, en particular la LM exclusiva durante los primeros 4 a 6 meses de vida y la continuación de la LM durante la segunda mitad de la infancia, parece proteger contra obesidad en la infancia y la adultez.<sup>3</sup> La OMS ha publicado estándares de crecimiento global<sup>4</sup> basados en los datos longitudinales de niños alimentados de modo predominante al seno materno (> 6 meses) cuyas madres no estaban desnutridas (IMC 18 a 25). El peso de los 4 meses a los 2 años es menor en los estándares de la OMS que en las referencias internacionales de crecimiento, las cuales se basan en datos de niños alimentados con fórmula y LM. Los estándares de la OMS para crecimiento se utilizan actualmente en la mayoría de los países. Los estudios clínicos longitudinales de asignación aleatoria indican que los niños alimentados con fórmulas infantiles y de seguimiento con concentraciones proteicas > 2.25 g/100 kcal (fórmulas ricas en proteína) durante el primer año de vida crecen con mayor rapidez que lo indicado por los estándares de la OMS.<sup>5-8</sup> ¿De qué manera es posible desacelerar el crecimiento en los lactantes alimentados con fórmula? La mejor opción es promover la lactancia materna. Si no es posible la LM, un metaanálisis<sup>5</sup> ahora indica que los lactantes alimentados con fórmula con 1.8 g/100 kcal de proteína (suero de leche modificado) durante los primeros 4 meses tienden a crecer según los estándares de la OMS; es decir, como aquellos alimentados con LM. Dos estudios longitudinales de asignación aleatoria demostraron que los lactantes que recibieron fórmulas con bajo contenido proteico con proteína de suero modificada (1.6 a 1.8 g/100 kcal) entre los 3 y 12 meses tuvieron un menor



peso para la edad y una ganancia ponderal más lenta que los lactantes alimentados con fórmulas ricas en proteína.<sup>7,8</sup>

### **Efectos sobre los biomarcadores**

Los biomarcadores para el crecimiento, como el IGF-1, la insulina, el péptido C y los aminoácidos de cadena ramificada son mayores en los lactantes que reciben fórmulas ricas en proteína que en los lactantes con LM o los alimentados con fórmulas con bajo contenido proteico (FBP).<sup>7,9</sup> El eje IGF regula el crecimiento temprano e influye sobre la diferenciación del tejido adiposo y la adipogénesis temprana. Los aminoácidos de cadena ramificada leucina, isoleucina y valina son estimulantes fisiológicos de la secreción de insulina. La elevada ingesta proteica de los lactantes alimentados con fórmula estimula el eje IGF y la liberación de insulina, lo cual se relaciona con un mayor peso para la talla e IMC a los 2 años de edad. En fecha reciente, se ha discutido que la menor  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos en lactantes alimentados con fórmulas ricas en proteína conlleva la posibilidad de provocar una mayor ganancia ponderal temprana y un mayor depósito de grasa corporal.

### **Efectos sobre la composición corporal**

La estimación de la masa grasa (FM) y la masa libre de grasa (FFM) permite obtener más información detallada sobre la ganancia ponderal cuantitativa y cualitativa durante o después de la alimentación con fórmulas con alto o bajo contenido de proteína. Un estudio controlado de asignación aleatoria en lactantes alimentados con estos tipos de fórmulas desde el nacimiento indica que la FM a los 6 meses (dilución de isótopo) correlaciona con el IMC y la velocidad de ganancia ponderal.<sup>10</sup> En lactantes de madres con sobrepeso u obesidad alimentados con las fórmulas ya mencionadas, la ganancia ponderal entre los 3 y 12 meses y el peso a los 12 meses fueron significativamente mayores en el grupo alimentado con la fórmula rica en proteína. La FM y la FFM porcentuales fueron similares a los 12 meses (absorciometría de energía dual por rayos X [DEXA]).<sup>7</sup> Un estudio prospectivo de asignación aleatoria en una población no selecta de EU presentó datos longitudinales de lactantes alimentados con fórmulas con alto o bajo contenido de proteína. Se dio seguimiento a los niños hasta los 60 meses de edad. La ganancia ponderal y la composición de la misma (FM y FFM en gramos; Pea Pod) de los 3 a 6 meses fueron similares cuando los lactantes se alimentaron de manera exclusiva con las fórmulas. Durante el seguimiento, los niños con la fórmula rica en proteína ganaron significativamente más grasa de los 6 a 36 meses y de los 6 a 60 meses (DEXA) [8; datos no publicados].

## Conclusiones

Los indicadores cuantitativos y cualitativos del crecimiento se encuentran entre los biomarcadores más sensibles para vigilar los efectos a largo plazo de la nutrición temprana sobre la salud del niño. Varios estudios indican ahora que el crecimiento de los niños puede influirse por la nutrición temprana. La LM y el uso de fórmulas con bajo contenido proteico en los lactantes a los que no es posible alimentar con ella pueden ayudar a prevenir el crecimiento acelerado durante la infancia y la niñez temprana. Además, la ganancia de grasa hasta los 5 años es menor en los niños alimentados con LM o con una FBP. Es de la mayor importancia que las nuevas FBP sean seguras y adecuadas para la población infantil global. Basadas en las nuevas tecnologías proteicas, sus aminoácidos esenciales y de cadena ramificada se acercan más a la composición de la leche materna.

## Referencias

- 1 Nettleton JA, Jebb S, Risérus U, et al: Role of dietary fats in the prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Ann Nutr Metab.* 2014;64:167–178.
- 2 Druet C, Stettler N, Sharp S, et al: Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26:19–26.
- 3 Dewey KG, Heinig MJ, Nommsen LA, et al: Breast-fed infants are leaner than formula-fed infants at 1 y of age: the DARLING study. *Am J Clin Nutr.* 1993;57:140–145.
- 4 WHO: The WHO Child Growth Standards: Length/Height-for-Age, Weight-for-Age, Weight-for-Length, Weight-for-Height and Body Mass Index-for-Age. Geneva, World Health Organization, 2006, <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>.
- 5 Haschke F, Grathwohl D, Detzel P, et al: Postnatal high protein intake can contribute to accelerated weight gain of infants and increased obesity risk; in Baetge EE, Dhawan A, Prentice AM (eds): *Next-Generation Nutritional Biomarkers to Guide Better Health.* Nestlé Nutr Workshop Ser. Basel, Karger, 2016, vol 85, pp 101–109.
- 6 Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, et al: Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;99:1041–1051.
- 7 Inostroza J, Haschke F, Steenhout P, et al: Low-protein formula slows weight gain in infants of overweight mothers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59:70–77.
- 8 Ziegler EE, Fields DA, Chernausk SD, et al: Adequacy of infant formula with protein content of 1.6 g/100 kcal for infants between 3 and 12 months: a randomized multicenter trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61:596–603.
- 9 Socha P, Grote V, Gruszfeld D, et al: Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(suppl):1776S–1784S.
- 10 Escribano J, Luque V, Ferre N, et al: Effect of protein intake and weight gain velocity on body fat mass at 6 months of age: the EU Childhood Obesity Programme. *Int J Obes (Lond).* 2012;36:548–553.

# Leche humana: proteínas/péptidos bioactivos y propiedades funcionales

Bo Lönnerdal

La lactancia materna se ha relacionado con numerosos beneficios tanto a corto como a largo plazo. Por lo general, los lactantes alimentados al seno materno padecen menos enfermedades y tienen un mejor desarrollo cognitivo al primer año de edad que aquellos alimentados con fórmula. Más tarde, tienen un menor riesgo de obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular. En todos estos desenlaces seguramente están involucrados varios componentes de la leche materna, pero es probable que las proteínas/péptidos bioactivos tengan un papel importante (Cuadro 1). Algunas proteínas en la leche materna son comparativamente resistentes a la digestión y es así que consiguen ejercer sus funciones en el tracto gastrointestinal en su forma intacta o como fragmentos grandes. Otras proteínas lácteas pueden digerirse en parte en la región proximal del intestino delgado, y los péptidos resultantes ejercen sus funciones en la región distal del intestino delgado.

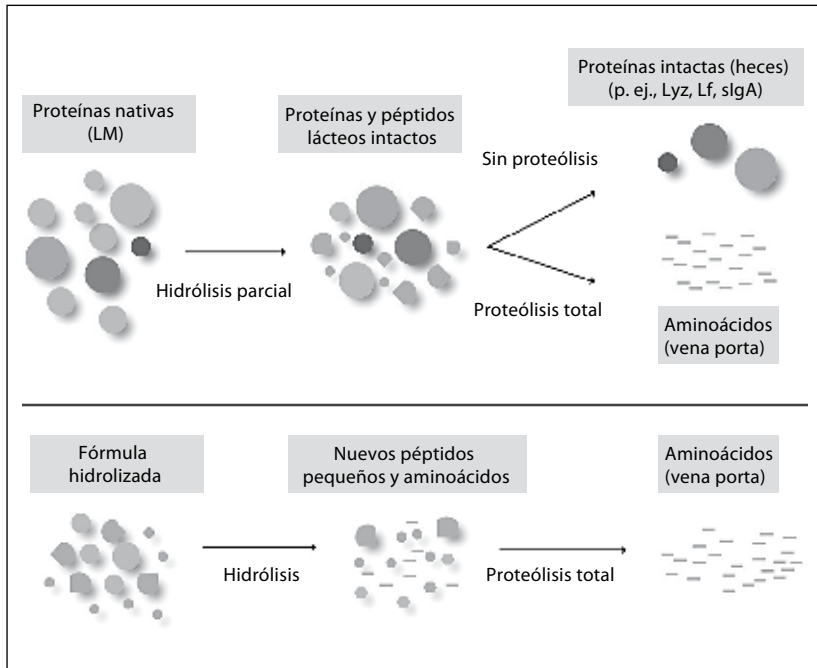
La lactoferrina, la lisozima y la IgA secretora se han encontrado intactas en las heces de lactantes alimentados con LM;<sup>1</sup> por lo tanto, son ejemplos de proteínas resistentes contra la degradación proteolítica en el intestino. La lactoferrina es la proteína principal de unión a hierro en la leche materna y se ha demostrado que se une al receptor específico de lactoferrina en el intestino delgado.<sup>2</sup> En el lumen intestinal, la lactoferrina tiene actividad bacteriostática y bactericida, y su receptor facilita la captación tanto de lac-

## Cuadro 1. Proteínas bioactivas en la leche materna

---

Lactoferrina  
Lisozima  
IgA secretora  
Lipasa estimulada por sales biliares  
Proteínas de membrana del glóbulo graso de la leche  
 $\alpha$ -Lactalbúmina  
 $\beta$ -Caseína  
 $\kappa$ -Caseína  
Osteopontina

---



**Fig. 1.** Ilustración esquemática de la digestión de las proteínas y péptidos de la leche materna (LM). Lf = lactoferrina; Lyz = lisozima; slgA = IgA secretora.

toferrina como de hierro hacia la célula intestinal. La lactoferrina internalizada puede unirse al núcleo y afectar la expresión de genes implicados en el crecimiento y proliferación celulares, así como en la función inmunitaria. La lisozima tiene la capacidad de eliminar bacterias grampositivas, pero además, junto con la lactoferrina de modo sinérgico, bacterias gramnegativas.<sup>3</sup> La IgA secretora confiere inmunidad materna a su lactante alimentado con LM al proporcionarle anticuerpos contra bacterias y virus a los que ella se ha expuesto. En conjunto, estas proteínas tienen papeles protectores contra infecciones y apoyo de la función inmunitaria en el lactante inmaduro.

La lipasa estimulada por sales biliares es una enzima activa implicada en la digestión lipídica en el tracto alimentario proximal.<sup>4</sup> Empero, esta proteína es sensible a la digestión proteolítica y es probable que se degrade en la región media o distal del intestino delgado debido a que no se encuentran péptidos relacionados con la lipasa estimulada por sales biliares en las heces. Se ha demostrado que las proteínas de membrana del glóbulo graso lácteo tienen actividad antibacteriana y antiviral. Se sabe poco sobre

el destino digestivo de estas proteínas, pero es probable que se digieran en mayor o menor grado por completo antes de alcanzar la región distal del intestino delgado.

La  $\alpha$ -lactalbúmina, la  $\beta$ -caseína, la  $\kappa$ -caseína y la osteopontina son ejemplos de proteínas digeridas parcialmente en la región proximal del intestino delgado, y los péptidos resultantes tienen funciones en el intestino. Dichas funciones incluyen efectos prebióticos, la estimulación de la función inmunitaria, la absorción de elementos traza y la defensa contra infecciones. No obstante, con el tiempo estos péptidos se digieren y brindan aminoácidos para el lactante en rápido crecimiento.

Las proteínas de la leche de vaca en las fórmulas infantiles también se digieren y se ha demostrado que algunos péptidos formados tienen bioactividad. De hecho, debido a las similitudes entre algunas proteínas en la leche humana y vacuna, varios de estos péptidos son idénticos o muy similares a los péptidos bioactivos de la leche humana.<sup>5</sup> Sin embargo, otros péptidos presentan bioactividad diferente. Las fórmulas hidrolizadas se han tratado por medios industriales con enzimas proteolíticas, que causan una mezcla de péptidos que son relativamente grandes en las fórmulas parcialmente hidrolizadas y más pequeños en aquellas extensamente hidrolizadas. Cuando el lactante ingiere y digiere dichas fórmulas, muchos de los péptidos bioactivos se hidrolizan en aminoácidos o en péptidos nuevos más pequeños (Fig. 1). Las actividades y el destino metabólico de dichos péptidos se desconocen.

## Referencias

- 1 Davidson LA, Lönnnerdal B: Persistence of human milk proteins in the breast-fed infant. *Acta Paediatr Scand.* 1987;76:733–740.
- 2 Suzuki YA, Lopez V, Lönnnerdal B: Mammalian lactoferrin receptors: structure and function. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62:2560–2575.
- 3 Ellison RT 3rd, Giehl TJ: Killing of gram-negative bacteria by lactoferrin and lysozyme. *J Clin Invest.* 1991;88:1080–1091.
- 4 Hernell O, Bläckberg L: Digestion of human milk lipids: physiologic significance of sn-2 monoacylglycerol hydrolysis by bile salt-stimulated lipase. *Pediatr Res.* 1982;16:882–885.
- 5 Wada Y, Lönnnerdal B: Bioactive peptides released by in vitro digestion of standard and hydrolyzed infant formulas. *Peptides.* 2015;73:101–105.

# Leche humana para lactantes pretérmino y fortificación

*Jatinder Bhatia*

La Organización Mundial de la Salud, la American Academy of Pediatrics, la European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, entre otras, apoyan la alimentación con leche humana en todos los lactantes, incluidos los pretérmino. Los beneficios de la leche humana incluyen ventajas inmunitarias, nutricionales, del desarrollo, psicológicas, sociales y económicas. En lactantes pretérmino, la alimentación con leche humana se relaciona con reducción de la enterocolitis necrosante y sepsis. A largo plazo, los lactantes prematuros también tienen ventajas en el desarrollo neurocognitivo.

Sin embargo, la provisión de la lactancia materna exclusiva tiene varios desafíos para satisfacer las necesidades nutricionales de los lactantes con muy bajo peso al nacimiento. Éstos incluyen un suministro inadecuado de leche, la variabilidad de la composición de nutrientes en la leche humana y la limitación de la misma. La leche humana varía en volumen con el método de expresión láctea, el momento del día, el tipo de leche (calostro y leche madura) y la etapa de lactancia. Las razones para un volumen bajo incluyen estrés, carencia de apoyo familiar o médico, enfermedad materna, ausencia de un extractor de leche y dificultades para almacenarla y transportarla.

Los lactantes pretérmino tienen mayores requerimientos que los de término, y después de que la leche sufre la transición a leche madura en 2 a 3 semanas, es usual que el contenido proteico sea insuficiente para mantener las demandas nutricionales del lactante en rápido crecimiento. De manera similar, la leche humana no tiene cantidad suficiente de calcio, fósforo y vitamina D para mantener la salud ósea. La densidad energética de la leche humana también declina con el tiempo. Cuando la leche de la propia madre no está disponible, se recomienda la leche de donadora para los lactantes. En primer lugar, la leche donada se obtiene por lo general de madres que han amamantado durante varios meses y, por lo tanto, el contenido proteico y energético es bajo. Además, la pasteurización altera las concentraciones de algunas vitaminas hidrosolubles, así como la actividad de varios componentes bioactivos de la leche humana.

El crecimiento pobre se observa tanto con el uso de la leche fortificada de la propia madre como de la leche donada, en especial en lactantes con

muy bajo peso al nacer, lo cual convierte a la fortificación de la leche humana en una prioridad. En esta discusión se revisan los requerimientos de macronutrientes de lactantes pretérmino y la composición de la leche de la propia madre y de la leche donada. Así, el uso de los métodos apropiados de fortificación ayudará a satisfacer los requerimientos de nutrientes en estos lactantes, mientras se protegen los efectos benéficos de la leche humana.

# Necesidades proteicas de los lactantes pretérmino: ¿por qué es tan difícil satisfacerlos?

Ekhard E. Ziegler

Debido a su tasa tan elevada de crecimiento, los lactantes prematuros tienen grandes necesidades de todos los nutrientes. Pero puesto que la proteína es limitante del crecimiento, los requerimientos proteicos tienen particular importancia. Los requerimientos se han estimado por el método factorial con base en la composición corporal del feto. A pesar de utilizar datos un tanto diferentes y distintos métodos de análisis de datos, Forbes<sup>1</sup> y Ziegler *et al.*,<sup>2</sup> obtuvieron estimaciones muy similares de las necesidades proteicas para el crecimiento del lactante prematuro. El Cuadro 1 resume las estimaciones encontradas.

Satisfacer estas ingestas no tiene dificultad particular si los nutrientes se obtienen de las fórmulas, pero la leche humana es la alimentación preferida para los lactantes prematuros debido a sus efectos protectores. Cuando se utiliza la leche humana, debe estar fortificada con nutrientes, y entonces la variabilidad de la composición de la leche parece plantear un problema.

**Cuadro 1.** Requerimientos de proteína y energía

	Peso corporal					
	500 a 700 g	700 a 900 g	900 a 1 200 g	1 200 a 1 500 g	1 500 a 1 800 g	1 800 a 2 200 g
Ganancia ponderal por día						
g	13	16	20	24	26	29
g/kg	21	20	19	18	16	14
Requerimientos de proteína, g/kg por día						
Parenteral	3.5	3.5	3.5	3.4	3.2	3.0
Enteral	4.0	4.0	4.0	3.9	3.6	3.4
Requerimientos de energía, kcal/kg por día						
Parenteral	89	92	101	108	109	111
Enteral	105	108	119	127	128	131
Proteína/energía, g/100 kcal	3.8	3.7	3.4	2.8	2.6	2.6



Con base en los estudios realizados hace varias décadas sobre ingestas muy altas de proteína, se cree que tal nivel de ingesta podría ser peligrosa para el lactante prematuro.<sup>3</sup> Para prevenir que la ingesta de proteína sea demasiado elevada cuando el contenido proteico de la leche expresada debe ser alto, el contenido proteico de los fortificadores se ha mantenido bajo. Esto ha dado como resultado ingestas de proteína demasiado bajas la mayor parte del tiempo en lactantes prematuros.

## Referencias

- 1 Forbes GB: Fetal growth and body composition: implications for the premature infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1983;2(suppl 1):S52–S58.
- 2 Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ: Body composition of the reference fetus. *Growth.* 1976;40:329–341.
- 3 Goldman HI, Goldman JS, Kaufman I, Liebman OB: Late effects of early dietary protein intake on low-birth-weight infants. *J Pediatr.* 1974;85:764–769.

# Optimización de la ingesta proteica temprana para la salud a largo plazo de los lactantes pretérmino

*Atul Singhal*

La idea de que la ingesta de proteína en lactantes prematuros puede influir, o programar, la salud a largo plazo del bebé nacido pretérmino está respaldada con fuerza por varias décadas de investigación que iniciaron en la década de 1980. Entonces, se reconoció que una ingesta proteica elevada era necesaria para que los lactantes pretérmino alcanzaran la tasa de crecimiento posnatal más cercana a la velocidad de crecimiento intrauterino de un feto normal de la misma edad pos-concepción, un objetivo considerado óptimo para la salud a corto y largo plazos. Después, el seguimiento a largo plazo de lactantes pretérmino asignados al azar para recibir una fórmula rica en proteína (durante un promedio de sólo 4 semanas posnatal) demostró efectos benéficos hasta 16 años después sobre la estructura y función cerebrales, incluido un volumen 10% mayor del núcleo caudado, mayor IQ y beneficios prácticos sobre la función cognitiva (p. ej., razonamiento matemático, operaciones numéricas y lectura de comprensión).<sup>2</sup> Desde esta investigación temprana, numerosos estudios observacionales han demostrado una relación entre la nutrición subóptima en el periodo posnatal temprano (medido por un crecimiento vacilante, poco crecimiento de la circunferencia cefálica e ingesta proteica inadecuada)<sup>2</sup> y el desarrollo neurocognitivo alterado a largo plazo. En consecuencia, las recomendaciones internacionales para la ingesta de proteína en lactantes nacidos prematuros han aumentado de modo progresivo.

No obstante, a pesar de la evidencia observacional extensa, el papel de la ingesta proteica temprana en lactantes pretérmino respecto al neurodesarrollo ulterior aún no es claro. Por ejemplo, las revisiones Cochrane de estudios de asignación aleatoria no han demostrado evidencia que apoye la administración temprana de aminoácidos<sup>3</sup> o una ingesta proteica más alta vs. más baja en lactantes pretérmino alimentados con fórmula para mejorar el neurodesarrollo ulterior.<sup>4</sup> Por lo tanto, aunque se han observado relaciones fuertes entre la ingesta proteica posnatal temprana y el crecimiento neonatal, y entre el crecimiento vacilante y el neurodesarrollo posterior alterado, aún es controversial si la suplementación con un alto contenido de proteína consigue mejorar la función cognitiva en lactantes pretérmino.

En contraste con los beneficios sobre el neurodesarrollo, un seguimiento a mayor plazo de los mismos lactantes en los estudios nutricionales pretérmino mencionados antes ha sugerido que una ganancia ponderal posnatal más rápida aumenta los factores de riesgo posteriores para enfermedad cardiovascular. Se demostró que los lactantes asignados al azar para recibir una fórmula con más proteína durante las primeras 4 semanas tenían mayor adiposidad, resistencia a la insulina, dislipidemia y cifras de marcadores inflamatorios, así como disfunción endotelial vascular hasta 16 años después. Estos efectos de programación del crecimiento temprano, denominada hipótesis de aceleración del crecimiento, ahora se han demostrado en estudios de asignación aleatoria y observacionales en varias poblaciones pretérmino, así como en lactantes de término con peso bajo o adecuado para la gestación.<sup>5</sup> Por lo tanto, como es común en los sistemas biológicos, la ganancia ponderal infantil más rápida parece tener tanto beneficios como costos sobre los desenlaces de salud a largo plazo.

La política nutricional actual para lactantes pretérmino se basa en el consenso aceptado extensamente de que apoyar el neurodesarrollo óptimo es la mayor prioridad del neonatólogo. Así, en equilibrio, esta política favorece la administración temprana de una mayor ingesta proteica para mejorar la función cognitiva ulterior, sin importar cualquier incremento del riesgo cardiovascular. Sin embargo, este consenso se basa en gran medida en la investigación enfocada en lactantes < 31 semanas de gestación y es incierto si la razón riesgo-beneficio de la ganancia ponderal más rápida difiere para los lactantes pretérmino sanos más maduros y grandes que en aquellos con prematuridad (prematurez) extrema. Incluso, se desconoce la ventana crítica para estos efectos y es controversial si la misma política nutricional debe aplicarse después del alta. Por ejemplo, un estudio de asignación aleatoria sobre fórmulas administradas después del alta demostró que la mayor ingesta proteica después del alta hospitalaria, aunque aumentó la velocidad del crecimiento, no tuvo efectos adversos sobre la composición corporal ulterior ni implicó factores de riesgo cardiovascular.

Esta presentación considerará el papel de la ingesta proteica sobre los desenlaces de salud a largo plazo en lactantes pretérmino, con un enfoque sobre la razón riesgo-beneficio para el crecimiento acelerado y enfatiza la necesidad de investigación adicional.

## Referencias

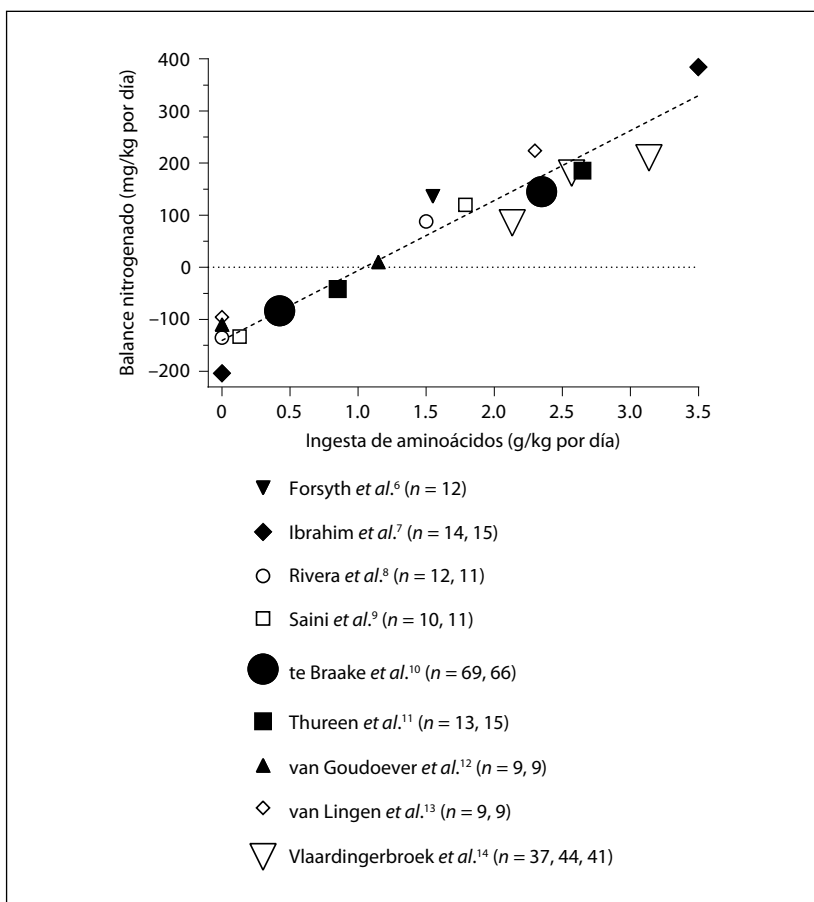
- 1 Isaacs EB, Morely R, Lucas A: Early diet and general cognitive outcome at adolescence in children born at or below 30 weeks gestation. *J Pediatr.* 2009;155:229-234.
- 2 Hay WW, Thureen P: Protein for preterm infants; how much is needed? How much is enough? How much is too much? *Pediatr Neonatol.* 2010;51:198-207.
- 3 Trivedi A, Sinn JKH: Early versus late administration of amino acids in preterm infants receiving parenteral nutrition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD008771.
- 4 Fenton TR, Premji SS, Al-Wassia H, Sauve RS: Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD003959.
- 5 Wiedmeier JE, Joss-Moore LA, Lane RH et al: Early postnatal nutrition and programming of the preterm neonate. *Nutr Rev.* 2011;69:76-82.

# **Definición de los requerimientos de proteína de los lactantes pretérmino mediante estudios metabólicos en fetos y lactantes pretérmino**

*Chris H.P. van den Akker y Johannes B. van Goudoever*

Los aminoácidos y proteínas forman los bloques principales de construcción para el crecimiento fetal y neonatal. A pesar de la mejora del cuidado neonatal, incluida la nutrición posnatal, el crecimiento vacilante y el desenlace subóptimo después del nacimiento prematuro aún son frecuentes. Es probable que la nutrición sea parcialmente responsable. A través de los años, ha habido una tendencia a administrar aminoácidos con mayor prontitud desde el nacimiento y en mayores cantidades. Estudios demostraron resultados positivos de eficacia, que por lo general se mide en términos de balance nitrogenado (Fig. 1) o estudios con isótopos estables. La seguridad a corto plazo se ha cuestionado debido a que los parámetros son difíciles de interpretar, mientras que los efectos a largo plazo no se evalúan con frecuencia. Además, es poco probable que se haya conseguido brindar una terapia óptima respecto a la suplementación proteica para neonatos prematuros.

Por lo tanto, también es importante obtener información sobre cómo el feto en desarrollo es capaz de metabolizar los aminoácidos y proteínas, y traducir esto a los lactantes prematuros de edad gestacional similar. Explorar el metabolismo y crecimiento fetales ayudaría a reforzar nuestra comprensión sobre los desafíos del desarrollo posnatal, aunque la placenta ya no puede ajustar y filtrar metabolitos después del nacimiento. Desafortunadamente, se conoce muy poco sobre el metabolismo proteico fetal, lo cual también se debe a razones éticas y técnicas. No obstante, apenas conocemos cuántos nutrientes recibe en realidad el feto humano. Sólo se han llevado a cabo unos cuantos estudios que utilizan técnicas de isótopos estables, los cuales nos brindan una indicación de la absorción y metabolismo de los aminoácidos en el feto humano. Estos estudios muestran que una proporción relativamente grande de aminoácidos se absorbe y utiliza para oxidación en vez de sólo emplearse para la síntesis proteica.<sup>1,2</sup> La extrapolación de la absorción de los aminoácidos individuales a la



**Fig. 1.** Gráfica de correlación de los resultados en diferentes estudios que investigaron diversas ingestas de aminoácidos y balances nitrogenados durante los primeros días de vida de los lactantes pretérmino. El tamaño de los símbolos simula la cantidad de lactantes incluidos en el estudio clínico.

ingesta total de aminoácidos (que sería útil como base para determinar los requerimientos totales de aminoácidos de los lactantes pretérmino de edad similar) se obstaculiza por los diferentes destinos metabólicos de los aminoácidos individuales. Además, estos estudios muestran que el hígado fetal es capaz de sintetizar grandes cantidades de albúmina, quizá incluso mayores que las observadas hoy en día en los lactantes prematuros alimentados con las ingestas recomendadas actuales.<sup>3</sup> En teoría, parecería posi-

ble mejorar ciertos aspectos del metabolismo posnatal, ya que el aparato metabólico del lactante prematuro debería ser capaz ontogénicamente de lograr una elevada tasa hepática de síntesis proteica bajo circunstancias óptimas (como *in utero*). No obstante, debe reconocerse la compleja interacción entre la placenta y el feto.<sup>4</sup>

Durante las últimas décadas, se han realizado varios estudios en neonatos prematuros sobre el metabolismo de los aminoácidos, la mayoría para comparar diferentes esquemas nutricionales en términos de contenido proteico. Sin embargo, el metabolismo de la proteína recibe influencia de numerosos factores. Por ejemplo, la calidad (composición de los aminoácidos individuales) de la solución intravenosa o la fórmula enteral o la ingesta energética concomitante podrían influir en la eficacia del manejo de la proteína y, de este modo, en los requerimientos totales. Deben determinarse los requerimientos individuales de aminoácidos durante diferentes etapas de la vida posnatal, lo cual apenas se ha iniciado. Además, los factores no nutricionales influyen sobre los requerimientos y tolerabilidad de los aminoácidos, aunque esto difícilmente se ha estudiado. Deben realizarse esfuerzos por estudiar los efectos de la restricción del crecimiento intrauterino, o las necesidades durante y después de enfermedades críticas adicionales (además de la prematuridad por sí misma).<sup>5</sup>

De este modo, aunque podría intentarse determinar los requerimientos de aminoácidos para el lactante pretérmino estable con base en el conocimiento mejorado de la fisiología fetal y neonatal, estamos lejos de ser capaces de predecir los requerimientos para subgrupos específicos, como los lactantes pequeños para la edad gestacional o los estresados con enfermedades adicionales. Desafortunadamente, sólo unos cuantos de estos factores han sido revelados. Sólo en la medida en que se obtenga mayor conocimiento de la fisiología y patología tanto fetal como neonatal, seremos capaces de optimizar la evolución funcional y del crecimiento en los lactantes prematuros.

## Referencias

- 1 Chien PF, Smith K, Watt PW, et al: Protein turnover in the human fetus studied at term using stable isotope tracer amino acids. *Am J Physiol.* 1993;265:E31–E35.
- 2 van den Akker CH, Schierbeek H, Minderman G, et al: Amino acid metabolism in the human fetus at term: leucine, valine, and methionine kinetics. *Pediatr Res.* 2011;70:566–571.
- 3 van den Akker CH, van Goudoever JB: Recent advances in our understanding of protein and amino acid metabolism in the human fetus. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13:75–80.

- 4 Avagliano L, Garo C, Marconi AM: Placental amino acids transport in intrauterine growth restriction. *J Pregnancy*. 2012;2012:972562.
- 5 Ramel SE, Brown LD, Georgieff MK: The impact of neonatal illness on nutritional requirements – one size does not fit all. *Curr Pediatr Rep*. 2014;2:248–254.
- 6 Forsyth JS, Murdock N, Crighton A: Low birthweight infants and total parenteral nutrition immediately after birth. III. Randomised study of energy substrate utilisation, nitrogen balance, and carbon dioxide production. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;73:F13–F16.
- 7 Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, et al: Aggressive early total parental nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2004;24:482–486.
- 8 Rivera A Jr, Bell EF, Bier DM: Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. *Pediatr Res*. 1993;33:106–111.
- 9 Saini J, MacMahon P, Morgan JB, Kovar IZ: Early parenteral feeding of amino acids. *Arch Dis Child*. 1989;64:1362–1366.
- 10 te Braake FW, van den Akker CH, Wattimena DJ, et al: Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr*. 2005;147:457–461.
- 11 Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay WW Jr: Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res*. 2003;53:24–32.
- 12 van Goudoever JB, Colen T, Wattimena JL, et al: Immediate commencement of amino acid supplementation in preterm infants: effect on serum amino acid concentrations and protein kinetics on the first day of life. *J Pediatr*. 1995;127:458–465.
- 13 van Lingen RA, van Goudoever JB, Luijendijk IH, et al: Effects of early amino acid administration during total parenteral nutrition on protein metabolism in pre-term infants. *Clin Sci (Lond)*. 1992;82:199–203.
- 14 Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Rook D, et al: Safety and efficacy of early parenteral lipid and high-dose amino acid administration to very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2013;163:638.e5–644.e5.

## **Ingesta de aminoácidos en lactantes pretérmino**

*Ilaria Burattini, Maria Paola Bellagamba, Rita D'Ascenzo, Chiara Biagetti y Virgilio Paolo Carnielli*

Una gran proporción de lactantes con peso extremadamente bajo al nacimiento requiere nutrición parenteral durante periodos variables. Los aminoácidos son el ingrediente clave de la nutrición parenteral. El objetivo de la administración adecuada de aminoácidos es promover el anabolismo y el desarrollo celular óptimo con la meta final de reducir la restricción posnatal del crecimiento, que se relaciona con retraso del neurodesarrollo. Los beneficios de comenzar pronto la dieta con aminoácidos son imperiosos, en especial respecto al balance nitrogenado, en tanto se carezca de estudios sobre desenlaces a largo plazo. Se prefiere una ingesta de 2.5 g/kg por día de aminoácidos a cantidades menores. Los beneficios de la ingesta de aminoácidos > 2.5 g/kg por día sin energía adicional aún son controversiales. Dos estudios controlados de asignación aleatoria no muestran beneficios sobre el crecimiento ni el neurodesarrollo a corto plazo a los 2 años de seguimiento. Los estudios sobre ingesta de aminoácidos > 2.5 g/kg por día con energía adicional están justificados.



## Lista de oradores

***Prof. Jatinder Bhatia***

Division of Neonatology  
Department of Pediatrics  
Medical College of Georgia  
Georgia Regents University  
1120 15th Street, BIW 6033  
Augusta, GA 30912-3740  
United States  
E-Mail [jatindeb@gru.edu](mailto:jatindeb@gru.edu)

***Prof. Virgilio P. Carnielli***

Department of Medical Sciences  
Polytechnic University of Marche  
Piazza Roma 22, 60121 Ancona  
Italy  
E-Mail [v.carnielli@gmail.com](mailto:v.carnielli@gmail.com)

***Assoc. Prof. Dr. David M. Fleischer***

Section of Allergy  
Department of Pediatrics  
Children's Hospital Colorado  
13123 East 16th Avenue, B518  
Aurora, CO 80045  
USA  
E-Mail [david.fleischer@childrenscolorado.org](mailto:david.fleischer@childrenscolorado.org)

***Prof. Ferdinand Haschke***

Department of Pediatrics  
Landeskrankenhaus Salzburg/  
Universitätsklinikum der PMU  
Müllner Hauptstrasse 48  
5020 Salzburg  
Austria  
E-Mail [fhaskhk@gmail.com](mailto:fhaskhk@gmail.com)

***Dr. Le Ye Lee***

Department of Neonatology  
Yong Loo Lin School of Medicine  
National University of Singapore  
NUHS Tower Block Level 12  
1E Kent Ridge Road  
Singapore 119228  
Singapore  
E-Mail [le\\_ye\\_lee@nuhs.edu.sg](mailto:le_ye_lee@nuhs.edu.sg)

***Dr. Bo Lönnerdal***

Department of Nutrition  
University of California  
3109 Meyer Hall  
1 Shields Avenue  
Davis, CA 95616  
USA  
E-Mail [blonnerdal@ucdavis.edu](mailto:blonnerdal@ucdavis.edu)

***Dr. Sophie Nutten***

Nutrition and Health Research  
Department  
Nestlé Research Centre  
Route du Jorat 57, 1000 Lausanne 26  
Switzerland  
E-Mail [Sophie.Nutten@rdls.nestle.com](mailto:Sophie.Nutten@rdls.nestle.com)

***Dr. Silvia Salvatore***

Pediatric Department, Ospedale F.  
del Ponte  
Via F. Del Ponte 19  
21100 Varese  
Italy  
E-Mail [silvia.salvatore@uninsubria.it](mailto:silvia.salvatore@uninsubria.it)

***Dr. Thibault Senterre***

Department of Neonatology  
Centre Hospitalier Régional de la  
Citadelle  
CHU de Liège, University of Liège  
Boulevard du 12ème de Ligne 1  
4000 Liège  
Belgium  
E-Mail [thibault.senterre@chu.ulg.ac.be](mailto:thibault.senterre@chu.ulg.ac.be)

***Prof. Raanan Shamir***

Institute for Gastroenterology  
Nutrition and Liver Diseases  
Schneider Children's Medical Center  
14 Kaplan Street  
Petach-Tikva 49202  
Israel  
E-Mail [shamirraanan@gmail.com](mailto:shamirraanan@gmail.com)

***Prof. Atul Singhal***

The Childhood Nutrition Research  
Centre  
Institute of Child Health  
University College of London  
30 Guilford Street  
London WC1N 1EH  
UK  
E-Mail [a.singhal@ucl.ac.uk](mailto:a.singhal@ucl.ac.uk)

***Dr. Sagar K. Thakkar***

Nestlé Research Centre, Nestec Ltd.  
Route du Jorat 57  
1000 Lausanne 26  
Switzerland  
E-Mail [Sagar.Thakkar@rdls.nestle.com](mailto:Sagar.Thakkar@rdls.nestle.com)

***Dr. Chris van den Akker***

Erasmus MC-Sophia  
Room SH-2015  
Wytemaweg 80  
3015 CN Rotterdam  
The Netherlands  
E-Mail [c.vandenakker@erasmusmc.nl](mailto:c.vandenakker@erasmusmc.nl)

***Prof. Dr. Yvan Vandenplas***

Department Gastroenterology KZ  
Universitair Ziekenhuis Brussel  
Campus Jette  
Laarbeeklaan 101  
1090 Brussels  
Belgium  
E-Mail [yvan.vandenplas@uzbrussel.be](mailto:yvan.vandenplas@uzbrussel.be)

***Prof. Ekhard E. Ziegler***

Department of Pediatrics  
University of Iowa  
MTF  
2501 Crosspark Road  
Coralville, IA 52241  
United States  
E-Mail [ekhard-ziegler@uiowa.edu](mailto:ekhard-ziegler@uiowa.edu)



Para obtener más información acerca del  
Nestlé Nutrition Institute y sus recursos visite  
[www.nestlenutrition-institute.org](http://www.nestlenutrition-institute.org)

Nestlé  
Nutrition Institute

Impreso en Suiza  
art. 4523 GB