

## Encuentro con expertos en Nutrición

### Ingredientes funcionales en las fórmulas infantiles

J.J. DÍAZ MARTÍN, P. DÍAZ GARCÍA

Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

#### INTRODUCCIÓN

La leche humana es el mejor alimento que una madre puede ofrecer a su hijo en los primeros meses de vida. A lo largo de la historia de la humanidad y hasta hace relativamente poco tiempo, cuando por cualquier razón una madre no podía amamantar a su hijo recién nacido, las posibilidades de que este sobreviviera al primer año de vida eran muy escasas salvo que pudiera disponerse de un ama de cría que lo amamantara en su lugar.

El uso de leche de otros mamíferos, sobre todo de vaca, nunca fue una alternativa segura, aunque en ocasiones era la única posible. Entre finales del siglo XIX y la primera mitad del siglo XX comienzan a desarrollarse productos destinados a sustituir la leche humana, llamados inicialmente “sopa para lactantes” o “leche sintética adaptada”, pasando posteriormente a denominarse “fórmulas adaptadas” y actualmente fórmulas para lactantes.

El objetivo inicial de las mismas era conseguir parecerse lo más posible a la leche materna. Actualmente disponemos de productos con una composición bastante similar a la leche humana, aunque aún se siguen observando notables diferencias en la funcionalidad entre dichas fórmulas y la leche materna. Los lactantes alimentados al pecho presentan diferencias sensibles respecto de los alimentados con biberón en tres grandes áreas: fisiológica (patrón de crecimiento y composición corporal), bioquímica (composición plasmática, metabólica) y funcional (respuesta inmune, neurodesarrollo y morbilidad)<sup>(1)</sup>.

Gran parte de los beneficios que otorga la leche materna dependen de la existencia en su composición de un conjunto de elementos cuya misión va más allá de constituir aportes nutricionales. Muchos de estos componentes de la leche humana ni tan siquiera son digeridos por el intestino del lactante, lo que indica que su misión no es nutricional. En conjunto se denominan componentes funcionales. Estos componentes pueden ser hidratos de carbono, grasas y proteínas, pero también se incluyen nucleótidos, hormonas, células e incluso microorganismos<sup>(2)</sup>.

De la misma manera, las fórmulas infantiles han incorporado en su composición algunos ingredientes funcionales con el fin de estrechar el “gap” existente entre estas y la LH. En la tabla I se detallan los principales ingredientes funcionales incluidos en los últimos años en las fórmulas para lactantes.

Las fórmulas infantiles deben contener solamente sustancias en la cantidad que sea precisa para conseguir un efecto nutricional o un beneficio de otra naturaleza. La inclusión de componentes innecesarios o en cantidades excesivas, puede suponer una carga para determinadas funciones fisiológicas del lactante que pudieran no encontrarse totalmente desarrolladas, como por ejemplo, la capacidad de concentrar la orina.

#### HIDRATOS DE CARBONO

La lactosa es el principal carbohidrato presente en la leche. En la leche humana, existe además una importante cantidad de moléculas de oligosacáridos, cuya función va

Correspondencia: Dr. Juan J. Díaz Martín. Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo  
Correo electrónico: juanjo.diazmartin@gmail.com

© 2022 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

**TABLA I.** PRINCIPALES INGREDIENTES FUNCIONALES DE LAS FÓRMULAS INFANTILES.

<b>Hidratos de carbono</b>
Oligosacáridos de la leche humana (HMOS), galactooligosacáridos (GOS), fructooligosacáridos (FOS)
<b>Grasas</b>
Betapalmitato, LC-PUFAS, MFGM
<b>Proteínas</b>
Alfa lactalbúmina, osteopontina, lactoferrina, MFGM, BSSL
<b>Otros</b>
Nucleótidos, probióticos, postbióticos
<i>LC-PUFAS: ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga; MFGM: membrana del glóbulo graso de la leche; BSSL: lipasa estimulada por sales biliares.</i>

más allá de la meramente nutritiva. Existen más de 200 tipos diferentes y en conjunto son el tercer componente en cantidad de la misma<sup>(3)</sup>. Sus efectos beneficiosos para el organismo se ejercen a través de múltiples mecanismos de acción, entre los que destacan: efecto prebiótico, modulación de la respuesta inmune, fortalecimiento de la barrera intestinal, inhibición de la adhesión de patógenos a la mucosa digestiva y efectos sobre el neurodesarrollo<sup>(4)</sup>.

Recientemente se han incorporado diferentes HMOS a las fórmulas para lactantes. En todos los casos el principal oligosacárido incorporado a las mismas es la 2' Fucosilactosa (2'FL), en combinación con uno o varios HMOS neutros o sialilados. La adición de 2'FL y de Lacto-N-neotetraosa a una fórmula para lactantes consigue una disminución significativa del uso de medicación antiinfecciosa (antipiréticos y antibióticos) y de infecciones del tracto respiratorio inferior reportadas por los padres, comparado con lactantes que no recibían dicha suplementación<sup>(5)</sup>. Estudios clínicos en lactantes con una fórmula suplementada con 5 HMOS: 2'-FL, 2',3-di-fucosilactosa, lacto-N-tetraosa, 3'-sialilactosa, y 6'-sialilactosa, demuestra que se consigue una microbiota más saludable, con mayor cantidad de *Bifidobacterium infantis* y menos cantidad de *Clostridioides difficile* y niveles más elevados de IgA secretora que aquellos no suplementados<sup>(6)</sup>.

La incorporación de los HMOS a las fórmulas para lactantes ha sido relativamente cercana en el tiempo, sin embargo, con anterioridad, se había intentado conseguir un efecto parecido al de dichas sustancias mediante la adición a las fórmulas de oligosacáridos de diferente origen. Fundamentalmente se utilizaron oligosacáridos de origen vegetal, como

los fructooligosacáridos (FOS) o de origen lácteo, como los galactooligosacáridos (GOS), de los cuales solo estos últimos están presentes en pequeñas cantidades en la leche humana. La Agencia europea de seguridad alimentaria (EFSA) considera que la adición de una mezcla de oligosacáridos (90% GOS/10% FOS) en cantidades inferiores a 0,8 g por 100 ml es segura para su uso en lactantes<sup>(7)</sup>.

Existen trabajos que demuestran la existencia de efectos beneficiosos de fórmulas suplementadas con GOS y FOS sobre la frecuencia y consistencia de las deposiciones, sobre disminución de infecciones respiratorias y sobre la disminución de la incidencia de manifestaciones alérgicas. No obstante, los resultados no son totalmente consistentes, y las revisiones sistemáticas y metaanálisis realizados hasta la fecha, no demuestran efectos claramente significativos. La EFSA considera que existe una evidencia insuficiente en los efectos beneficiosos de los oligosacáridos no digeribles en el momento actual<sup>(7,8)</sup>.

## PROTEÍNAS BIOACTIVAS

La leche humana contiene aproximadamente 8-9 gramos por litro de proteínas (1,3 g/100 Kcal), de las cuales el 60% son seroproteínas y el 40% caseína. Esta es una de las principales diferencias con la leche de vaca, con un contenido proteico mucho mayor y además con un porcentaje del 80% de caseína. Además la leche de vaca contiene betalactoglobulina, proteína ausente en la leche humana. Las modificaciones en el contenido proteico de la leche de vaca fueron de las primeras transformaciones incorporadas a las fórmulas infantiles. En los últimos años, al observarse la relación entre un excesivo consumo de proteínas en los primeros años de vida con un mayor riesgo de obesidad posterior, se asiste a un interés creciente por disminuir el contenido proteico de las fórmulas para lactantes.

Hasta hace poco, el mayor contenido proteico de las fórmulas para lactantes se justificaba por el escaso aporte de cisteína y triptófano que contenía la proteína de leche de vaca. La alfa lactalbúmina, es la proteína sérica predominante en la leche humana. Presenta un elevado contenido en triptófano, lisina y cisteína. Existen estudios que demuestran que las fórmulas enriquecidas en alfa lactalbúmina bovina, permiten disminuir el contenido proteico de las fórmulas para lactantes sin producir repercusiones sobre el crecimiento y consiguiendo un patrón de ganancia de peso más parecido al de los lactantes alimentados al pecho<sup>(9)</sup>.

Por otra parte, se ha demostrado que durante la digestión de la alfa lactalbúmina, se produce la liberación de nume-

rosos péptidos, algunos de los cuales presenta importantes acciones más allá de las meramente nutricionales. Entre otras acciones destaca su efecto prebiótico, estimulando el crecimiento de Bifidobacterias, su efecto bactericida contra *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* y *C. albicans* entre otros y su efecto estimulante de la absorción de Ca y Zn<sup>(10)</sup>.

La lactoferrina es otra proteína presente en cantidades importantes en la leche humana. Aproximadamente supone entre el 15 y el 20% del contenido proteico total de la misma. Es una proteína muy resistente a la acción proteolítica de las enzimas digestivas y su función fundamental tiene que ver con la captación de Fe por las células intestinales, teniendo además funciones antibacterianas, antivirales y antiinflamatorias. Aunque existe disponibilidad de lactoferrina humana recombinante, los estudios sobre su seguridad y eficacia aún no permiten su adición actual a las fórmulas infantiles. La leche de vaca también contiene lactoferrina, pero en menor cantidad. Existen estudios que demuestran efectos positivos de la suplementación con lactoferrina bovina a las fórmulas infantiles, como la prevención de sepsis tardía en recién nacidos de bajo peso y la disminución de infecciones respiratorias de vías bajas en niños a término<sup>(11)</sup>.

La Osteopontina es una glicoproteína multifuncional extensamente fosforilada que se encuentra en gran cantidad de tejidos y fluidos, incluyendo sangre, orina y leche. Se detectó inicialmente en la matriz del hueso y su nombre deriva de su papel como "puente" entre los osteocitos y la hidroxiapatita de la matriz ósea.

Su descubrimiento en la leche humana y en la leche de vaca fue posterior. Se destaca la importante similitud estructural entre ambas proteínas, humana y bovina, que llega a alcanzar el 61% de homología en su secuencia de aminoácidos. La concentración de osteopontina en la leche humana es del orden de 10 veces superior a la de la leche de vaca. Aunque sus funciones no son totalmente conocidas, se cree que juega un papel importante en el desarrollo del sistema inmune en la infancia temprana.

Existen estudios clínicos en lactantes alimentados con fórmulas suplementadas con Osteopontina en los que se pone de manifiesto efectos sobre la inmunidad (menos días de fiebre y niveles de citocinas plasmáticas similares a lactantes amamantados) y en los que además se observan una ausencia de efectos secundarios y una adecuada ganancia ponderoestatural<sup>(12)</sup>.

En la leche humana existen además otras proteínas como la lipasa estimulada por sales biliares<sup>(13)</sup>, que debido a sus efectos beneficiosos están siendo investigadas, pero que aún no están disponibles en las fórmulas infantiles disponibles en el mercado actualmente.

## GRASAS

El 98% de la grasa láctea se encuentra en forma de triacilgliceroles. El ácido palmítico representa aproximadamente el 25% del total de ácidos grasos de la leche materna. En la leche humana, el 70% del palmítico se encuentra esterificado con el glicerol en la posición central de la molécula de los triacilgliceroles. Dicha posición central (n2), también llamada beta, hace que las lipasas intestinales no puedan acceder al residuo de palmitato, de manera que existe poca cantidad de palmitato libre en la luz intestinal, siendo absorbido en forma de monoacilglicerol. La presencia de palmitato libre, permite que este se combine con moléculas de calcio, formando jabones insolubles, que impiden la absorción de ambos y que confieren una mayor consistencia a las heces. En la leche de vaca la mayor parte del palmítico se encuentra localizado en las posiciones 1 y 3 de la molécula de triglicérido, donde son accesibles a la acción de las lipasas intestinales y produciendo los efectos antes mencionados.

Existen trabajos que muestran el efecto de añadir grasas a las fórmulas infantiles en las que el ácido palmítico se encuentra esterificado en la posición beta. Se observa un efecto beneficioso sobre la densidad mineral ósea, sobre la consistencia de las deposiciones, y sobre la microbiota intestinal<sup>(14,15)</sup>. A pesar de ello y reconociendo la ausencia de efectos secundarios derivados de su uso, la EFSA considera que no hay evidencia convincente de los efectos beneficiosos asociados a su uso en fórmulas para lactantes<sup>(7)</sup>.

## COMPUESTOS DE LA MEMBRANA DEL GLÓBULO GRASO LÁCTEO (MFGM)

Una de las primeras modificaciones realizadas en las fórmulas para lactantes consistió en sustituir la grasa láctea de la leche de vaca por grasa vegetal, con el fin de inducir un perfil de ácidos grasos más saludable. La grasa es secretada a la leche en forma de glóbulos, recubiertos por una membrana ("*milk fat globule membrane*" o MFGM) que contiene diferentes proteínas (mucinas, lactadherinas, lactoferrina, inmunoglobulinas) alguna de las cuales ha demostrado sus efectos bioactivos como agentes antibacterianos y además contiene otros componentes, como colesterol, esfingomiolina, ácido siálico y gangliósidos. Estudios recientes con fórmulas infantiles suplementadas con MFGM han demostrado efectos beneficiosos de tipo inmunológico, con un menor número de infecciones que los lactantes alimentados con fórmulas no suplementadas, y de tipo neurológico, con unos mejores resultados en las escalas de neurodesarrollo<sup>(16)</sup>.

## PROBIÓTICOS

Se denomina probióticos a aquellos microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas confieren un efecto beneficioso al huésped<sup>(17)</sup>. En los últimos años el número de microorganismos considerados probióticos ha crecido de forma exponencial y sus indicaciones en clínica humana son múltiples, destacando su uso en el tratamiento de la diarrea aguda, en la diarrea asociada a antibióticos, trastornos digestivos funcionales, cólico del lactante, etc. El efecto de los probióticos es específico de cepa, teniendo además la dosis aplicada y el vehículo o forma galénica con la que se administran una importancia notable a la hora de obtener resultados.

Se han realizado estudios clínicos con fórmulas suplementadas con diferentes cepas de probióticos, entre los que se encuentran: *Bifidobacterium lactis* Bb12, LGG, *Lactobacillus reuteri* ATCC55730, *L. salivarius* CECT5713, *L. fermentum* CECT5716, *L. rhamnosus* LPR, *L. helveticus*, *L. johnsonii* La1, etc. Asimismo, se han publicado tres revisiones sistemáticas sobre el tema. Los efectos estudiados incluyen crecimiento, diarrea e infecciones gastrointestinales, infecciones respiratorias, cólicos, manifestaciones alérgicas y frecuencia y consistencia de las heces.

En general, las revisiones sistemáticas coinciden en señalar que no hay dudas respecto de la seguridad de la adición de probióticos a las fórmulas infantiles, así como también que no hay efectos perjudiciales sobre el crecimiento. Por otro lado, y a pesar de que puntualmente algunos ensayos clínicos notan ciertos efectos beneficiosos asociados a la suplementación con probióticos ( efecto beneficioso de LGG sobre la consistencia y la frecuencia de las deposiciones, efecto de *L. fermentum* CECT5716, sobre la reducción de la incidencia de infecciones gastrointestinales), los datos existentes son insuficientes para recomendar el uso rutinario de los probióticos en las fórmulas infantiles<sup>(7,18)</sup>.

## POSTBIÓTICOS

De acuerdo con la última definición publicada, un postbiótico es una preparación de microorganismos “inanimados” y/o sus componentes, que confieren beneficios de salud al huésped<sup>(19)</sup>. Los postbióticos son células microbianas inactivadas deliberadamente, con o sin metabolitos o componentes de la célula que contribuyen a los beneficios de salud mencionados.

Una revisión sistemática de los estudios clínicos realizados en lactantes alimentados con fórmulas fermentadas

demostró que a pesar de no producir efectos perjudiciales para la salud de los lactantes, y de que se observaban ciertos efectos beneficiosos sobre la salud digestiva de los mismos, su suplementación no confiere beneficios adicionales claros<sup>(19)</sup>.

En resumen, el camino recorrido por las fórmulas infantiles desde sus inicios en el siglo XIX hasta la fecha nos ha permitido acercarnos notablemente a la composición y a la funcionalidad de la leche materna. Sabemos que la leche humana es un alimento incomparable y que ni la mejor de las leches actual ni futura podrá llegar ni tan siquiera a igualarla. Los estudios realizados para mejorar la composición de las fórmulas actualmente disponibles siguen en marcha y es esperable que en años próximos, asistamos a la incorporación a las mismas otros ingredientes funcionales que se sumen a los reseñados en esta revisión. La realización de ensayos clínicos con metodología adecuada es indispensable para valorar su inclusión definitiva en la composición de las fórmulas infantiles.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ESPGHAN Committee on Nutrition, Agostoni C, Braegger C, Decsi T, Kolacek S, Koletzko B, Michaelsen KF, et al. Breast-feeding: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 49(1): 112-25.
2. Sánchez C, Franco L, Regal P, Lamas A, Cepeda A, Fente C. Breast milk: A source of functional compounds with potential application in nutrition and therapy. *Nutrients.* 2021; 13(3): 1026.
3. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012; 22(9): 1147-62.
4. Hobbs M, Jahan M, Ghorashi SA, Wang B. Current perspective of sialylated milk oligosaccharides in mammalian milk: Implications for brain and gut health of newborns. *Foods.* 2021; 10: 473.
5. Puccio G, Alliet P, Cajazzo C, Janssens E, Corsello G, Sprenger N, et al. Effects of infant formula with human milk oligosaccharides on growth and morbidity: A randomized multicenter trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64(4): 624-31.
6. Bosheva M, Tokodi I, Krasnow A, Pedersen HK, Lukjancenko O, Eklund AC, et al; 5 HMO Study Investigator Consortium. Infant formula with a specific blend of five human milk oligosaccharides drives the gut microbiota development and improves gut maturation markers: A randomized controlled trial. *Front Nutr.* 2022; 9: 920362.
7. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA Journal.* 2014; 12(7): 3760.
8. Mugambi MN, Musekiwa A, Lombard M, Young T, Blaauw R. Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. *Nutr J.* 2012; 11: 81.

9. Weber M, Grote V, Closa-Monasterolo R, Escribano J, Langhendries JP, Dain E, et al; European Childhood Obesity Trial Study Group. Lower protein content in infant formula reduces BMI and obesity risk at school age: follow-up of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2014; 99(5): 1041-51.
10. Lönnerdal B. Bioactive proteins in human milk: Health, nutrition, and implications for infant formulas. *J Pediatr.* 2016; 173 Suppl: S4-9.
11. King JC Jr, Cummings GE, Guo N, Trivedi L, Readmond BX, Keane V, et al. A double-blind, placebo-controlled, pilot study of bovine lactoferrin supplementation in bottle-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 44(2): 245-51.
12. Lönnerdal B, Kvistgaard AS, Peerson JM, Donovan SM, Peng YM. Growth, nutrition, and cytokine response of breast-fed infants and infants fed formula with added bovine osteopontin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62(4): 650-7.
13. Casper C, Hascoet JM, Ertl T, Gadzinowski JS, Carnielli V, Rigo J, et al. Recombinant bile salt-stimulated lipase in pre-term infant feeding: A randomized phase 3 study. *PLoS One.* 2016; 11(5): e0156071.
14. Kennedy K, Fewtrell MS, Morley R, Abbott R, Quinlan PT, Wells JC, et al. Double-blind, randomized trial of a synthetic triacylglycerol in formula-fed term infants: effects on stool biochemistry, stool characteristics, and bone mineralization. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70(5): 920-7.
15. Yaron S, Shachar D, Abramas L, Riskin A, Bader D, Litmanovitz I, et al. Effect of high  $\beta$ -palmitate content in infant formula on the intestinal microbiota of term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 56(4): 376-81.
16. Hernell O, Timby N, Domellöf M, Lönnerdal B. Clinical benefits of milk fat globule membranes for infants and children. *J Pediatr.* 2016; 173 Suppl: S60-5.
17. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11(8): 506-14.
18. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, et al; ESPGHAN Committee on Nutrition. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 52(2): 238-50.
19. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18: 649-67.