

Adición de lactoferrina a las fórmulas de inicio

ELENA AGÜERO, PILAR QUIJADA Y M. DOLORES GARCÍA-NOVO

Sección de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid. España.
elena.aguero@terra.es; pilar.quijada@gmail.com; dgarcia.hnjs@salud.madrid.org

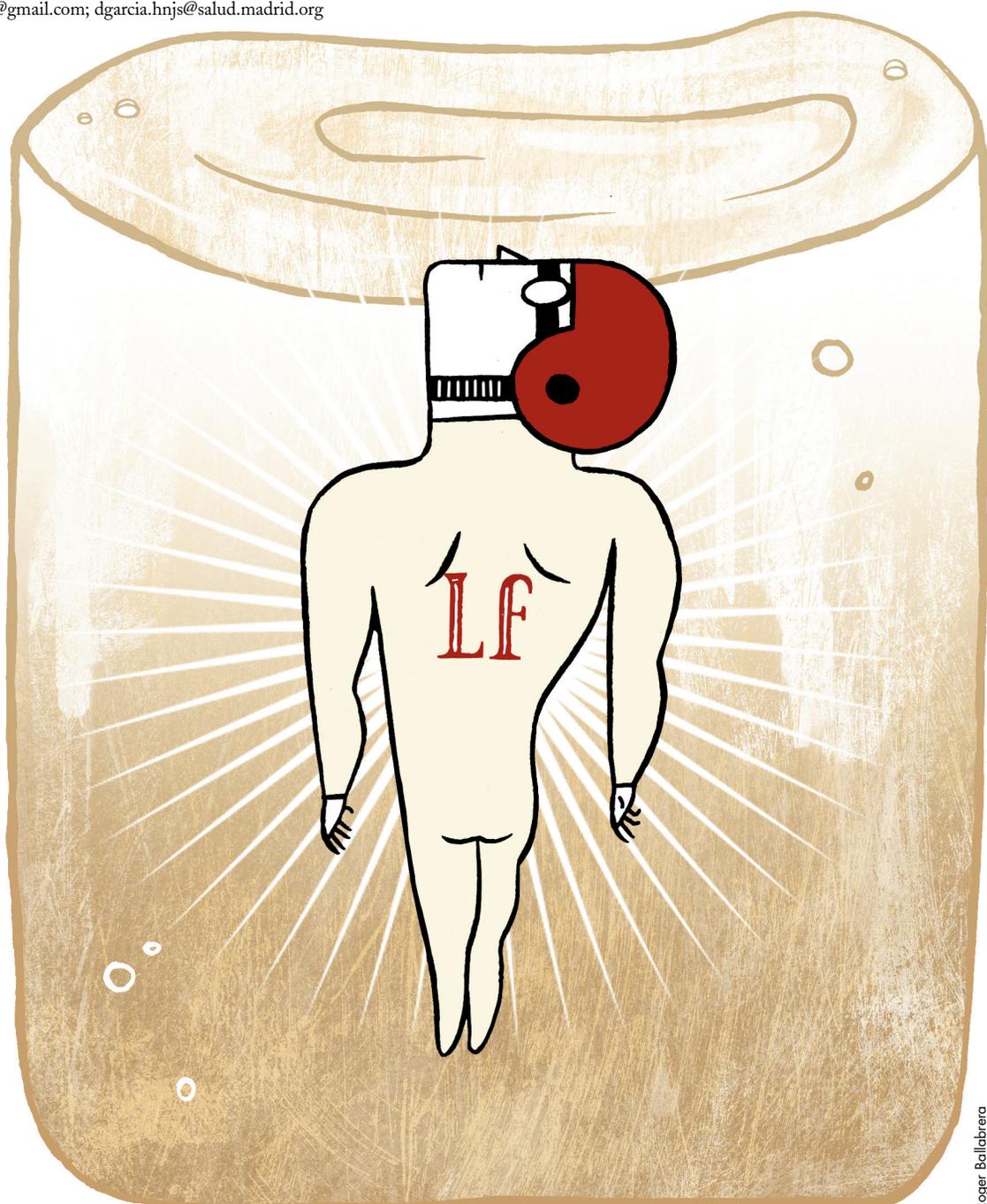
Puntos clave

● La lactoferrina (Lf) es una glucoproteína de la familia de las transferrinas presente en la leche de mujer a concentraciones mayores que en la leche de vaca. La Lf bovina presenta una homología del 69% con la humana.

● Estudios in vitro e in vivo atribuyen a la Lf: aumento de absorción de hierro, estimulación del crecimiento de la mucosa intestinal, inmunomodulación por producción de citocinas antiinflamatorias, actividad antimicrobiana y antioxidante.

● Debido a su presencia en la leche de mujer y a sus funciones biológicas, se ha pensado en la posibilidad de añadir esta proteína a las fórmulas infantiles.

● Hasta el momento, no hay ningún estudio que haya demostrado un beneficio claro de la adición de Lf a esas fórmulas.



La lactoferrina (Lf) es una glucoproteína bilobulada de la familia de las transferrinas de 78 kDa presente en la leche de mujer¹. También se encuentra en otros fluidos orgánicos, como en las secreciones pancreáticas y bronquiales. La concentración de Lf en la leche de mujer es de 1-2 g/l, mientras que en la leche de vaca es de 20-200 mg/l.

Las funciones (estudiadas in vitro y en animales) que se atribuyen a la Lf son:

— Facilita la absorción intestinal de hierro y otros metales: al ser una proteína que pertenece a la familia de las transferrinas, su función principal es la unión a moléculas de hierro, y puede unir de forma reversible 2 moléculas de hierro, con mayor afinidad que la transferrina²⁻⁵.

— Estimula el crecimiento: en ratas se ha demostrado que promueve el crecimiento de la mucosa intestinal y de los hematíes^{6,7}.

— Inmunomodulación: induce la producción de citocinas antiinflamatorias (interleucina [IL] 4, IL-10) y la formación de anticuerpos. Disminuye la producción de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, IL-1 β)⁸.

— Actividad antibacteriana, antiviral y antifúngica: inhibe el crecimiento de agentes patógenos⁹.

— Regula la flora intestinal: algunas bacterias anaerobias (*Clostridium* y *Bacteroides*) precisan el hierro para realizar reacciones de oxidación-reducción intracelulares. La unión del hierro a la Lf favorece un descenso en los valores de hierro disponibles para estas bacterias, regulando la flora intestinal dependiente de hierro¹⁰.

— Actividad antioxidante: su capacidad de ligar moléculas de hierro disminuye la concentración libre de Fe y su poder oxidativo¹¹.

La Lf es una de las proteínas más abundantes en la leche de mujer, mientras que la concentración en la leche de vaca es más baja

Tabla 1. Resumen de los trabajos realizados con adición de lactoferrina bovina a las fórmulas infantiles

Estudio	Método	Objetivo	Participantes
Roberts et al ¹⁴ (1992)	Estudio prospectivo abierto. Seguimiento 0-3 meses	Efecto de adición de lactoferrina en la flora fecal	55 Grupo 1: 12 Grupo 2: 14 Grupo 3: 15 Grupo 4: 14
Chierici et al ¹⁵ (1992)	Estudio prospectivo abierto. Seguimiento 0-5 meses	Efecto de adición de lactoferrina en hemoglobina, hematocrito, valores séricos de hierro, ferritina y cinc	55 Grupo 1: 12 Grupo 2: 14 Grupo 3: 15 Grupo 4: 14
Hernell y Lönnnerdal ¹⁸ (2002)	Estudio prospectivo abierto, no aleatorizado	Comparar índices hematológicos e indicadores del metabolismo del hierro	59 Grupo 1: 16 Grupo 2: 12 Grupo 3: 10 Grupo 4: 10 Grupo 5: 11
King et al ¹⁹ (2007)	Ensayo aleatorizado, doble ciego. Seguimiento 0-12 meses	Estudio de los efectos de la lactoferrina en el crecimiento, parámetros hematológicos e inmunológicos	52 Grupo 1: 26 Grupo 2: 26

Fl: fórmula de inicio; LM: lactancia materna

y es prácticamente nula en las fórmulas de inicio. En los últimos años, se ha pensado la posibilidad de añadir Lf a las fórmulas de inicio, para de este modo poder proporcionar los posibles efectos beneficiosos de esta proteína. La adición de Lf se realiza mediante Lf bovina, que presenta una secuencia similar a la humana en un 69%. Tanto la Lf humana como la bovina sobreviven a la acción digestiva del jugo gástrico y fermentos pancreáticos, ya que se detectan en las heces¹². La digestión parcial de Lf bovina dentro del tracto gastrointestinal conduce a la liberación de péptidos catiónicos, como la lactoferrina, que presenta una alta actividad antimicrobiana mayor que la Lf humana¹³. Se han realizado algunos ensayos clínicos para evaluar los beneficios de la adición de Lf bovina a las fórmulas de inicio (tabla 1). El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la bibliografía médica disponible al respecto, para determinar si hay alguna ventaja en añadir esta proteína a las fórmulas infantiles.

Roberts AK, Chierici R, Sawatzki G, Hill MJ, Volpato S, Vigi V. Supplementation of an adapted formula with bovine lactoferrin: 1. Effect on the infant faecal flora. Acta Paediatr. 1992;81:119-24.

Se trata de un estudio prospectivo, abierto, realizado en neonatos durante los 3 primeros meses de vida. Se realizaron 4 grupos: 12 lactantes alimentados con lactancia materna, 14 con fórmula de inicio, 15 con fórmula de inicio suplementada con 10 mg/100 ml de Lf bovina, y 14 lactantes con fórmula de inicio suplementada con 100 mg/100 ml de Lf bovina. Se recogieron coprocultivos y se midió el pH fecal a la primera semana, al mes de vida y a los 3 meses. En los resultados se observó un aumento de las bifidobacterias y un descenso de los anaerobios facultativos en los niños

Alimentación	Resultados	Comentarios
Grupo 1: LM Grupo 2: FI Grupo 3: FI + lactoferrina (10 mg/100 ml) Grupo 4: FI + lactoferrina (100 mg/100 ml)	Aumento de las bifidobacterias en el grupo 1 y no en el resto	Tamaño muestral pequeño El grupo 3 recibía una concentración de lactoferrina baja
Grupo 1: LM Grupo 2: FI Grupo 3: FI + lactoferrina (10 mg/100 ml) Grupo 4: FI + lactoferrina (100 mg/100 ml)	Valores de hierro más altos en grupo 4 (al mes de vida) Aumento de ferritina a los 5 meses en este grupo	Tamaño muestral pequeño El grupo 3 recibía una concentración de lactoferrina baja
Grupo 1: LM Grupo 2: FI (1,6 mg de hierro) Grupo 3: FI + hierro 1,8 mg (lactoferrina 1,3 mg) Grupo 4: FI + hierro 2,2 mg + nucleótidos Grupo 5: FI + hierro 4 mg	La concentración de hierro en el grupo 2 satisface los requerimientos de hierro hasta los 6 meses en lactantes a término Mayor ganancia de peso a los 6 meses en el grupo 3	Tamaño muestral pequeño No está diseñado para evaluar diferencias de FI y FI y lactoferrina
Grupo 1: FI (lactoferrina 102 mg/l) Grupo 2: FI + (lactoferrina 850 mg/l)	Aumento del hematocrito a los 9 meses en el grupo 2 Descenso de la incidencia de infecciones respiratorias de vías bajas en el grupo 2	Tamaño muestral pequeño Muchas variables que aumentan la probabilidad de un error tipo 2

alimentados con lactancia materna al mes de vida, sin observarse en el resto de los grupos. El grupo de lactantes que recibió suplemento con 100 mg/100 ml de Lf bovina presentó en el 57% de los niños una flora fecal bifidógena al tercer mes de vida, aunque los gérmes *Clostridium* sp. y *Bacteroides* sp. eran comunes en las heces de los niños que recibían ambas fórmulas que contenían Lf.

Chierici R, Sawatzki G, Tamisari L, Volpato S, Vigi V. Supplementation of an adapted formula with bovine lactoferrin: 2. Effect on serum iron, ferritin and zinc levels. Acta Paediatr. 1992;81:475-9.

Este estudio forma parte del anterior, y prolonga la adición de Lf y los controles hasta los 5 meses. Se realizaron controles analíticos al nacimiento, a la semana, al mes, a los 3 meses y a los 5 meses. Se determinaron: hemoglobina, hematocrito, valores séricos de hierro, ferritina y cinc. En los resultados se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de hierro al mes de vida, siendo más elevados en los niños alimentados con fórmula infantil suplementada con 100 mg/100 ml de Lf ($p = 0,04$) y un incremento en los valores de ferritina en este grupo de lactantes a los 5 meses de vida ($p = 0,02$).

Hernell O, Lönnnerdal B. Iron status of infants fed low-iron formula: no effect of added bovine lactoferrin or nucleotides. Am J Clin Nutr. 2002;76:858-64.

El diseño de este trabajo fue abierto, no aleatorizado, e incluyó a 59 lactantes, nacidos a término, que recibieron lactancia materna hasta una edad de 4 ± 2 semanas. Los objetivos del trabajo fueron comparar los índices hematológicos y los indicadores del metabolismo del hierro en lactantes con lactancia materna, o alimentados con fórmula infantil, con concentraciones de hierro de 2-4 mg/l, así como evaluar los efectos de administrar parte del hierro en forma de Lf bovina o de adicionar nucleótidos. Se realizaron 5 grupos: 16 lactantes con lactancia materna exclusiva, 12 con fórmula de inicio experimental con contenido de hierro 1,6 mg/l, 10 con fórmula de inicio experimental conteniendo 1,8 mg/l de hierro, del cual 1,3 mg era Lf bovina, 10 que recibieron fórmula de inicio experimental con 2,2 mg/l de hierro fortificada con nucleótidos y, por último, 11 con fórmula de inicio con 4 mg/l de hierro. Se tomaron medidas antropométricas mensuales y se determinaron índices hematológicos, valores de hierro, cinc, cobre y ácidos grasos en hematíes al mes, a los 4 y a los 6 meses. Los autores concluyen que una concentración de 1,6 mg/l de hierro en las fórmulas infantiles satisface los requerimientos de los lactantes a término hasta los 6 meses, por lo que resulta innecesaria la adición de una aportación mayor de hierro. La fortificación con Lf bovina o nucleótidos no aumentó los valores de hierro y ácidos grasos de los hematíes, pero sí se observó más ganancia de peso (estadísticamente significativa) a los 6 meses en el grupo con Lf.

King JC, Cummings GE, Guo N, Trivedi L, Readmond B, Keane V, et al. A double-blind, placebo-controlled, pilot study of bovine lactoferrin supplementation in bottle-fed infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007;44:245-51.

Se trata de un ensayo aleatorizado, doble ciego. Incluye neonatos con ≥ 34 semanas de gestación y ≥ 2.000 g de peso con ≤ 4 semanas de edad seguidos por un período de 12 meses. Se distribuyeron para recibir fórmula suplementada con Lf 850 mg/l (grupo de tratamiento) o fórmula adaptada con 102 mg/l de Lf (grupo control) durante 12 meses. Se recogieron variables antropométricas al mes, a los 2, 4, 6, 9 y 12 meses. Se valoró la presencia de enfermedades en el primer año de vida, como diarrea, infección respiratoria de vías altas, otitis media aguda e infección respiratoria de vías bajas. Se realizó analítica de sangre a los 9 y 12 meses de edad, en la que se determinaron parámetros hematológicos (hemoglobina, hematocrito y volumen corpuscular medio) e inmunológicos (anticuerpos de difteria, tétanos, *Haemophilus influenzae* tipo B y hepatitis B). De los 79 niños que iniciaron el estudio, 52 lo completaron (26 en grupo control y 26 en grupo de tratamiento). Los resultados obtenidos mostraron en el grupo de tratamiento un menor índice de infecciones respiratorias bajas en el primer año de vida y un incremento del hematocrito en el control analítico de los 9 meses, que fue estadísticamente significativo con respecto al grupo control ($p < 0,05$). No se observaron diferencias significativas en las variables antropométricas, aunque sí una tendencia a un aumento en el peso a los 6 meses de edad en el grupo de tratamiento ($p = 0,06$). No hubo diferencias en las variables inmunológicas estudiadas.

Discusión

La existencia de Lf en grandes cantidades en la leche de mujer y sus propiedades biológicas han sido el principal estímulo para estudiar el efecto de añadir Lf a las fórmulas infantiles. Los estudios publicados en la bibliografía son escasos, todos de pequeño tamaño muestral, que dificulta obtener resultados estadísticos fiables. Por otro lado, los objetivos estudiados sobre la adición de Lf a las fórmulas infantiles han sido diversos: parámetros hematológicos, flora fecal, parámetros antropométricos, inmunológicos o disminución de las infecciones en el primer año de vida. En el trabajo de Roberts et al¹⁴, se investigó, in vivo, la capacidad bacteriostática de la Lf bovina añadida a fórmulas infantiles, a diversa concentración. Para ello, estudiaron intensivamente la flora fecal de lactantes, a la semana de vida, al mes y a los 3 meses. El método de referencia era la flora fecal de los lactantes con lactancia materna. Encontraron que a la semana de vida no había una clara preponderancia de ningún microorganismo en todos los grupos. Los lactados al pecho tenían bifidobacterias, enterococos y enterobacterias, patrón que cambiaba radicalmente al mes de vida en que la mayoría de este grupo presentaban una flora fecal dominada por bifidobacterias. Este cambio no se observó en los grupos de fórmula infantil ni en los grupos de fórmula suplementadas con Lf. En los que recibieron fórmula con suplemento de Lf bovina a 100 mg/100 ml se observó que, a los 3 meses, aproximadamente la mitad de los niños tenía un alto porcentaje de flora bifidógena, lo que implica una supresión de organismos facultativos, aunque con un alto porcentaje de colonización por

Bacteroides sp. Los autores comentan la tardía respuesta, de dudoso efecto beneficioso para el lactante en la flora fecal. No obstante, en este trabajo se utiliza Lf bovina en concentraciones inferiores a las existentes en la leche madura humana, lo que unido a las diferencias de especie puede haber alterado los resultados.

El trabajo de Chierici et al¹⁵ se trata de un estudio abierto, con los mismos grupos del anterior. Los objetivos fueron valorar los efectos de la adición de Lf bovina en los valores de cinc sérico, hierro sérico y ferritina, debido a que esta proteína permite valorar los depósitos de hierro. Al nacer, todos los grupos presentaron valores de cinc, hierro, hematocrito, hemoglobina y ferritina similares. En el grupo de lactancia materna, la ferritina sérica era significativamente mayor que el grupo que recibió fórmula infantil no suplementada con Lf bovina, tanto al mes como a los 3 meses. Los niños que recibieron fórmula infantil suplementada con Lf a 100 mg/100 ml presentaban valores de ferritina elevados, comparables con los lactados al pecho a los 3 meses y se mantuvieron elevados a los 150 días, desgraciadamente no pudieron compararse con los que recibieron lactancia materna, grupo que había disminuido en este período. Los valores de cinc no mostraron diferencias en todos los grupos, lo que indica, al igual que en otros trabajos realizados en ratas, que la absorción de cinc no está influida por la Lf bovina o humana.

Los valores altos de ferritina en el grupo suplementado con Lf a 100 mg a los 3 y 5 meses apoya la hipótesis de que la Lf no es solamente una molécula transportadora del hierro, sino que favorece la absorción de éste. Hay trabajos realizados en niños recién nacidos a los que se administró fórmula con Lf bovina marcada con isótopo estable Fe⁵⁸, frente a recién nacidos a los que se dio una fórmula estándar con cloruro férrico, y en los que se valoró la retención estimada del hierro, por el hierro excretado en las heces, sin encontrarse diferencias entre los 2 grupos, por lo que la Lf bovina no mejoró la biodisponibilidad del hierro¹⁶; en otro trabajo realizado en lactantes alimentados al pecho, a los que se administró leche humana intacta y leche humana a la que se había retirado la Lf, tampoco se encontró mayor incorporación del hierro en los hematíes en el grupo de lactantes que recibió leche materna sin modificar¹⁷. Estos resultados son discrepantes del trabajo de Chierici et al¹⁵, los cuales, no obstante, comentan que sus resultados dejan abierta, mediante otros estudios, la necesidad de incorporación de Lf bovina a las fórmulas infantiles.

Hernell y Lönnnerdal¹⁸ investigaron si la Lf bovina mejoraba los índices hematológicos y los indicadores del estado del hierro en niños que recibieron fórmulas infantiles de contenido bajo de este metal. La principal conclusión que se obtiene de este trabajo es que el suplemento de las fórmulas infantiles con aportes bajos de hierro son suficientes para los lactantes hasta los 6 meses de edad. Los inconvenientes de este estudio son que no está específicamente diseñado para valorar el efecto de adición de Lf bovina a las fórmulas, y que el escaso número de lactantes en cada grupo puede afectar a las conclusiones con un error estadístico de tipo 2. El estudio realizado por King et al¹⁹ es un estudio bien planteado, doble ciego, controlado con placebo, que presenta el inconveniente de la pérdida de un 34% de los lactantes inicialmente incluidos en el estudio; esto, unido a las numerosas variables estudiadas, hacen susceptible que los resultados pierdan significación estadística, por un error tipo 2. Los objetivos de este estudio piloto fueron valorar el impacto de la alimentación a largo plazo (1 año) de una fórmula suplementada con Lf bovina (850 mg/l) en el crecimiento, los parámetros hematológicos y la fre-

cuencia de enfermedades comunes en la primera infancia. En el grupo suplementado con Lf se encontró una tendencia estadística a un incremento de peso a los 6 meses, hecho reseñado en el estudio de Hernell y Lönnnerdal¹⁸, menores episodios de enfermedades del tracto respiratorio inferior y aumentos significativos del hematocrito a los 9 meses, en relación con el grupo control que recibió una fórmula infantil estándar. La discusión realizada por los autores es excelente y rigurosa, en la que se indican cuáles son los puntos débiles y fuertes del trabajo, y se concluye diciendo que se precisan estudios más amplios y puntuales para indicar los posibles beneficios de añadir Lf bovina a las fórmulas infantiles.

Conclusiones

Por el momento, los trabajos disponibles en la bibliografía no demuestran claros beneficios de la adición de Lf bovina a las fórmulas de inicio, aunque sí presentan datos prometedores para investigar las ventajas de la adición de Lf bovina a las fórmulas infantiles con grupos más amplios.

Bibliografía



1. Lönnnerdal B, Iyer S. Lactoferrin: molecular structure and biological function. *Annu Rev Nutr.* 1995;15:93-110.
2. Fairweather-Tait SK, Balmer SE, Scott PH, Minski MJ. Lactoferrin and iron absorption in newborn infants. *Pediatr Res.* 1984;22:651-4.
3. Shulz-Lell G, Dorker K, Oldigs HD, Sievers E, Schaub J. Iron availability from an infant formula supplemented with bovine lactoferrin. *Acta Paediatr Scand.* 1991;80:155-8.
4. Dacidsson L, Kastenmayer P, Yuen M, Lönnnerdal B, Hurrell RF. Influence of lactoferrin on iron absorption from human milk in infants. *Pediatr Res.* 1994;35:117-24.
5. Fomon SJ, Zielgler EE, Serfass RE, Nelson SE, Frantz JA. Erythrocyte incorporation of iron is similar in infants fed formulas fortified with 12 mg/L or 8 mg/L of iron. *J Nutr.* 1997;127:83-8.
6. Nichols BL, Mckee K, Putman M, Henry JF, Nichols VN. Human lactoferrin supplementation of infant formulas increases thymidine incorporation into the DNA of rat crypt cells. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989;8:102-9.
7. Oguchi S, Walker WA, Sanderson IR. Iron saturation alters the effect of lactoferrin on the proliferation and differentiation of human enterocytes (Caco-2 cells). *Biol Neonate.* 1995;67:330-9.
8. Duncan RL Jr, McArthur WP. Lactoferrin-mediated modulation of mononuclear cell activities 1: suppression of the murine in vitro primary antibody response. *Cell Immunol.* 1981;63:308-20.
9. Farnaud S, Evans RW. Lactoferrin: a multifunctional protein with antimicrobial properties. *Mol Immunol.* 2003;40:395-405.
10. Balmer SE, Scott PH, Wharton BA. Diet and faecal flora in newborn: lactoferrin. *Arch Dis Child.* 1989;64:1685-90.
11. Paul-Eugene N, Dugas B, Kolb JP, Damais C, Braquet P, Paubert-Braquet M, et al. Immunomodulatory and anti-oxidant effects of bovine lactoferrin in man. *C R Acad Sci III.* 1993;316:113-9.
12. Troost FK, Steijns J, Saris WHM, Brummer RJ. Gastric digestion of bovine lactoferrin in vivo in adults. *J Nutr.* 2001;113:2101-4.
13. Vorland LH, Ulvatne H, Andersen J, Haukland H, Rekdal O, Svendsen JS, et al. Lactoferrin of bovine origin is more active than lactoferrins of human, murine and caprine origin. *Scand J Infect Dis.* 1998;30:513-7.
14. Roberts AK, Chierici R, Sawatzki G, Hill MJ, Volpato S, Vigi V. Supplementation of an adapted formula with bovine lactoferrin: 1. Effect on the infant faecal flora. *Acta Paediatr.* 1992;81:119-24.
15. Chierici R, Sawatzki G, Tamisari L, Volpato S, Vigi V. Supplementation of an adapted formula with bovine lactoferrin: 2. Effect on serum iron, ferritin and zinc levels. *Acta Paediatr.* 1992;81:475-9.
16. Fairweather SJ, Balmer SE, Scott PH, Minski MJ. Lactoferrin and adsorption in newborn infants. *Pediatr Res.* 1987;22:651-4.
17. Davidsson L, Kastenmayer P, Yuen M, Lönnnerdal B, Hurrell RF. Influence of lactoferrin on iron adsorption from human milk in infants. *Pediatr Res.* 1994;35:117-24.
18. Hernell O, Lönnnerdal B. Iron status of infants fed low-iron formula: no effect of added bovine lactoferrin or nucleotides. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:858-64.
19. King JC, 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;44:245-51.