

FÓRMULAS LÁCTEAS ARTIFICIALES: IMPORTANCIA Y DESAFÍOS

María Constanza Riveros B.¹ y Cynthia Barrera R.²

¹Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina,
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

²Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina,
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Resumen

La leche materna es el alimento óptimo para los recién nacidos porque cubre todas sus necesidades biológicas y nutricionales, además de aportar factores inmunológicos y fortalecer el vínculo materno - hijo. Sin embargo, cuando la lactancia materna no es posible se requiere de fórmulas lácteas artificiales o sucedáneos comerciales de leche materna que cubran las necesidades nutricionales del lactante. Estas fórmulas se basan en leche de vaca, por lo cual es necesario modificar el contenido de proteínas, sodio y fósforo. Además, distintas fórmulas pueden variar con respecto a sus ingredientes y digestibilidad. Las fórmulas son elaboradas para lactantes sanos, pero también para lactantes prematuros o con problemas de sensibilidad, reflujo, intolerancia a la lactosa, gluten, entre otros. En este capítulo revisaremos la formulación recomendada para estos productos, así como una breve historia de cómo las fórmulas lácteas comenzaron a ser incorporadas en la alimentación infantil y cómo se modificaron sus distintos componentes para aproximarse a la leche materna en términos de calidad nutricional así como los requisitos para la formulación establecidas por diferentes organismos internacionales y el reglamento sanitario de los alimentos de Chile, que permiten tener las bases mínimas sobre la composición nutricional. Posteriormente se desarrollan los contenidos sobre el aporte energético, macronutrientes (características químicas y modificaciones estructurales si es una fórmula especial), micronutrientes (vitaminas y minerales) y otros nutrientes o componentes que, debido al avance de la investigación, se han hecho fundamentales de considerar como parte de la composición de estas fórmulas.

Palabras claves:

Fórmulas lácteas, fórmulas especiales, componentes nutricionales, fórmulas para prematuros.

1. Introducción

El ser humano es el único mamífero que uti-

liza de forma regular y continuada leche de otra especie. En el año 1500 a.C. el consumo de leche de vaca y otros mamíferos era una práctica habitual en todos los pueblos del viejo mundo,

la cual ha persistido hasta nuestros días [1]. Los primeros ensayos en alimentación infantil con leche de vaca de la era moderna se realizaron en el siglo XVII y ocasionaron una gran mortalidad [1]. Hasta el siglo pasado, los lactantes que no eran alimentados con el pecho fallecían en un porcentaje entre el 60-90%, sobre todo por contaminación bacteriana de la leche que se les administraba [1]. En la mitad del siglo XVIII, asociado a la Revolución Industrial la mujer accedió al trabajo y, paralelamente, se condujeron evaluaciones sistemáticas de leche de varias especies sin que se tradujera en cambios en la composición de las leches utilizadas [2]. No fue hasta finales del siglo XIX cuando se logró determinar la composición de la leche materna y de la leche de vaca mostrando las grandes diferencias en el contenido proteico y despertando la inquietud de generar fórmulas que pudieran cubrir las necesidades de energía y nutrientes [2]. En 1898, Heubner y Rubner publicaron un estudio del metabolismo y necesidades calóricas en niños y por primera vez la nutrición infantil planteó el enfoque según las necesidades calóricas del lactante y no según el volumen del estómago, como era habitual hasta entonces [2]. Además, la industria láctea ya había avanzado en los aspectos de inocuidad e higiene y desarrollaron la esterilización y pasteurización adecuada, así como técnicas que mejoraron las condiciones de manipulación y almacenamiento de la leche, aspecto que no existía a principios del siglo XIX, siendo así los biberones la principal causa de muerte en los lactantes durante el primer año de vida [3].

Poco a poco las fórmulas se fueron estableciendo como una alternativa válida y fueron llamadas como “adaptadas” puesto que su composición es similar a la leche humana desde el punto de vista nutritivo, es decir, similar aporte en energía, proteínas, hidratos de carbono, lípidos, vitaminas y minerales aunque no en factores de protección intestinal frente a infecciones y riesgo de alergia, dado que la leche humana contiene gran cantidad de componentes bioactivos que ayudan a nutrir al recién nacido en desarrollo y

es considerada el “estándar de oro” para una nutrición temprana [2,3].

En adelante, lo que ocurrió fue la incorporación gradual de otros nutrientes a las fórmulas en respuesta a la presencia de deficiencias dentro de poblaciones infantiles. Fue así como al principio de la década de 1970, ya muy pocos lactantes eran amamantados, lo que hoy conocemos como el mayor experimento realizado en la especie humana [4]. Por otra parte, en el caso de niños nacidos de pre-término (menores a 37 semanas de gestación), quienes tienen necesidades aumentadas de energía, proteínas, grasas y de algunos micronutrientes como calcio y fósforo, si la lactancia materna no es suficiente, se establece el uso de fórmulas lácteas especiales [5].

Es sabido que en niños prematuros las intervenciones con nutrición precoz y mayor aporte de proteínas han documentado reducción de la restricción de crecimiento postnatal (RCPN), un mejor crecimiento craneano, mejor talla y mejor desarrollo evaluado a los 2 y a los 5 años [6]. También el neurodesarrollo se ha asociado al mejor cuidado nutricional y a mejores logros de crecimiento [5]. Por lo tanto, hoy tenemos fórmulas especiales para prematuros, más concentradas en energía, proteínas y micronutrientes. Debido a todo lo anterior, en 1981 la Comisión del *Codex Alimentarius* describe los componentes necesarios aprobados para ser incluidos en la fórmula infantil [3], lo cual ha tenido nuevas revisiones y ajustes en términos de las necesidades y nueva evidencia que ha surgido en la nutrición pediátrica [7]. Este capítulo en específico tiene como objetivo revisar en detalle aquellos componentes que actualmente se justifican a ser considerados en la formulación del producto, el cual tiene la gran tarea de suplir, al menos en los aspectos nutricionales mínimos, un alimento perfecto, todo con la finalidad de asegurar tanto el crecimiento como el desarrollo necesario en una etapa altamente susceptible como son los primeros 2 años de vida, cuando la leche materna no se encuentra disponible.

2. Características nutricionales de las fórmulas lácteas

Distintos comités de nutrición de sociedades encargadas de dar las directrices sobre la manera de alimentar a los recién nacidos y lactantes a nivel internacional, entre ellos la Asociación Española de Pediatría (AEP), la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP) y la American Academy of Pediatrics (AAP), así como la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiendan la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida y, tras la introducción de la alimentación complementaria, seguir con el pecho tanto tiempo como lo desee la madre, afirmándose en el concepto de que la leche materna es el mejor alimento para el recién nacido y lactante [8-11]. Además, señalan que los niños menores de un año no se deben alimentar con leche de vaca cruda sin modificar o sin pasteurizar como sustituto de la leche humana, puesto que la leche no modificada no proporciona suficiente vitamina E, hierro o ácidos grasos esenciales, así como se ha establecido que el sistema digestivo de los bebés no puede manejar altos niveles de proteí-

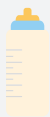
nas, sodio y potasio, característicos de leche de vaca sin modificar [11]. De esta forma establecen que la nutrición adecuada es la que aporta los nutrientes básicos en las mismas proporciones que la leche materna [12].

Son precisamente los componentes nutricionales de la leche materna aquellos que las fórmulas lácteas intentan imitar, aunque aún no es posible igualarla en varios aspectos (**Figura 1**). Sin embargo, existen indicaciones que permiten establecer los componentes mínimos en la formulación de estas. Por ejemplo, en Chile el Reglamento Sanitario de los Alimentos (RSA) DS N° 977/96 (actualizado en enero 2019) en sus Artículos 494-496 define “fórmula de iniciación” como aquella que una vez reconstituida de acuerdo a las recomendaciones del fabricante está destinada a satisfacer todos los requerimientos nutricionales del lactante durante los primeros cuatro a seis meses de vida, aunque puede ser usada además de otros alimentos para lactantes hasta la edad de un año, con un aporte mínimo calórico de 60 kcal/100 ml y aporte proteico de 1,8 g/100 kcal; así como “fórmula de continuación” es aquella que forma parte de un esquema de alimentación mixta destinada al consumo de los lactantes de más de seis meses de edad con un aporte mínimo calórico de 60 kcal/100 ml y aporte proteico mínimo de 3 g/100 kcal [13].



LECHE MATERNA → Ingredientes

Agua, Carbohidratos, Ácidos carboxílicos, Proteínas, Nitrógeno no proteico, Péptidos, Triglicéridos, Fosfolípidos, Esfingolípidos, Esteroles, Vitaminas, Minerales, Factores de crecimiento, Hormonas, Enzimas, Antiproteasas, Factores antimicrobianos.



FÓRMULA ARTIFICIAL → Ingredientes

Agua, Carbohidratos, Proteínas, Grasas, Minerales, Vitaminas, Enzimas, Aminoácidos, Nucleótidos.

Figura 1. Nutrientes fundamentales presentes en la leche materna y fórmula artificial. Adaptado de Ahern y cols. [3].

Así, en las fórmulas lácteas existen seis ingredientes principales: carbohidratos, grasas, proteínas, vitaminas, minerales y otras sustancias nutritivas, cuyas recomendaciones actuales de componentes mínimos y máximos fueron definidas tanto por la ESPGHAN como por el RSA (**Tablas 1 y 2**). Otros componentes de crucial importancia para el desarrollo del niño en los primeros meses de vida también tienen cantidades definidas (**Tabla 3**). Un ejemplo es la colina, molécula precursora de acetilcolina, neurotransmisor involucrado en diversas funciones, entre las cuales se incluye la memoria y el control del músculo y que presenta beneficios en el desarrollo neurológico del lactante [14].

En el caso de las fórmulas para prematuros, estas fueron desarrolladas para cubrir requerimientos de prematuros de peso al nacimiento entre 1.000 y 2.000 g. Son más concentradas en proteínas (60%) y energía (20%) y en todos los

nutrientes, en comparación a las fórmulas de inicio y continuación [5]. Suelen llevar una mezcla de grasa vegetal y animal e ir enriquecidas en otros nutrientes como hierro, selenio, vitamina E, ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, taurina y carnitina [5]. La relación calcio : fósforo en mMol es de 1,5:1 a 2:1, dada la menor absorción de calcio por vía oral [5]. Estas fórmulas están preparadas para que con 230 a 300 ml diarios, según la marca, se cubran las recomendaciones completas de vitaminas y minerales [5]. Todo esto se debe a que el niño pretérmino se caracteriza por tener una reserva muy escasa de nutrientes, unos requerimientos elevados de energía, agua y elementos nutricionales y serias alteraciones por inmadurez. A veces, también presentan enfermedades graves en los sistemas relacionados con la digestión, absorción, metabolismo y excreción de nutrientes [16].

Nutriente	ESPGHAN 2005 [4]	RSA 2019 [10]
Energía (kcal/100 ml)	60 – 70	60 – 70
Carbohidratos (g/100 kcal)	9 – 14	9 – 14
Proteínas (g/100 kcal)	1,8 – 3,0	1,8 – 3,0
Grasas totales (g/100 kcal)	4,4 – 6,0	4,4 – 6,0
Ácido Linoleico (g/100 kcal)	0,3 – 1,2	0,3 – 1,4
Ácido α -linolénico (mg/100 kcal)	50 – No especificado	50 – No especificado

Tabla 1. Actualización de normas específicas sobre contenidos mínimos y máximos de energía y macronutrientes en fórmulas artificiales de inicio para lactantes.

Nutriente (Vitaminas)	ESPGHAN 2005 ^[4]	RSA 2019 ^[10]
Vitamina A (ug/100 kcal)	60 – 180	60 – 80
Vitamina D (ug/100 kcal)	1 – 2,5	1 – 2,5
Tiamina (ug/100 kcal)	60 – 300	60 – 300
Riboflavina (ug/100 kcal)	80 – 400	80 – 500
Niacina (ug/100 kcal)	300 – 1.500	300 – 1.500
Ácido pantoténico (ug/100 kcal)	400 – 2.000	400 – 2.000
Vitamina B6 (mg/100 kcal)	35 – 175	35 – 175
Biotina (ug/100 kcal)	1,5 – 7,5	1,5 – 10
Ácido fólico (ug/100 kcal)	10 – 50	10 – 50
Vitamina B12 (ug/100 kcal)	0,1 – 0,5	0,1 – 1,5
Vitamina C (mg/100 kcal)	10 – 30	10 – 70
Vitamina K (ug/100 kcal)	4 – 25	4 – 27
Vitamina E (ug/100 kcal)	0,5 – 5,0	0,5 – 5,0
Hierro (mg/100 kcal)	0,3 – 1,3	0,45 – 3
Sodio (mg/100 kcal)	20 – 60	20 – 60
Potasio (mg/100 kcal)	60 – 160	60 – 180
Cloro (mg/100 kcal)	50 – 160	50 – 160
Calcio (mg/100 kcal)	50 – 140	50 – 140
Fósforo (mg/100 kcal)	25 – 90	25 – 100
Magnesio (mg/100 kcal)	5 – 15	5 – 15
Zinc (mg/100 kcal)	0,5 – 1,5	0,5 – 1,5
Cobre (ug/100 kcal)	35 – 80	35 – 120
Yodo (ug/100 kcal)	10- 50	10 – 60
Manganeso (ug/100 kcal)	1 – 50	1 – 100
Selenio (ug/100 kcal)	1 – 9	1 – 9

Tabla 2. Actualización de normas específicas sobre contenidos mínimos y máximos de micronutrientes (vitaminas y minerales) en fórmulas artificiales de inicio para lactantes.

Nutriente (Otras sustancias)	ESPGHAN 2005 ^[4]	RSA 2019 ^[10]
Colina (mg/100 kcal)	7 – 50	7 – 50
Mioinositol (mg/100 kcal)	4 – 40	4 – 40
L-carnitina (mg/100 kcal)	1,2 – No especificado	1,2 – No especificado

Tabla 3. Actualización de normas específicas sobre contenidos mínimos y máximos de otras sustancias en fórmulas artificiales de inicio para lactantes.

3. Componentes específicos de las fórmulas lácteas

Las fórmulas lácteas artificiales desde su creación hasta ahora han mostrado una evolución de la mano de la investigación científica, pero también al servicio de la necesidad de lactantes en su mayoría [2]. Su composición básica ha sido descrita en el punto anterior en términos de aporte energético y cantidad de macro y micronutrientes a incorporar. Sin embargo, en la medida que ha surgido la necesidad de enfrentar ciertas patologías, se han modificado también el aporte de estos componentes no sólo en cantidad sino también resguardando la calidad de la fuente de la cual provienen, generando de esta manera las llamadas “fórmulas especiales” [15]. A continuación se presentan los componentes de las fórmulas lácteas por nutriente y algunas especificaciones referentes a fórmulas especiales asociadas a la modificación del nutriente.

3.1. Hidratos de carbono

Los carbohidratos son los macronutrientes de las fórmulas lácteas con menos controversias. La mayoría de las fórmulas disponibles contienen lactosa como único carbohidrato o lactosa en cantidad predominante y, en menor proporción, maltodextrinas (que son poco fermentables) [16]. La lactosa necesita de la actividad de la lactasa para dar lugar a glucosa y galactosa. La enzima lactasa en el borde del cepillo del intestino delgado alcanza concentraciones máximas tardías en el desarrollo fetal, pero algo de lactosa no dividida generalmente llega al intestino distal, donde su fermentación permite la proliferación de bacterias acidófilas, a saber, *Lactobacillus*. La lactosa también se ha demostrado que mejora la absorción de calcio en lactantes entre 8 y 12 semanas de edad [16]. El significado de este beneficio en los recién nacidos a término no está claro porque la absorción de calcio se ha demostrado en lactantes que consumen fórmu-

las sin lactosa [17].

La galactosa es fundamental para la formación de galactocerebrósidos del sistema nervioso central y la glucosa para la formación del glucógeno hepático en el niño [18]. Por tanto, la lactosa es crítica en la formulación y para las propiedades fisicoquímicas durante el procesamiento y el almacenamiento de una fórmula láctea [18]. El proceso de secado por pulverización hace que la lactosa esté en su forma amorfa. La lactosa amorfa es higroscópica y susceptible a condiciones ambientales tales como humedad y temperatura [19]. El almacenamiento prolongado puede provocar cambios fisicoquímicos que incluyen la cristalización de la lactosa, lo que provoca una mayor liberación de agua y facilita las reacciones de pardeamiento no enzimático (Maillard) en la fórmula [19].

Las fórmulas sin lactosa, de soya y especiales contienen uno o más de los siguientes carbohidratos: maltodextrina de maíz, almidón de maíz modificado o sólidos de jarabe de maíz o sacarosa [15]. La maltodextrina y los polímeros de glucosa proporcionan una baja osmolaridad y una buena digestibilidad y absorción [20]. El agregado de sacarosa y fructosa a las fórmulas es cuestionado dada la predilección de los lactantes al sabor dulce que los conduciría a rechazar otros alimentos y, por otro lado, por los efectos negativos en la salud dental al favorecer el desarrollo de caries [18]. Por otro lado, la adición de glucosa a la fórmula infantil conduciría a un marcado aumento de la osmolaridad, lo cual no es deseable y puede causar efectos adversos en los lactantes; la adición de 1 g de glucosa por 100 ml de fórmula aumenta la osmolalidad en 58 mOsm/kg [20]. Por lo tanto, la adición de glucosa a las fórmulas infantiles no está recomendada.

Una especial atención merecen los prebióticos (galacto o fructooligosacáridos) que en la actualidad han extendido su uso en las fórmulas de inicio. La leche materna contiene oligosacáridos (human milk oligosaccharides, o HMOs por su sigla en inglés) que son moléculas sintetizadas y secretadas por la glándula mamaria a partir de

lactosa a la que diversas enzimas unen monosacáridos simples (glucosa, galactosa, n-acetil galactosamina, fucosa y ácido siálico), absorbidos a nivel del intestino como trazas [21]. Durante los primeros meses de vida, los HMOs participan en procesos asociados a la maduración de tejidos y sistemas del tubo digestivo, modulan algunos procesos metabólicos y ejercen efectos prebióticos y antimicrobianos [22]. Contrario a la leche materna, la leche de vaca contiene menos oligosacáridos y estos son mayormente especies sialiladas (ácidos y no fucosilados) [23]. Debido a esto es que se agregan prebióticos a las fórmulas infantiles en base de leche de vaca, sin embargo, esto fue solo a partir de 1995, cuando se propuso su uso en la modulación de la microbiota colónica [24]. La idea de complementar las fórmulas infantiles con oligosacáridos similares a los que se encuentran en la leche humana se ha discutido en función de la bioactividad de los oligosacáridos de la leche bovina (BMO), la cual sería similar a la leche humana y, por tanto, los oligosacáridos bovinos podrían usarse en productos lácteos como componentes bioactivos en la nutrición humana [23]. La posibilidad de disponer de HMOs sintéticos con alto grado de pureza y en cantidades considerables está permitiendo estudios con importante número de lactantes y seguimientos a largo plazo, reforzando la evidencia de que junto con no inducir alteraciones en el crecimiento, estos protegerían a los lactantes de procesos infecciosos [25]. En la actualidad existen oligosacáridos aprobados para su inclusión en fórmulas infantiles, las cuales han mostrado también, a través de diversos estudios clínicos, una interacción beneficiosa incluso en lactantes con alergia [26-28]. De todas formas, existe polémica aún respecto a los resultados de estos estudios y la ESPGHAN plantea la necesidad de ensayos definiendo dosis óptimas y duración de la ingesta, así como proporcionar más información a largo plazo de la seguridad del uso tanto de prebióticos como también probióticos [29].

3.2. Proteínas

La leche humana y la leche de vaca difieren sustancialmente en la proporción de proteína de suero/caseína (aproximadamente es de un 60:40 en la leche humana y 20:80 en la leche de vaca), así como también en la proporción de proteínas específicas [30]. Aunque las fórmulas infantiles actuales imitan de cerca la proporción de suero/caseína de la leche humana, algo que al menos el RSA chileno lo exige, la concentración de α -lactoalbúmina (proteína dominante en la leche humana) es relativamente baja en la fórmula, mientras que la beta-lactoglobulina, una proteína que no se encuentra en la leche humana, es la proteína de suero más dominante en la fórmula [30]. Debido a las diferencias en los perfiles de proteínas de la leche humana y la fórmula infantil, donde la proteína de la leche de vaca presenta una menor digestibilidad, se limita el suministro de aminoácidos esenciales, y así los perfiles de aminoácidos difieren [31]. Para cumplir con todos los requisitos de aminoácidos esenciales de los bebés, las concentraciones de proteína en la fórmula deben ser más altas que las de la leche humana [32]. Así, las proteínas de las fórmulas infantiles para los primeros 6 meses deberían ajustarse a 4 conceptos fundamentales:

1. Ser de buena calidad: contener los 10 aminoácidos esenciales (metionina, valina, leucina, lisina, isoleucina, cistina, histidina, treonina, triptófano, fenilalanina) en una secuencia adecuada y algunos semiesenciales como la taurina, arginina, etc.
2. Contenerlos en una cantidad adecuada.
3. Que al ingerirlos induzcan en sangre un aminograma semejante al que exhibe el recién nacido o lactante alimentado con leche materna. Esto no se consigue con la leche de vaca no modificada, que posee aproximadamente un 18% de proteína de suero (lactoalbúmina y lactoglobulina)

y un 82% de caseína, que induce altos niveles de fenilalanina y tirosina y bajos de cistina y triptófano; para alcanzar el aminograma en sangre deseado, hay que alcanzar el 40% de caseína y el 60% de proteína de suero, o un 30% de caseína y un 70% de proteína de suero, o bien un 50% de ambas.

4. Que incluyan unas concentraciones de triptófano adecuadas, ya que en el recién nacido y lactante se comporta como aminoácido esencial. El triptófano es un precursor de la serotonina que interviene en la función de los neurotransmisores, cuyo déficit provoca una alteración de los patrones del sueño [33]. Con el contenido proteico elevado de la mayoría de las leches infantiles, el contenido en triptófano es el adecuado, pero a costa de que el resto de la mayoría de los aminoácidos sea elevado. Se ha demostrado que disminuyendo la cantidad de proteína en la fórmula infantil con una mayor proporción de α -lactoalbumina resultan concentraciones de triptófano en plasma similares a las de niños alimentados con lactancia materna [34]. Se conoce que las concentraciones de triptófano y cisteína en la leche de vaca son aproximadamente la mitad de las que se encuentran en la leche humana, cuando se expresan como proporción de la proteína total. Para el caso de la cisteína, componente del tripéptido glutatión, importante en el sistema antioxidante del neonato, también es precursor de la taurina, un aminoácido que no se incorpora a las proteínas pero que es un componente de las sales biliares y que también puede desempeñar un papel en el desarrollo del cerebro [34].

La mayoría de las fórmulas tienen un contenido de proteínas similar entre ellas. El aporte proteico en las leches de inicio oscila entre 1,2

a 2,0 g/100 ml para imitar el valor biológico de las proteínas de la leche materna (0,9 a 1,1 g/100 ml) con un contenido adecuado de aminoácidos esenciales [3]. Mientras que en las fórmulas de continuación el promedio es de 2,4 g/100 ml representando una carga renal de solutos moderada, que alcanza a cubrir las necesidades de aminoácidos esenciales en la alimentación mixta y asegura la síntesis de aminoácidos no esenciales necesarios para la función plástica de las proteínas [3].

Un aspecto controversial y a considerar en el uso de fórmulas es precisamente esta mayor ingesta de proteínas de los lactantes que manifiestan concentraciones significativamente más altas de aminoácidos plasmáticos y nitrógeno ureico en sangre que los niños que reciben lactancia materna [30]. Esto ha sido considerado como una fuente potencial de “estrés metabólico” en tejidos como el hígado y riñones de un lactante aún en desarrollo [35]. Quizás más preocupante son las concentraciones significativamente más altas de insulina sérica en lactantes alimentados con fórmula, probablemente causado por las elevadas concentraciones de aminoácidos insulínogénicos (valina, leucina, isoleucina) [35]. Las consecuencias a largo plazo de esta hiperinsulinemia temprana se han vinculado al mayor riesgo de diabetes y obesidad [35-37].

Las fórmulas infantiles se pueden clasificar además como intactas (o no hidrolizadas), fórmulas parcialmente hidrolizadas, fórmulas extensamente hidrolizadas y fórmulas de aminoácidos, dependiendo del grado de hidrólisis de sus proteínas [38]. Usando una variedad de métodos artificiales, estas proteínas intactas pueden romperse hacia abajo en componentes más pequeños o péptidos [39]. En general, las parcialmente hidrolizadas tienen péptidos que son <5 kDa con una distribución de tamaño de 3-10 kDa, mientras que las extensamente hidrolizadas tienen péptidos que son <3 kDa [38]. Las fórmulas a base de aminoácidos contienen aminoácidos libres para bebés que son sensibles incluso a péptidos pequeños de proteína de leche de vaca

[38]. Así, estas fórmulas especiales han sido producidas con el objetivo de estimular la inducción de tolerancia oral manteniendo péptidos de tamaño e inmunogenicidad suficientes [38]. Son fórmulas de leche de vaca modificadas, basadas 100% en proteína de suero y se han sometido a hidrólisis químicas o enzimáticas para reducir el peso molecular [39]. El proceso da como resultado pequeños péptidos y aminoácidos [37]. Estas fórmulas se consideran hipoalérgicas de acuerdo con los estándares de la FDA y son menos propensos a causar una reacción alérgica, aunque también son eficaces para reducir el riesgo de alergias [39]. Para una utilización óptima de la fuente de proteína hidrolizada, esta debe presentar también un patrón de aminoácidos esenciales comparables a la leche materna [40]. Las fórmulas extensamente hidrolizadas tienen como objetivo neutralizar epítopes alérgicos [41]. Son recomendadas para intolerancia y sensibilidad a la leche de vaca y/o proteína de soya y para enfermedades de malabsorción gastrointestinal o hepatobiliar [42]. Las fórmulas a base de aminoácidos que contienen 100% de aminoácidos libres están hechas específicamente para bebés cuyos síntomas de hipersensibilidad persisten ampliamente incluso habiendo usado proteína de leche de vaca hidrolizada y se indican para el manejo dietético de la mala digestión de proteínas, malabsorción, deterioro del tracto gastrointestinal, síndrome del intestino corto, alergias alimentarias severas, trastornos gastrointestinales eosinofílicos y, en general, casos graves como anafilaxia [43].

3.3. Lípidos

El aporte correcto de grasas en las fórmulas lácteas según ESPGHAN sería de 4,4 g a 6 g por 100 kcal del total energético diario, es decir, de 2,7 a 4,1 g/100 ml; para ello, en las leches infantiles se usan aceites de cártamo, soya, girasol, oliva [44] o bien aceite de palma para lograr el ácido palmítico en niveles similares a los de la leche humana [45]. En resumen, una mezcla de

aceites vegetales para conseguir un acidograma similar al de la leche materna. El RSA chileno prohíbe la utilización de aceite de sésamo y aceite de algodón, además de declarar que los ácidos láurico y mirístico en conjunto no deberán superar el 20% mientras que ácido erúcico (C22:1n-9) solo el 1% y el contenido de ácidos grasos trans no deberá superar el 3% del contenido total de ácidos grasos y no se utilizarán aceites y grasas hidrogenadas comercialmente [13].

El recién nacido y lactantes alimentados con leches de inicio están en inferioridad de condiciones en cuanto a la digestión de las grasas que los niños alimentados con leche materna [1]. Al igual que la leche humana, los lípidos en la leche bovina están presentes principalmente en los glóbulos como una emulsión de aceite en agua [46]. La mayor parte de la grasa está saturada y alrededor del 11% de los ácidos grasos son ácidos grasos de cadena corta, casi la mitad de los cuales es ácido butírico (C4:0) [43]. En la leche materna el ácido palmítico está esterificado preferentemente en posición 2 de los triglicéridos, mientras que en los preparados para lactantes con grasa de leche de vaca no modificada lo está en las posiciones 1,3 [1]. Esta distribución específica de los ácidos grasos en el triglicérido desempeña un papel clave en la digestión y absorción de los lípidos [1]. Con esta modificación de la grasa parece que se consigue una disminución de la esteatorrea fisiológica que podría presentar el niño alimentado con fórmulas, y de la cantidad de jabones calcáreos de las heces, disminuyendo su consistencia [47].

De los ácidos grasos esenciales (AGE) aquellos que los seres humanos no pueden sintetizar y por eso deben ser aportados desde el exterior, el ácido linoléico (C18:2n-6, AL) aportará un 7,1% del aporte energético total; el ácido alfa-linolénico (C18:3n-3, ALA), un 0,9 % de la energía total [7]; y, la relación n-6/ n-3 estará entre un 5:1 a un máximo de 15:1 [7,13]. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA) como el ácido araquidónico (C20:4n-6, ARA) y el ácido docosahexanoico (C22:6n-3, DHA) son impor-

tantes en la fisiología del sistema nervioso, inmunológico y se ha demostrado una correlación directa entre los aportes de los LCPUFA y un correcto crecimiento somático y de las estructuras del SNC en el prematuro. La suplementación con LCPUFA en las fórmulas para recién nacidos a término ni perjudica ni parece indispensable, pues en el cerebro del recién nacido a término hay una correcta elongación y desaturación [48].

La composición de los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) en la leche humana varía según la ingesta alimentaria de la madre [49]. En general, las concentraciones de DHA son las más variables de todas las concentraciones de ácidos grasos en la leche humana, aspecto que en nuestro grupo de investigación pudimos evaluar en mujeres chilenas [49] mientras que el contenido de ARA es mucho más estable [50]. Esta situación tan dependiente de la dieta materna es uno de los aspectos positivos de entregar una fórmula láctea con DHA incorporado, el cual permite asegurar el aporte necesario y estable de este LCPUFA con su consecuente beneficio asociado [51]. De hecho, dada la mejora significativa en el comportamiento y los resultados de desarrollo neurológico en la primera infancia, una nueva regulación de la Unión Europea establece la adición obligatoria de DHA a la fórmula infantil a partir del año 2020 [3], aunque esto ya ha despertado controversia y un panel de expertos de la Academia Europea de Pediatría y la Fundación de Salud Infantil ya ha publicado su postura al respecto, recomendando de manera encarecida que junto con DHA debe proporcionarse además ARA en cantidades, al menos, iguales [51].

El área con mayores proyecciones respecto a los ingredientes funcionalmente activos de tipo graso es la inclusión de membranas de glóbulos grasos de leche (MFGM) en fórmulas infantiles. Varios ensayos clínicos destacan los beneficios de esta suplementación, mostrando resultados positivos respecto a la capacidad de proteger contra el daño intestinal por *Clostridium difficile* o la reducción de la incidencia de otitis media aguda [52,53].

3.4. Micronutrientes

Probablemente de todos los micronutrientes a incorporar (Tabla 2), la fortificación de hierro sea la más relevante. Esta se implementó en 1959 en respuesta al reconocimiento de una alta prevalencia de deficiencia de hierro y anemia entre lactantes alimentados con fórmula. El hierro de la leche humana se absorbe a una tasa mayor (20% a 50%) en comparación con la leche de vaca (4% a 7%) [54]. Por ello, para compensar la menor biodisponibilidad, todas las fórmulas fortificadas contienen 1,8 mg/100 kcal de hierro en comparación con 0,45 a 0,9 mg /100 kcal en leche humana [3]. La recomendación encarecida es que todos los bebés alimentados con fórmula reciban fórmulas fortificadas con hierro para prevenir la anemia [17].

La vitamina D en la actualidad se presenta como un nutriente en deficiencia de manera transversal en la población [55]. El riesgo general de deficiencia de vitamina D en los lactantes no es sólo por la ingesta sino también está correlacionado con la exposición general al sol con un riesgo creciente en climas con un índice solar más bajo [56]. Además, las reservas normales de vitamina D presentes al nacer se agotan en ocho semanas [57]. Por ello, la recomendación es la exposición a la luz de sol y el uso de suplementos de vitamina D para lactantes amamantados [58]. Sin embargo, dada la cantidad aportada en las fórmulas, los bebés alimentados con estas a menudo tienen una concentración sérica más alta de metabolitos de vitamina D [12]. Respecto al contenido de otros micronutrientes en las fórmulas infantiles, se basa en una combinación de conjuntos de datos, incluidos ingestas dietéticas de referencia específicas para la edad, composición de la leche humana, diferencias inherentes en la biodisponibilidad de nutrientes específicos en la leche humana y la fórmula, entre otros.

3.5. Otros nutrientes

En los últimos años se han adicionado dife-

rentes sustancias a las fórmulas infantiles:

3.5.1. Taurina:

Es el segundo aminoácido más abundante en la leche materna y se considera condicionalmente esencial en el prematuro y lactante. Mejora la absorción de las grasas, aumenta la síntesis de los ácidos biliares y es muy importante para el desarrollo de la retina y maduración del SNC [1]. El recién nacido tiene una escasa actividad enzimática hepática, necesaria para el metabolismo de los aminoácidos sulfurados cuyo producto final es la taurina, por lo que parece razonable el aporte exógeno de este aminoácido en las fórmulas [6].

3.5.2. Lactoferrina:

Se une a un complejo de hierro y ácido siálico y actúa como factor de crecimiento intestinal además de tener propiedades antimicrobianas. La concentración de lactoferrina en la leche de vaca es menor que en la leche humana, por lo que las fórmulas basadas en leche de vaca contienen cantidades inferiores de lactoferrina [6]. En la actualidad es un ingrediente disponible y considerado seguro para su inclusión en la fórmula infantil [58].

3.5.3. Nucleótidos:

Son nutrientes semiesenciales que pueden convertirse en esenciales para el lactante. Actúan fundamentalmente estimulando el sistema inmunitario en el tracto gastrointestinal y son importantes en épocas de crecimiento y en la recuperación de los daños tisulares [59]. La adición de nucleótidos en las fórmulas infantiles estimula y modula el sistema inmunitario, mejora el desarrollo y crecimiento de la microbiota intestinal, mejora la absorción de hierro y regula el metabolismo lipídico [59]. Sin embargo, es preciso un mayor estudio de los efectos funcionales a largo plazo para determinar los valores óptimos y seguros, así como recomendar la generalización de su empleo en fórmulas infantiles para lactantes a término [59].

3.5.4. Luteína:

La luteína se deriva de la familia de los carotenoides junto con su isómero zeaxantina y se encuentra en vegetales de hoja verde. Los humanos no pueden sintetizar estos pigmentos en el cuerpo. Por lo tanto, se requiere la ingesta a través de alimentos o suplementos [60].

4. Conclusión

Hoy se continúa estudiando la leche humana como patrón de referencia para la incorporación de factores presentes en ella, que aún son un desafío para el futuro. Sin duda la constante comparación de los componentes de las fórmulas lácteas con la leche humana lleva a reflexionar sobre la importancia que este alimento tan noble tiene para nuestra especie. Los constantes estudios y avances tecnológicos permiten que hoy tanto fórmulas lácteas de inicio como de continuación logren cubrir requerimientos de energía, macro y micronutrientes (vitaminas y minerales) del lactante. Incluso hoy se le agregan otros nutrientes, tales como taurina, lactoferrina, nucleótidos, luteína, etc. Pero, aún así, se mantienen diferencias con la leche materna como, por ejemplo, la ausencia de componentes inmunológicos. Actualmente se mantiene un permanente esfuerzo para incorporar todos los avances en el campo de la nutrición infantil, de manera de tener la mejor opción posible de reemplazo de la leche materna, y ser capaces al momento de indicar un alimento como sustituto o complemento, de asegurarnos que este sea el más adecuado según los requerimientos del lactante. Los esfuerzos en políticas estructurales de los gobiernos deben estar volcados en asegurar, ante todo, la leche materna como primer alimento y la investigación debe avanzar en entregar la evidencia que nos permita poder ofrecer un producto de la calidad nutricional lo más cercana posible a este estándar de oro, cuando este no es posible de entregar.

Referencias

1. Martínez B. Estudio comparativo de la leche de mujer con las leches artificiales. *An. Pediatr. (Barc)*. 2005;03 Supl 1:43-53.
2. Barness L.A. History of infant feeding practices. *Am. J. Clin. Nutr.* 1987;46 Suppl 1:168-70.
3. Ahern G.J. y cols.. Advances in Infant Formula Science. *An. Rev. Food Sci. Technol.* 2019;10:75-102.
4. Vahlquist B.O. Modalidades de la lactancia natural en la actualidad. Informe sobre el estudio en colaboración de la OMS acerca de la lactancia natural. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 1981.
5. Mena P. y cols. Nutrición intrahospitalaria del prematuro. Recomendaciones de la Rama de Neonatología de la Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev. Chil. Pediatr.* 2016;87:305-21.
6. Trabazo R.L. Tendencias actuales en la formulación de alimentos para niños. *An. Pediatr. (Barc)*. 2005;03 Supl 1:3-15.
7. Koletzko B. y cols. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005;41:584-99.
8. Agostoni C. y cols. Breast-feeding: A Commentary by the ESPGHAN. Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009;49:1.
9. Academia Americana de Pediatría. Documento recomendaciones sobre lactancia materna. 2018. Disponible en línea: <https://www.healthychildren.org/English/ages-stages/baby/breastfeeding/Pages/default.aspx>. (Acceso el 05/02/2020).
10. Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones sobre lactancia materna. 2012. Disponible en línea: <https://www.aeped.es/sites/default/files/201202-recomendaciones-lactancia-materna.pdf>. (Acceso el 05/02/2020).
11. Organización Mundial de la Salud. Alimentación del lactante y del niño pequeño. 2018. Disponible en línea: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>. (Acceso 05/02/2020).
12. Martin C.R. y cols. Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients*. 2016;8:279.
13. República de Chile ministerio de salud división jurídica. Reglamento sanitario de los alimentos. DTO. N° 977/96. Publicado en el Diario Oficial de 13.05.97.
14. Zeisel S.H. y cols. Choline, phosphatidylcholine and sphingomyelin in human and bovine milk and infant formulas. *J. Nutr.* 1986;116:50-8.
15. Tamayo G. y cols. Fórmulas infantiles especiales. *An. Esp. Pediatr.* 1997;47:455-65.
16. Agostoni C. y cols. Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal* 2014;12:3760.
17. Martínez J.A. y Ballew M.P. Infant Formulas. *Pediatrics in Review* 2011;32:5.
18. Crawley H. y Westland S. *Infant Milks in the UK: A Practical Guide for Health Professionals*. London, UK: First Steps Nutrition Trust; 2017.
19. Saxena J. y cols. Physicochemical properties and surface composition of infant formula powders. *Food Chem.* 2019;297:124967.
20. Alves I.N. y cols. Influence of dilution, time, and temperature after preparation on the osmolality of infant formulas given to newborns. *Rev. Paul. Pediatr.* 2018;36:415-21.
21. Brunser O. Hidratos de carbono complejos en la leche materna: los oligosacáridos. *Rev. Chil. Nutr.* 2019; 46:626-32.
22. Brunser O. Leche Materna: Características funcionales de los oligosacáridos de la leche materna. *Rev. Chil. Nutr.* 2019;46:633-43.
23. S.Martín-Sosa, M.J. y cols. Sialyloigosaccharides in Human and Bovine Milk and in Infant Formulas: Variations with the Progression of Lactation. *Journal of Dairy Science* 2003; 86: 52-9.
24. Gibson G.R. y Roberfroid M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.* 1995;125:1401-12.
25. Brunser O. Leche Materna: Efectos de los oligosacáridos de la leche materna en el crecimiento y desarrollo de los lactantes. *Rev. Chil. Nutr.* 2019; 46:644-52.
26. Vandenplas Y. y cols. Oligosaccharides in infant formula: more evidence to validate the role of prebiotics. *Br. J. Nutr.* 2015;113:1339-44.
27. Wopereis H. y cols. Intestinal microbiota in infants at high risk for allergy: effects of prebiotics and role in eczema development. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018;141:1334-42.e5.
28. Bettler J. y Euler A.R. An evaluation of the growth of term infants fed formula supplemented with fructooligosaccharide. *Int. J. Probiotics Prebiotics* 2006;1:19-26.
29. Braegger C. y cols. Supplementation of Infant Formula With Probiotics and/or Prebiotics: A Systematic Review and Comment by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN.* 2011;52:2.
30. Mena P. y Milad M. Variaciones en la composición nutricional de la leche materna. Algunos aspectos de importancia clínica. *Rev. Chil. Pediatr.* 1998;69:116-21.
31. Martínez A. y Martínez de Victoria E. Proteínas y péptidos en nutrición enteral. *Nutr. Hosp.* 2006;21:01-14.
32. Lien E.L. Infant formulas with increased concentrations of alpha-lactalbumin. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003;77:1555S-58S.
33. Heine W.E. The significance of tryptophan in infant nutrition. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1999;467:705-10.
34. Vina J. y cols. L-Cysteine and glutathione metabolism are impaired in premature-infants due

- to cystathionase deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995;61:1067-69.
35. Koletzko B. y cols. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;89:1836-45.
 36. 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-7S.
 37. Totzauer M. y cols. Effect of Lower Versus Higher Protein Content in Infant Formula Through the First Year on Body Composition from 1 to 6 Years: Follow-Up of a Randomized Clinical Trial. *Obesity.* 2018;26:1203-10.
 38. Cabana MD. The Role of Hydrolyzed Formula in Allergy Prevention. *Ann. Nutr. Metab.* 2017;70:38-45.
 39. Vandenplas Y. y cols. Hydrolyzed formulas for allergy prevention. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014;58:549-52.
 40. Rigo J. y cols. Nutritional evaluation of protein hydrolysate formulas. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1995;49:S26-38.
 41. Martínez B. Fórmulas extensivamente hidrolizadas. Importancia del grado de hidrólisis. *Acta Pediatr Esp.* 2018;76:115-22.
 42. Vandenplas Y. y cols. Middle East Consensus Statement on the prevention, diagnosis, and management of cow's milk protein allergy. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2014;17:61-73.
 43. Berni Canani R. y cols. Amino acid-based formula in cow's milk allergy: long-term effects on body growth and protein metabolism. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017;64:632-38.
 44. Månsson H.L. Fatty acids in bovine milk fat. *Food & Nutr. Res.* 2008;52:1821.
 45. Bronsky J. y cols. Palm Oil and Beta-palmitate in Infant Formula: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2019;68:742-60.
 46. García C. y cols. Fat and protein of cow's milk: components, synthesis, and modification. *Arch. Zootec.* 2014;63:85-105.
 47. Aggett P.J. y cols. Comment on the content and composition of lipids in infant formulas. ESPGAN Committee on Nutrition. *Acta Paediatr. Scand.* 1991;80:887-96.
 48. Lama More R.A. y Moráis López A. Las grasas en la alimentación infantil. Importancia de los ácidos grasos poliinsaturados. *An. Pediatr (Barc).* 2005;1:16-23.
 49. Barrera C. y cols. The Impact of Maternal Diet during Pregnancy and Lactation on the Fatty Acid Composition of Erythrocytes and Breast Milk of Chilean Women. *Nutrients.* 2018;28;10.
 50. Brenna J.T. y cols. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007;85:1457-64.
 51. Koletzko B. y cols. Should formula for infants provide arachidonic acid along with DHA? A position paper of the European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019;00:1-7.
 52. Bhinder G. y cols. Milk fat globule membrane supplementation in formula modulates the neonatal gut microbiome and normalizes intestinal development. *Sci. Rep.* 2017;7:45274.
 53. Timby N. y cols. Infections in infants fed formula supplemented with bovine milk fat globule membranes. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015;60:384-89.
 54. González R. Biodisponibilidad del hierro. *Revista Costarricense de Salud Pública.* 2005;14:6-12.
 55. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017;18:153-65.
 56. Mendoza B. y Ronco A. Estacionalidad de la vitamina D plasmática: su importancia en la clínica y en la salud. *Revista Médica del Uruguay.* 2016;32:80-86.
 57. Alibercha R.M. y cols. Vitamin D: pathophysiology and clinical applicability in paediatrics. *An. Pediatr. (Barc).* 2012;77:279.e1-279.e10.
 58. Wakabayashi H. y cols. Quality control of commercial bovine lactoferrin. *BioMetals* 2018;31:313-19.
 59. Brunser O. y cols. Effect of dietary nucleotide supplementation on diarrheal disease in infants. *Acta Paediatrica.* 1994;83:188-91.
 60. Eggersdorfer M. y Wyss A. Carotenoids in human nutrition and health. *Arch. Biochem. Biophys.* 2018;652:18-26.