

## Pasado y presente en el diseño de fórmulas infantiles

Patricia Ana Ronayne de Ferrer \*

Dpto. de Sanidad, Nutrición, Bromatología y Toxicología Facultad de Farmacia y Bioquímica,  
Universidad de Buenos Aires, Argentina.

**RESUMEN.** Se reseña brevemente la historia de las formas alternativas de alimentación infantil desde los primeros alimentos preparados a fines del siglo pasado hasta el diseño de las actuales fórmulas para lactantes, enumerando los distintos tipos de fórmulas existentes (a base de leche de vaca, de proteína de soja, hipoalérgicas, fórmulas sin lactosa, etc.). Entre los aspectos nutricionales, se destacan las principales características en las formulaciones, con especial énfasis en las fracciones nitrogenada, grasa y mineral. Dentro de la fracción nitrogenada, debe tenerse en cuenta que el perfil de aminoácidos de las fórmulas a base de leche de vaca difiere según la relación caseína/proteínas del suero que posean (80:20 o bien 40:60 en las «adaptadas» o «maternizadas»). Por otra parte, últimamente se ha reconocido la importancia de ciertos componentes del nitrógeno no proteico, tales como la taurina, la carnitina y los nucleótidos, motivo por el cual se ha comenzado a agregarlos a las fórmulas. En la fracción grasa, se da gran importancia al equilibrio en el aporte de ácidos grasos esenciales, recomendándose una relación entre las series n-6 y n-3 no demasiado alejada de la presente en la leche humana, y el aporte de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga ya preformados. En la fracción mineral es importante considerar la biodisponibilidad y las proporciones relativas entre los distintos oligoelementos, ya que ello incide en su utilización. Otros conceptos de importancia son la carga renal de solutos y la osmolaridad, por su influencia en el equilibrio metabólico del lactante.

**SUMMARY. Past and present status in the design of infant formulas.** This paper describes briefly the history of infant foods, from the alternate ways of feeding developed during the late 19th century to the present-day infant formulas, and enumerates the different available types (milk-based, soy-based, hypoallergenic, lactose-free, etc.). Among the nutritional aspects, the main characteristics of formulation are emphasized, especially within the nitrogen, fat and mineral fractions. Considering the nitrogen fraction, it must be taken into account that the amino acid profiles in milk-based formulas differ according to the casein/whey proteins ratio (either 80:20 or 40:60 in the so-called «adapted» or «humanized»). On the other hand, it has been recognized recently that some non-protein components of human milk, such as taurine, carnitine and nucleotides, are relevant to infant nutrition and therefore, they are being included in some formulas. Regarding fat, essential fatty acids supply is very important; present recommendations stress the importance of providing n-6 to n-3 series ratios close to that found in human milk and also a preformed supply of long-chain polyunsaturated fatty acids. Among minerals, bioavailability and relative proportions of trace elements are important issues in formulation. Other concepts of relevance are the renal solute load and the osmolarity because of their effect on neonate's metabolism.

### INTRODUCCION

La lactancia natural ha sido la principal, si no única, forma de alimentar al neonato desde los inicios de la historia de la humanidad. Antiguamente, pocos bebés sobrevivían a menos que fueran alimentados al pecho. Actualmente, en muchos países en desarrollo, ésta puede ser aun de importancia vital

para el recién nacido. La leche materna constituye una fuente económica e importante de nutrientes esenciales en la etapa neonatal, que representa la época más crítica y vulnerable de la vida. Es por ello que se considera a la leche humana como la mejor fuente de nutrientes para el bebé (1,2,3,4).

Las formas alternativas de alimentación infantil casi no existieron hasta fines del siglo pasado, cuando aparecieron alimentos preparados a base de leche de vaca combinada con cereales y, en algunos casos, también azúcar. En 1856 se desarrolló el método de obtención de leche evaporada con agregado de azúcar (leche condensada), y en 1883, el mismo

\* Dra. en Bioquímica. Profesora Adjunta de Bromatología. Universidad de Buenos Aires, Argentina.

procedimiento se aplicó a leche evaporada, sin azúcar. Estos tratamientos tecnológicos eliminaron el problema del coágulo duro y difícil de digerir formado cuando la leche de vaca no se trataba térmicamente (5,6,7).

La historia de las actuales fórmulas infantiles comenzó en 1915 cuando Gerstenberger y col. (8) desarrollaron una fórmula artificial con una composición centesimal similar a la de la leche humana. En 1920 fue introducida comercialmente con el nombre SMA (Synthetic Milk Adapted: leche sintética adaptada) (9). El término fórmula para estos alimentos preparados surgió del hecho de que para calcular los requerimientos de nutrientes, los pediatras debían utilizar múltiples fórmulas matemáticas (6).

A pesar de los progresos en el conocimiento de la nutrición infantil y en el desarrollo de alimentos alternativos, en los lactantes no amamantados siguieron apareciendo muchos problemas nutricionales de importancia en salud pública. A través de diversos episodios de raquitismo, escorbuto, anemia megaloblástica, anemia microcítica, convulsiones, etc., se llegó al agregado, en las fórmulas, de vitamina D, vitamina C, folatos, hierro, formas termoestables de vitaminas B<sub>6</sub>, y otros nutrientes (5). Por otra parte, a medida que se avanzó en el conocimiento sobre la composición de la leche humana, se trató de elaborar productos que se le asemejaran cada vez más, lo que llevó a formulaciones con modificaciones en la relación caseína/proteínas del suero (CAS/PS) de 80:20 a 40:60, cambios en las grasas utilizadas y adición de sustancias ausentes o presentes en muy baja cantidad en leche de vaca, tales como taurina, carnitina, y en los últimos años, nucleótidos y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. Las implicancias de estos cambios en la formulación se discutirán más adelante.

### Tipos de fórmulas

Existen diversos tipos de fórmulas para lactantes. Aquellas en las que la base es leche de vaca se elaboran con sólidos no grasos de leche y una mezcla de diversas grasas (generalmente aceites vegetales), hidratos de carbono (habitualmente lactosa), vitaminas, minerales, y otros componentes ya mencionados. Las fórmulas «adaptadas» o «maternizadas» con una relación CAS/PS 40:60 llevan además el agregado de suero de leche desmineralizado (10). Este puede obtenerse por distintos métodos, tales como intercambio iónico, electrodiálisis o ultrafiltración. Este último posee un contenido de proteína verdadera más elevado ya que gran parte del nitrógeno no proteico se pierde durante el proceso (11).

Dado que algunos lactantes presentan intolerancia a la leche de vaca, existen otras alternativas. La más popular es la de las fórmulas que utilizan proteína de soja aislada, suplementada con metionina, y en las que la lactosa se reemplaza por otros carbohidratos. Puesto que no contienen leche en su composición, eliminan las principales causas de la intolerancia a la leche de vaca, es decir, lactosa y proteínas lácteas.

Generalmente se utilizan en casos de alergia a la proteína láctea bovina mediada por IgE, intolerancia a la lactosa y galactosa y en gastroenteritis severas (10,12). También pueden ser indicadas a niños con galactosemia, enfermedad hereditaria debida a la deficiencia de galactosa-1-fosfato uridil transferasa, enzima que transforma a la galactosa en glucosa.

Si bien la incidencia de alergia a la proteína de soja es baja, estas fórmulas no pueden utilizarse en esa situación; en ese caso, suelen reemplazarse por hidrolizados proteicos (de caseína o proteínas del suero); estas fórmulas generalmente se designa como «hipoalérgicas». Esto significa que presentan menor probabilidad de provocar reacciones alérgicas pero que no están totalmente exentas de este riesgo. Antes de ser utilizadas, deben someterse a rigurosos tests, tanto clínicos como preclínicos (13).

Además de las ya mencionadas, existen otras fórmulas sin lactosa (con caseinato como fuente proteica). En las fórmulas sin lactosa, los carbohidratos más frecuentemente utilizados son las maltodextrinas como único componente, o bien en mezclas con sacarosa o glucosa (14, 15).

Por otra parte, existen fórmulas especiales para prematuros, las que habitualmente presentan un mayor contenido de proteínas (relación CAS/PS 40:60) y de minerales (excepto hierro) y también una mayor densidad energética (11), con agregado de parte de las grasas en forma de triglicéridos de cadena media.

Un caso particular es el de formulaciones especialmente diseñadas para individuos con errores congénitos de metabolismo (16).

En la Tabla 1 se presentan los rangos de composición centesimal en los diferentes tipos de fórmulas disponibles en el mercado.

### Aspectos Nutricionales

La mayor parte de las fórmulas lácteas se elaboran a base de leche de vaca, por lo tanto es de utilidad comparar su composición con la de la leche humana. En la Figura 1 se observan las principales diferencias cuantitativas entre ambas. La leche bovina presenta una mayor concentración de proteínas y minerales, mientras que la leche humana contiene más lactosa. El tenor graso es similar en ambas. Debe destacarse que existen también importantes diferencias cualitativas entre ambas leches; las principales se mencionarán a continuación.

TABLA 1  
RANGOS DE COMPOSICION CENTESIMAL DE FORMULAS INFANTILES

Tipo de Fórmula		Na	Energía (kcal/dl)	Proteína (g/dl)	Grasa (g/dl)	Hid. de C (g/dl)	Minerales (g/dl)
A base de leche de vaca	A-PT <sup>b</sup>	5	70-81	2,0-2,4	3,4-4,4	7,7-9,1	0,29-0,50
	A-T <sup>b</sup>	5	67-72	1,5-1,8	3,4-4,0	7,2-7,6	0,20-0,32
	Na <sup>d</sup>	7	67-75	1,5-2,7	2,8-3,8	7,4-8,2	0,25-0,63
A base de soja <sup>e</sup>		3	66-68	1,8-2,0	3,5-3,7	6,6-6,9	0,33-0,45
Otras	S/L <sup>f</sup>	2	67-73	1,9-2,4	3,3-3,6	7,4-7,7	0,36-0,90
	H-A <sup>g</sup>	2	65-67	1,6-2,2	3,4	6,9-7,4	0,24-0,54

a= Número de fórmulas de cada tipo

b= Fórmulas «adaptadas» (CAS:PS 40:60), para prematuros; el 100% tienen adición de taurina y el 40% de ácidos grasos poliinsaturados.

c= Fórmulas «adaptadas» (CAS:PS 40:60), para nacidos a término; el 100% tienen adición de taurina, el 20% de ácidos grasos poliinsaturados y el 20% de nucleótidos.

d= Fórmulas no «adaptadas» (CAS:PS 80:20); el 43% tienen adición de taurina.

e= El 100% tienen adición de taurina y carnitina.

f= Fórmulas sin lactosa; el 50% tienen adición de carnitina y taurina.

g= Fórmulas hipoalérgicas; el 50% tienen adición de carnitina y taurina.

FIGURA 1  
Composición centesimal de las leches humana y bovina

	Leche humana (g/dl)	Leche bovina (g/dl)
Proteína	0,90	3,30
Grasa	3,30	3,50
Lactosa	7,00	4,80
Minerales	0,20	0,80
Sólidos totales	11,40	12,40

**Fración nitrogenada:** La clasificación de las proteínas lácteas se llevó a cabo en un principio en la leche bovina, distinguiéndose dos grupos principales: 1) la caseína, que precipita a pH 4, 6 o por acción enzimática, y 2) las proteínas del suero, que son todas aquellas que permanecen en solución en el suero lácteo. En la leche bovina, la caseína constituye alrededor de un 80% de las proteínas totales, mientras que en la leche humana predominan las proteínas del suero (60 a 70% del total de proteínas) (17,18). Estas diferencias entre las proteínas de la leche de vaca y de la leche humana se reflejan en el perfil proteico y, por ende, también en el perfil de aminoácidos de las fórmulas lácteas. Así, las que presentan un predominio de proteínas del suero tienen exceso de treonina, mientras que en aquellas con predominio de caseína hay excesiva cantidad de aminoácidos aromáticos. En Argentina la mayoría de las fórmulas infantiles están elaboradas a base de leche de vaca. Predominan las leches «adaptadas» o «maternizadas», es decir, con una relación CAS/PS 40:60 (19). En este punto sería importante señalar que si bien por

hábito el término «leche maternizada» es ampliamente usado, el Código Internacional de Comercialización de Sucedáneos de la Leche Materna, aprobado por la Organización Mundial de la Salud en 1981, estipula que en el etiquetado no deben utilizarse términos como «humanizado», «maternalizado» o términos análogos.

Recientemente se ha propuesto el uso de la alfa-lactalbúmina bovina en la elaboración de fórmulas para lactantes, en un intento de lograr una mayor semejanza con dicho perfil (20). Ello se debe particularmente a su aporte de cistina y triptofano, dado que las fórmulas a base de leche bovina presentan a estos aminoácidos como limitantes (21).

Debe tenerse en cuenta, además, que todo fórmula es un producto industrializado y, como tal, sujeto a posible deterioros, ya sea durante su elaboración y/o almacenamiento. A este respecto es importante considerar la disponibilidad de aminoácidos, especialmente la lisina, la metionina y el triptofano (22, 23). En un estudio sobre disponibilidad de lisina en fórmulas infantiles deshidratadas, se observó una disminución entre 9 y 51% con respecto a la leche fluida pasteurizada (22).

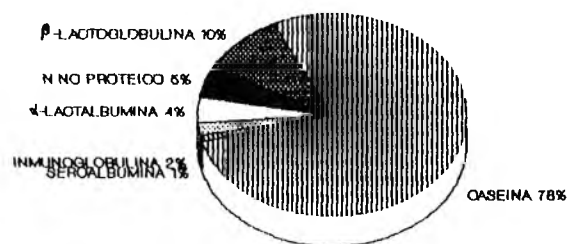
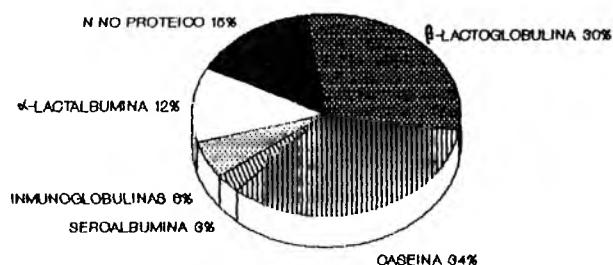
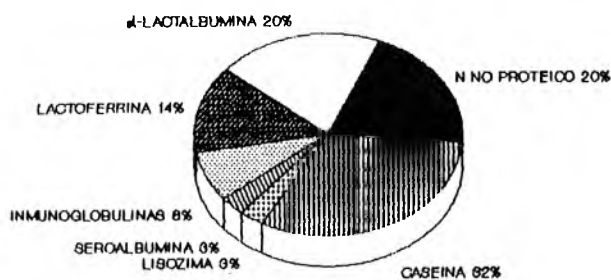
Diversos estudios han demostrado una sorprendente resistencia a las infecciones intestinales en bebés amamantados (24). Esta protección se debe a varios factores, entre ellos las inmunoglobulinas con actividad de anticuerpo contra diversos gérmenes patógenos (25, 26, 27), que confieren al neonato inmunidad pasiva. Dado que las fórmulas carecen de estas ventajas, se planteó la alternativa de diseñarlas con el agregado de anticuerpos obtenidos de leche de vacas hiperinmunizadas contra microorganismos específicos. Sin embargo, en un estudio de campo controlado, no se encontraron diferencias en

cuanto a incidencia de diarreas comparando con la misma fórmula sin agregado de anticuerpos (28). Por el momento, estos aspectos se encuentran en etapa experimental.

Por otra parte, es importante destacar que un sustituto de la leche materna, aunque se llame «leche maternizada» sigue presentando diferencias importantes con la leche humana, tanto en el perfil proteico (ya mencionado), como en la composición del nitrógeno no proteico (Fig. 2). En esta fracción, se ha reconocido en los últimos años la importancia de algunos de sus componentes, tales como la taurina, la carnitina y los nucleótidos.

FIGURA 2

Distribución relativa de nitrógeno proteico y no proteico

**LECHE DE VACA****FORMULA LACTEA****LECHE HUMANA**

La taurina, además de sus funciones en la conjugación de ácidos biliares, interviene en el sistema nervioso central (29). Su concentración es elevada en tejidos excitables y en desarrollo, especialmente durante períodos de rápida proliferación celular. En el cerebro adulto su máxima concentración se encuentra en retina y bulbo olfatorio. Actuaría como un modulador de crecimiento, estabilizando membrana, ya sea inhibiendo sustancias tóxicas, o bien por efecto antioxidante, y/o actuando como osmorregulador (30,31). Actualmente se agrega taurina a la mayoría de las fórmulas infantiles.

La carnitina es esencial para el transporte de ácidos grasos de cadena larga a las mitocondrias para su beta-oxidación. Se encuentra en la leche de todas las especies. En el neonato la fuente principal es la leche materna o las fórmulas a base de leche de vaca, ya que su capacidad de biosíntesis endógena puede ser limitada. Dado que los depósitos no son abundantes, el aporte dietético es importante, especialmente en los prematuros. Las fórmulas a base de soja se suplementan con carnitina, ya que se observaron niveles plasmáticos más bajos en bebés alimentados con este tipo de fórmulas sin suplementar (32).

Los nucleótidos han cobrado gran importancia en los últimos tiempos ya que se les atribuyen diversas funciones: estimularían la inmunidad de los neonatos (33); actuarían como promotores de las Bifidobacterias a nivel de la flora intestinal (34); podrían facilitar la absorción del hierro (35); intervendrían en el metabolismo de los lípidos (36); y también mejorarían la maduración y proliferación gastrointestinal (37). En Argentina por el momento sólo una fórmula tiene agregado de nucleótidos (19).

Se ha mencionado previamente que el perfil de aminoácidos presenta ciertas características, según se trate de fórmulas con predominio de caseína o de proteínas del suero. Sin embargo, no se le ha dado la misma importancia al contenido y composición del nitrógeno no proteico, que pueden diferir en gran medida según el tipo de fórmula y el método de elaboración (11, 38). Estas diferencias incidirían en el contenido de «proteína verdadera» y podrían ser importantes en la evaluación clínica al comparar distintas fórmulas (38).

**Fracción glucídica:** La lactosa -disacárido compuesto por glucosa y galactosa- es el carbohidrato predominante de la leche, tanto humana como bovina y también lo es en la mayoría de las fórmulas para lactantes. Su función principal es la de aportar energía, junto con la grasa. El hecho de que en la naturaleza la lactosa sólo aparezca en la leche, lleva a pensar que este azúcar debe tener una ventaja en la alimentación del neonato (39). Entre sus efectos beneficiosos se puede mencionar que la lactosa promueve la absorción del calcio y también que, junto con otros factores, favorece la implantación de una flora acidófila.

La leche humana también contiene cantidades ínfimas de glucosa y cantidades pequeñas pero significativas de oligosacáridos y aminoazúcares. Los principales aminoazúcares son la glucosamina, el ácido siálico y la

galactosamina. En los años 50 se descubrió que la leche humana era 100 veces más activa que la leche de vaca en la promoción del desarrollo de las Bifidobacterias y ello se asoció a la presencia de aminoazúcares que forman parte de oligosacáridos y glicoproteínas. Dado que las fórmulas lácteas prácticamente carecen de ellos, eso afectaría la cantidad de Bifidobacterias en lactantes amamantados vs. alimentados con fórmulas (32).

Por otra parte, se ha descubierto la presencia de oligosacáridos de estructura similar a receptores de epitelio retrofaringeo, lo que lleva a suponer que se unirían a potenciales patógenos por su similitud con receptores normalmente presentes en células epiteliales (22). También se ha atribuido a ciertos oligosacáridos la capacidad de bloquear la acción de enterotoxinas de origen microbiano (40).

Como se mencionó previamente, existen casos de intolerancia a la lactosa que requieren un alimento libre de este azúcar. Todas las fórmulas a base de proteína de soja están exentas de lactosa, así como otras fórmulas diseñadas con ese objetivo. En todos los casos se recurre al uso de maltodextrinas, ya que ello permite mantener una baja osmolaridad en el producto. Además, son bien digeridas, ya que la glucoamilasa de la mucosa intestinal mantiene su actividad aún cuando haya daños en la misma y deficiencias de lactasa y sacarasa. Habitualmente, la maltodextrina es el único carbohidrato presente, o bien es el mayoritario, en mezclas con sacarosa o glucosa (14, 15). En la Tabla 2 se observan los porcentajes de los distintos carbohidratos que intervienen en la composición de las fórmulas infantiles.

TABLA 2  
PORCENTAJE DE HIDRATOS DE CARBONO EN  
FORMULAS INFANTILES

Tipo de Fórmula	N <sup>a</sup>	Lactosa	Malto-dextrina	Sacarosa	Glucosa
A base de leche de vaca	A-PT <sup>b</sup>	5	40-90	10-60	—
	A-T <sup>c</sup>	5	72-100	0-28	—
	NA <sup>d</sup>	7	37-100	0-26	0-37
A base de soja	3	—	67-100	0-33	—
Otras	S/L <sup>e</sup>	2	—	80-100	—
	H-A <sup>f</sup>	2	0-70	30-100	—

a= Número de fórmulas de cada tipo

b= Fórmulas «adaptadas» (CAS:PS 40:60), para prematuros.

c= Fórmulas «adaptadas» (CAS:PS 40:60), para nacidos a término.

d= Fórmulas no «adaptadas» (CAS:PS 80:20).

e= Fórmulas sin lactosa.

f= Fórmulas hipoalérgicas.

**Fracción grasa:** En la leche humana los ácidos grasos saturados constituyen un 42 a 47% mientras que los insaturados representan un 53 a 58% de los ácidos grasos totales (rel. saturados a insaturados 45/55). Por el contrario, en la leche de vaca predominan los saturados (rel. alrededor de 65/35). Los ácidos grasos predominantes en la leche humana son el oleico

(18:1 n-9, 32,8%), el palmítico (16:0, 22,6%) y el linoleico (18:2 n-6, 13,6%), siendo este último el más abundante de los esenciales (18). En la leche bovina predominan el oleico (26,2%) y el palmítico (25,4%) y existe una cantidad apreciable de ácidos grasos de cadena corta, particularmente el butírico (4:0) (41). El perfil de ácidos grasos es importante para su absorción. Esta disminuye a medida que se incrementa el largo de cadena, y varía con el grado de saturación, ya que los insaturados se absorben mejor que los saturados (42).

Además del perfil global de ácidos grasos, también es importante la relación entre las series n-6 y n-3, (denominadas así por la ubicación de los dobles enlaces), series esenciales para el ser humano. A partir de estos ácidos grasos esenciales, se sintetizan derivados de gran importancia biológica. Dado que las series n-6 y n-3 compiten por las mismas enzimas, deben encontrarse en equilibrio para evitar déficit relativos de la otra serie. Se recomienda una relación entre 5:1 y 15:1 o hasta 30:1 (42, 43, 44). Tampoco sería conveniente una relación linoleico/alfa-linolénico inferior a 4:1, ya que daría un perfil de ácidos grasos muy diferente del de bebés amamantados (45). En general, el criterio es el de utilizar un rango similar al de la leche humana (que está alrededor de 10) y evitar valores extremos (42). Algunas de las fórmulas disponibles en el mercado exceden los valores recomendados, incluso por encima de 30:1 (15, 19, 46).

Por otra parte, debe recordarse que las grasas no sólo se utilizan como sustrato energético sino también como parte estructural de determinados tejidos (47). Es de destacar en la leche humana la presencia de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (especialmente los de 20 a 22 átomos de carbono) por su importancia para el crecimiento y maduración del sistema nervioso del neonato, los que están ausentes en la leche de vaca (48). Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, especialmente el ácido araquidónico (AA) (20:4, n-6), y el ácido docosahexaenoico (DHA) (22:6, n-3), son los predominantes en cerebro y retina (47, 49). Si bien estos ácidos grasos pueden obtenerse a partir de sus precursores, pueden resultar «condicionalmente» esenciales en ciertas situaciones metabólicas, particularmente en neonatos prematuros (50). Es por ello que resulta más conveniente el aporte de dichos ácidos grasos preformados. Ambos son importantes para procesos de aprendizaje y función visual (51). Sin embargo, también debe identificarse el balance óptimo ya que un suplemento de aceite marino (rico en DHA) puede interferir con la síntesis de AA (52). En Argentina, sólo dos fórmulas tienen agregado de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (19).

La posición relativa de los ácidos grasos en los triglicéridos puede tener importancia nutricional (53). En la leche humana, el ácido palmítico ocupa principalmente la posición 2 del triglicérido. Esto favorece la digestibilidad de las grasas y la absorción del calcio, ya que por acción de lipasas se forma el 2-monoglicérido que se absorbe como tal. De otro modo, se liberaría el ácido palmítico, que daría jabones de calcio insolubles, produciendo una disminución en la absorción de

ácidos grasos y calcio. Algunas de las fórmulas disponibles en el mercado, poseen una proporción importante de ácido palmítico en posición 2.

**Fración mineral:** El tenor total de minerales en la leche humana es bajo, lo que es de gran importancia fisiológica dado que una menor carga renal favorece al riñón inmaduro del lactante. En particular, es de destacar que las concentraciones de sodio, potasio y cloruro en la leche humana es menor que en leches de otras especies. La suma de estos tres iones es un tercio de la cantidad presente en leche de vaca. La baja concentración iónica de la leche humana disminuiría el requerimiento de excreción renal de iones y agua, lo que daría al bebé mayor libertad en el uso del agua para el control de la temperatura a través del sudor y de la pérdida insensible de agua (54).

La relación calcio/fósforo ideal es la presente en la leche humana, que es de 2 a 1 (55,56) pero técnicamente es difícil modificarla en fórmulas a base de leche de vaca, porque viene dada por su proporción en caseína, y el agregado de sales acarrea problemas de solubilidad, aumento de la osmolaridad y de la carga renal de solutos (57).

Un aspecto fundamental de los minerales presentes en la leche humana, en particular el magnesio, el hierro, el cobre y el zinc, es su alta biodisponibilidad, cuando se la compara con la de sustitutos tales como la leche de vaca o fórmulas comerciales. Se ha demostrado que la distribución de estos elementos difiere en la leche de vaca y humana (58,59). Así, la caseína bovina tiene una elevada proporción de los mismos (25% de Mg, 24% de Fe, 44% de Cu y 84% de Zn) al contrario de lo observado en la caseína humana (6% de Mg, 9% de Fe, 7% de Cu y 8% de Zn). En la leche humana, en cambio, estos minerales se encuentran ligados a proteínas del suero, a citrato o a la membrana proteica del glóbulo de grasa. Se presume que estas diferencias podrían incidir en la absorción de estos nutrientes y explicar su mayor disponibilidad en la leche humana. Un caso de particular importancia es la presencia de fitatos en fórmulas a base de soja, que es especialmente negativa en el caso del zinc. También disminuye la absorción de calcio, fósforo y magnesio (60).

Los oligoelementos que comparten vías comunes de absorción compiten entre sí y el desequilibrio en sus proporciones en las fórmulas puede dificultar su utilización (por ej., hierro/zinc, zinc/cobre, hierro/magnesio) (61).

Otro punto importante es el relativo al hierro. El uso de fórmulas fortificadas con hierro ha contribuido a la prevención de la anemia ferropénica. Tanto las fórmulas a base de leche de vaca como de proteína de soja resultan efectivas a este respecto (62).

Ello puede atribuirse en gran parte al hecho de que el ácido ascórbico también se agrega a las fórmulas infantiles, ya que su adición mejora notablemente la absorción del hierro. Se ha demostrado que el máximo efecto se logra con una relación

molar de 1:4 entre el hierro y el ácido ascórbico (63). Los niveles habituales de fortificación con hierro se encuentran entre 7 y 12 mg/l, mientras que la relación molar entre el hierro y la vitamina C fluctúa entre 1:1,4 a 1:3,6.

Por otra parte, también se ha planteado la importancia de no agregar hierro en exceso por diversos motivos:

- a. a principios de los años 70, se observaron casos de anemia hemolítica en recién nacidos de bajo peso alimentados con ciertas fórmulas; según se supo después, esta situación resultó de la interacción de tres factores: vitamina E, hierro y ácidos grasos poliinsaturados. La dieta de estos prematuros contenía altas proporciones de ácidos grasos poliinsaturados, lo que llevaba a una elevada proporción de los mismos en la membrana de los glóbulos rojos. Esta era más susceptible al daño oxidativo, lo que normalmente no hubiese tenido consecuencias debido a la acción antioxidante de la vitamina E. Sin embargo, el prematuro tiende a niveles bajos de vitamina E debidos a una menor absorción; frente a esta deficiencia relativa de vitamina E, el hierro iónico altera la membrana, causando la hemólisis. Actualmente, las fórmulas infantiles poseen niveles equilibrados de vitamina E y ácidos grasos poliinsaturados. Sin embargo, se tiende a utilizar fórmulas no fortificadas con hierro durante las primeras 2 a 6 semanas de vida en neonatos de muy bajo peso al nacer (62, 64).
- b. grandes dosis dificultan la absorción de zinc y cobre. Sin embargo, no es probable que esto constituya un problema en las fórmulas actuales, ya que también se fortifican con estos minerales. Sólo las fórmulas a base de soja podían presentar un problema potencial, debido a su menor biodisponibilidad de zinc, como se mencionó previamente.
- c. interferiría con la «inmunidad nutricional». Este concepto se refiere a la acción bacteriostática de las proteínas ligadoras de hierro (lactoferrina y transferrina) que compiten con los microorganismos del tracto gastrointestinal por el hierro. Esta acción podría verse comprometida con el agregado de hierro en cantidades elevadas.

En la Tabla 3 se observan los niveles de sodio, hierro y las relaciones calcio/fósforo y hierro/vitamina C en los distintos tipos de fórmulas.

TABLA 3  
MINERALES EN FORMULAS INFANTILES

Tipo de Fórmula		N <sup>a</sup>	Sodio (mg/dl)	Hierro (mg/dl)	Ca/P	Fe: Vit. C
A base de leche de vaca	A-PT <sup>b</sup>	5	26-42	0,07-1,2 <sup>g</sup>	1,5-2,0	1: 2,8-1:3,3
	A-T <sup>c</sup>	5	15-20	0,7 -1,2	1,5-2,0	1: 1,5-1:3,6
	NA <sup>d</sup>	7	23-45	0,8 -1,2	1,3-1,4	1: 1,4-1:2
A base de soja		3	20-32	1,2	1,3-1,4	1: 1,4-1:2,1
Otras	S/L <sup>e</sup>	2	23-42	0,8	1,5-2,1	1: 2,1-1:2,2
	H-A <sup>f</sup>	2	16-54	0,8	1,5-1,8	1: 2,6-1:2,7

a= Número de fórmulas de cada tipo.

b= Fórmulas «adaptadas» (CAS:PS 40:60), para prematuros.

c= Fórmulas «adaptadas» (CAS:PS 40:60), para nacidos a término.

d= Fórmulas no «adaptadas» (CAS:PS 80:20).

e= Fórmulas sin lactosa.

f= Fórmulas hipoalergénicas.

g= Las fórmulas sin fortificar (3) tienen entre 0,07 y 0,3 mg/dl y las fortificadas (2) 1,0 y 1,2 mg/dl.

**Fracción vitamínica:** Como se mencionó en la introducción, cuando se comenzaron a utilizar fórmulas industrializadas para la alimentación de lactantes, surgieron diversos problemas nutricionales, debidos a deficiencias de nutrientes o desequilibrios entre los mismos. Muchos de estos problemas se relacionaban con deficiencias vitamínicas, lo que llevó sucesivamente al agregado de vitamina D, vitamina C, folatos, etc. La adición de ácido ascórbico era importante no solamente para la prevención del escorbuto, sino también para la de la anemia megaloblástica, ya que se requería para la activación del ácido fólico (5). Por otra parte, la adición de ascorbato estabiliza a los folatos frente al tratamiento térmico (65). Un efecto adicional, como se vio en el apartado anterior, es el de mejorar la absorción del hierro.

Un caso de particular interés se observó en 1952, cuando una fórmula que se comercializaba tanto en polvo como fluida, ocasionó hiperirritabilidad y convulsiones en lactantes alimentados sólo con la forma fluida, la que había sido sometida a un proceso de esterilización (5,65). Este efecto se debía a que en la leche las formas predominantes de la vitamina B<sub>6</sub> son el piridoxal y, en segundo término, la piridoxamina, las que en presencia de grupos sulfhidrilos de las proteínas, reaccionaban para dar bis-4-piridoxil disulfuro, un compuesto de baja actividad vitamínica. El problema se solucionó a partir de 1953 con la adición de piridoxina, que es termoestable (65).

Ya se ha hecho referencia a la importancia de que exista un equilibrio entre los niveles de vitamina E y de ácidos grasos poliinsaturados; las recomendaciones actuales indican un mínimo de 0,7 UI de vitamina E/g de ácido linoleico.

En términos generales, puede decirse que en la actualidad las fórmulas incorporan las vitaminas, tanto hidro como liposolubles, en las cantidades adecuadas como para cubrir los requerimientos de los lactantes.

#### Carga renal de solutos y osmolaridad

Otros conceptos de importancia son la carga renal de solutos y la osmolaridad, que no deben confundirse entre sí. Se denomina carga renal de solutos a los productos de desecho solubles que deben eliminarse a través del riñón; dado que este proceso requiere agua, la carga renal de solutos ejerce un efecto muy importante sobre el balance de agua. El término carga potencial renal de solutos (CPRS) se refiere a los solutos de origen dietario que se excretarían por orina si nada se destinara a síntesis tisular ni se eliminara por vías no renales. La CPRS consiste de sustancias nitrogenadas (principalmente urea, ácido úrico, creatina y creatinina), sodio, cloruro, potasio y fósforo. Estas sustancias constituyen más del 90% de la carga renal de solutos total. Ziegler y Fomon (66) han propuesto una forma de calcular la CPRS, como sigue:

$$\text{CPRS (mosmol)} = \text{N}/28 + \text{Na} + \text{Cl} + \text{K} + \text{P}$$

donde N es el nitrógeno dietario expresado en miligramos (N/28 son los milimoles de urea) y Na, Cl, K y P se expresan en milimoles. El valor N/28 es una simplificación, en la que se supone que todo el nitrógeno dietario se convierte en urea.

En general, la sobrecarga de solutos no es un problema en niños con una ingesta abundante de líquidos, pero debe tenerse en cuenta ante situaciones que implican restricción en la

ingesta de agua, exceso de ingesta de solutos, ambas, o limitación en la capacidad de concentración renal (67).

Por otra parte, la osmolaridad de una fórmula depende de la cantidad de sustancias osmóticamente activas presentes. Los carbohidratos, especialmente los mono y disacáridos, son los más importantes junto con los electrolitos sodio, cloro y potasio (5). La fracción proteica sólo es importante cuando está hidrolizada y las grasas, cuando aportan ácidos grasos de cadena corta o media (67).

La importancia de la osmolaridad de un alimento radica en que al ser introducido en el tubo digestivo, éste responde con secreción de agua y electrolitos hasta lograr un equilibrio entre la osmolaridad intraluminal e intersticial. Cuando la osmolaridad del alimento es elevada, puede tener lugar un flujo masivo de líquido hacia la luz intestinal con producción de diarreas, y eventualmente, de daños en la pared intestinal (5,67).

### CONCLUSIONES

No cabe duda de que la lactancia materna es la alimentación ideal del neonato, ya que cubre los requerimientos de nutrientes durante los primeros 4 a 6 meses de vida, aporta factores de defensa contra las infecciones y favorece el desarrollo de Bifidobacterias, además de favorecer el vínculo emocional entre madre e hijo. Otro punto relevante, particularmente en los países latinoamericanos, es su costo, ya que la alimentación al pecho es la más económica durante los primeros meses de vida. Por estos motivos, la promoción y apoyo a la lactancia materna deben ser prioritarios en los programas de salud materno-infantil.

Sin embargo, en ciertas situaciones es necesario complementar o reemplazar a la leche materna. En esos casos, los sucedáneos utilizados deben asegurar una nutrición adecuada, compatible con la madurez gastrointestinal del lactante y deben ser preparados en condiciones higiénicas, a fin de evitar el riesgo de infecciones gastrointestinales. Las fórmulas disponibles en el mercado están diseñadas para aportar los nutrientes necesarios, con una tolerancia gastrointestinal adecuada, si bien su costo limita su uso en poblaciones de bajos recursos. En bebés recién nacidos que no pueden ser amamantados, habitualmente se utilizan las llamadas "fórmulas de inicio", a base de leche de vaca con una relación CAS/PS 40:60. tanto para los prematuros como para los de término. A partir de los 4 a 6 meses se suele pasar a "fórmulas de continuación o seguimiento", con una relación CAS/PS 80:20, junto con la introducción de alimentos semisólidos. En los casos de intolerancia a la leche de vaca, se recurre a las fórmulas a base proteína de soja o bien a las hipoalérgicas. El diseño de estos alimentos debe tomar como referencia a la leche humana, si bien por el momento la fórmula infantil "perfecta" se presenta como un ideal inalcanzable.

### REFERENCIAS

1. Hambraeus L. Proprietary milk versus human breast milk in infant feeding. A critical appraisal from the nutritional point of view. *Pediatr Clin North Am* 24:17-36, 1977.
2. Ogra PL & Greene LH. Human milk and breast feeding: an update on the state of the art. *Pediatr Res* 16:266-271, 1982.
3. O'Donnel AM. Alimentación del niño en América Latina. *ALAN* 38:685-704, 1988.
4. Informe de la Reunión, Taller celebrado en la isla de Margarita, 15-20 de marzo de 1994. La alimentación del niño menor de 6 años en América Latina. Bases para el desarrollo de guías de Alimentación. *ALAN* 44:176-198, 1994.
5. Anderson SA, Chinn HI & Fisher KD. History and current status of infant formulas. *Am J Clin Nutr* 35: 381-397, 1982.
6. Barnes LA. History of infant feeding practices. *Am J Clin Nutr* 46:168-70, 1987.
7. Filer Jr LJ. Safe foods for infants- The regulation of milk, infant formulas and other infant foods. *J Nutr* 123:285-288, 1993.
8. Gerstenberger HJ, Haskins HD, McGregor HH & Ruh HO. Studies in the adaptation of an artificial food to human milk. *Am J Dis Child* 10: 249-265, 1915.
9. Gerstenberger HJ & Ruh HO. Studies in the adaptation of an artificial food to human milk. II. A report of three years' clinical experience with the feeding of S.M.A. (synthetic milk adapted). *Am J Dis Child* 17:1-37, 1919.
10. Fomon SJ. Reflections on infant feeding in the 1970s and 1980s. *Am J Clin Nutr* 46:171-182, 1987.
11. Raiha NCR. Protein quantity and whey-casein ratio in infant formulas. En: *Protein and Non-Protein Nitrogen in Human Milk*. Atkinson SA, Lonnerdal B, Eds. Boca Raton, Fla, CRC Press Inc., p. 138-144. 1989.
12. Businco L, Bruno G, Giampietro PG & Cantani A. Allergenicity and nutritional adequacy of soy protein formulas. *J Pediatr* 121:S21-S8, 1992.
13. Kleinman RE. Cow milk allergy in infancy and hypoallergenic formulas. *J Pediatr* 121:S116-S21, 1992.
14. Roviroso A. Los carbohidratos en la alimentación infantil. *Boletín CESNI* 6:26-34, 1993.
15. Ronayne de Ferrer, P.A. Fórmulas infantiles sin lactosa. *Rev Chil Nutr* 22:33 (Resumen N° 27), 1994.
16. Nayma R, Thompson ME, Scriver CR & Clow CL. Observations on the composition of milk-substitute products for treatment of inborn errors of amino acid metabolism. Comparisons with human milk. A proposal to rationalize nutrient content of treatment products. *Am J Clin Nutr* 32:1279-1289, 1979.
17. Kunz C & Lonnerdal B. Re-evaluation of the whey protein/casein ratio of human milk. *Acta Paediatr* 81:107-112, 1992.
18. Renayne de Ferrer PA. Leche humana: I. Composición nutricional. *Arch Arg Pediatr* 91:158-164; 1993.
19. Ronayne de Ferrer, PA. Fórmulas infantiles disponibles en Argentina. *ALAN* 44:85-S, (Resumen N° 6), 1994.
20. Heine WE, Klein PD & Reeds PJ. The importance of  $\alpha$ -lactalbumin in infant nutrition. *J Nutr* 121:277-283, 1991.
21. Sarwar G, Botting HG & Peace RW. Amino acid rating method for evaluating protein adequacy of infant formulas. *J AOAC* 72:622-626, 1989.
22. Sambucetti ME & Troilo J. Aspectos nutricionales en la reglamentación de los alimentos para lactantes. *La Alimentación Latinoamericana* 129:61-644, 1981.
23. Hanning RM, Paes B. & Atkinson SA. Protein metabolism and growth of term infants in response to a reduced-protein, 40:60 whey: casein formula with added tryptophan. *Am J Clin Nutr*

- 56:1004-1011,1992.
24. Chandra RK. Prospective studies of the effect of breast feeding on incidence of infection and allergy. *Acta Paediatr Scand* 68:691-694,1979.
  25. Susuki S, A Lucas, Lucas PJ & Coombs RRA. Immunoglobulin concentrations and bacterial antibody titres in breast milk from mothers of "preterm" and "term" infants. *Acta Paediatr Scand* 72:671-677, 1983.
  26. Garza C. RJ Schanler, Butte NF & Motil KJ. Special properties of human milk. *Clin Perinatol* 14:11-32, 1987.
  27. Bozzola CM, López NE & Ceriani Cernadas JM. Factores inmunológicos de la leche humana. *Arch Arg Pediatr* 86:224-239, 1988.
  28. Brunser O, Espinoza J., G. Figueroa, M. Araya, Spencer E., Hilpert H, Link-Amaster H. & Brussow H. Field trial of an infant formula containing anti-rotavirus and anti-Escherichia coli milk antibodies from hyperimmunized cows. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 15:63-72, 1992.
  29. Harzer G, Franzke V. & Bindels JG. Human milk nonprotein nitrogen components: changing patterns of free amino acids and urea in the course of early lactation. *Am J Clin Nutr* 40:303-309, 1984.
  30. Gaull GE, Wright CE & Issacs CE. Significance of growth modulators in human milk. *Pediatrics* 75:142-145, 1985.
  31. Gaull GE. Taurine in pediatric nutrition: review and update. *Pediatrics* 83:433-442, 1989.
  32. Atkinson SA, Schnurr CM, Donovan SM. & Lonnerdal B. The nonprotein nitrogen components in human milk: biochemistry and potential functional role. En: Protein and Non-Protein Nitrogen in Human Milk. Atkinson S.A, Lonnerdal B, Eds. Boca Raton, Fla, CRC Press Inc., p. 117-133. 1989.
  33. Carver JD, Pimentel B, Cox WI & Barness LA. Dietary nucleotide effects upon immune function in infants. *Pediatrics* 88:359-363, 1991.
  34. Uauy R. Nonimmune system responses to dietary nucleotides. *J Nutr* 124:157S-159S, 1994.
  35. McMillan JA, Oski FA, Lourie G. et al. Iron absorption from human milk, simulated human milk, and proprietary formulas. *Pediatrics* 60:896-900, 1977.
  36. Sánchez-Pozo A, Pita ML, Martínez A., Molina JA, Sánchez-Medina F. & Gil A. Effects of dietary nucleotides upon lipoprotein pattern of newborn infants. *Nutr Res* 6:763-771, 1986.
  37. Uauy R, G Stringel, R Thomas et al. Effect of dietary nucleosides on growth and maturation of the developing gut in the rat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 10:497-503, 1990.
  38. Donovan SM & Lonnerdal B. Non-protein nitrogen and true protein in infant formula. *Acta Paediatr Scand* 78:497-504, 1989.
  39. Jenness R. Symposium: species variation in mammary gland function. Lactational performance of various mammalian species. *J Dairy Sci.* 69:869-885, 1986.
  40. Crane JK, Azar SS, Stam A & Newburg DS. Oligosaccharides from human milk block binding and activity of the Escherichia coli heat-stable enterotoxin (STa) in T84 intestinal cells. *J Nutr* 124:2358-2364, 1994.
  41. Walstra P & Jenness R. Química y Física lactológica. Zaragoza, España, Ed. Acribia, 1987.
  42. ESPGAN Committee on Nutrition. Committee Report. Comment on the content and composition of lipids infant formulas. *Acta Paediatr Scand* 80:887-896, 1991.
  43. Carroll KK. Upper limits of nutrients in infant formulas: polyunsaturated and trans fatty acids. *J Nutr* 119:1810-1813, 1989.
  44. Widdowson EM. Upper limits of intake of total fat and polyunsaturated fatty acids in infant formulas. *J Nutr* 119:1814-1817, 1989.
  45. Clark KJ, Makrides M, Neumann MA & Gibson RA. Determination of the optimal ratio of linoleic acid to  $\alpha$ -linolenic acid in infant formulas. *J Pediatr* 120:S151-158, 1992.
  46. Koletzko B & Bremer HJ. Fat content and fatty acid composition of infant formulas. *Acta Paediatr Scand* 78:513-521, 1989.
  47. Crawford MA. The role of essential fatty acids in neural development: implications for perinatal nutrition. *Am J Clin Nutr* 57 (suppl): 703S-710S, 1993.
  48. Schanler RJ. Human milk for preterm infants: nutritional and immune factors. *Semin Perinatol* 13:69-77, 1989.
  49. Martínez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr* 120:S129-138, 1992.
  50. Innis SM. Plasma and red blood cell fatty acid values as indexes of essential fatty acids in the developing organs of infants fed with milk or formulas. *J Pediatr* 120:S78-86, 1992.
  51. Uauy R, Birch E, Birch D & Peirano P. Visual and brain function in studies of n-3 fatty acid requirements of infants. *J Pediatr* 120:S168-180, 1992.
  52. Carlson SE, Cooke RJ, Rhodes PG, Peeples JM & Werkman SH. Effect of vegetable and marine oils in preterm infants formulas on blood arachidonic and docosahexaenoic acids. *J Pediatr* 120:S159-167, 1992.
  53. Jensen RG, Hagerty MM & McMahon KE. Lipids of human milk and infant formulas: a review. *Am J Clin Nutr* 31:990-1016, 1978.
  54. Allen JC, RP Kellerr, Archer P & Neville MC. Studies in human lactation: milk composition and daily secretion rates of macronutrients in the first year of lactation. *Am J Clin Nutr* 54:69-80, 1991.
  55. Barltrop D & Hillier R. Calcium and phosphorus content of transitional and mature human milk. *Acta Paediatr Scand* 63:347-350, 1974.
  56. Atkinson SA, Radde IC, Chance GW, Bryan MH & Anderson GH. Macro-mineral content of milk obtained during early lactation from mothers of premature infants. *Early Hum Dev* 4:5-14, 1980.
  57. Greer FR. Calcium, phosphorus, and magnesium: how much is too much for infant formulas? *J Nutr* 119:1846-1851, 1989.
  58. Lonnerdal B, Hoffman B & Hurley LS. Zinc and copper binding proteins in human milk. *Am j Clin Nutr* 36:1170-1176, 1982.
  59. Franson GB & Lonnerdal B. Distribution of trace elements and minerals in human and cow's milk. *Pediatr Res* 17:912-915, 1983.
  60. O'Dell BL. Mineral interactions relevant to nutrient requirements. *J Nutr* 119:1832-1838, 1989.
  61. Lonnerdal B. Trace element absorption in infants as a foundation to setting upper limits for trace elements in infant formulas. *J Nutr* 119:1839-1845, 1989.
  62. Dallman PR. Upper limits of iron in infant formulas. *J Nutr* 119:1852-1955, 1989.
  63. Stekel A, Olivares M, Pizarro F, Chadudd P, López I & Amar M. Absorption of fortification iron from milk formulas in infants. *Am J Clin Nutr* 43: 917-922, 1986.
  64. Pearson HA. Prevention of iron deficiency anemia: iron fortification of infant foods. En: Brain, behavior, and iron in the infant diet, J. Dobbing (Ed), p. 177-190. 1990.
  65. Archer MC & Tannenbaum SR. Vitamins. En: Nutritional and safety aspects of food processing. Marcel Dekker, Inc. (Ed), New York, USA, p. 47-95. 1979.
  66. Ziegler EE & Fomon SJ. Potential renal solute load of infant formulas. *J Nutr* 119:1785-1788, 1989.
  67. O'Donnell AM. Alimentación del niño normal. En: Nutrición infantil, O'Donnell AM Ed., Buenos Aires, Ed. Celcius, 1986.

Recibido: 14-02-1995

Aceptado: 01-08-1995