

N E W S L E T T E R

Nestlé Infant Science

ARTICULO ORIGINAL

DIGESTIÓN DE PROTEÍNA DE LECHE HUMANA Y DE PROTEÍNA EN FÓRMULA INFANTIL.

José Gonzales Benavides MD

Dirección Médica Perú/Bolivia

La leche materna es incuestionablemente el alimento de elección para un infante. ⁽¹⁾ La estructura de sus diferentes componentes en lo individual y en el consolidado sumado de todos estos elementos, en lo general, aportan una composición que está diseñada para entregar la energía, las proteínas, elementos de protección y nutrientes necesarios en calidad y cantidad apropiadas, en un formato perfecto e idealmente digerible que permite la más óptima absorción intestinal.

La digestión es el proceso por el cual las grandes partículas ingeridas son mecánicamente y químicamente fracturadas a partículas más pequeñas, para que puedan ser más fácilmente absorbidas a través de la pared intestinal. La composición (tabla 1) y la digestión de la leche materna han sido estudiadas desde hace mucho tiempo ^(2,3) y algunas

publicaciones recientes recuerdan la estructura y el proceso de digestión. ^(4,5)

Protein Type	Human milk (g/100mL)	Cow milk (g/100mL)
Total protein	0.90	3.20
Casein	0.31	2.60
Whey proteins	0.72	0.64
Alpha-lactalbumin	0.15	0.12
Beta-lactoglobulin	-	0.30
Lactoferrin	0.15	Traces
Lysozyme	0.05	Traces
Immunoglobulins	0.10	0.10
Serum albumin	0.05	0.03

Sources: Gurr 1989 and Sahai 1996.

Tabla 1: Composición proteica de la leche humana y de leche de vaca: comparar cantidades totales y fracciones de suero de leche y caseína.

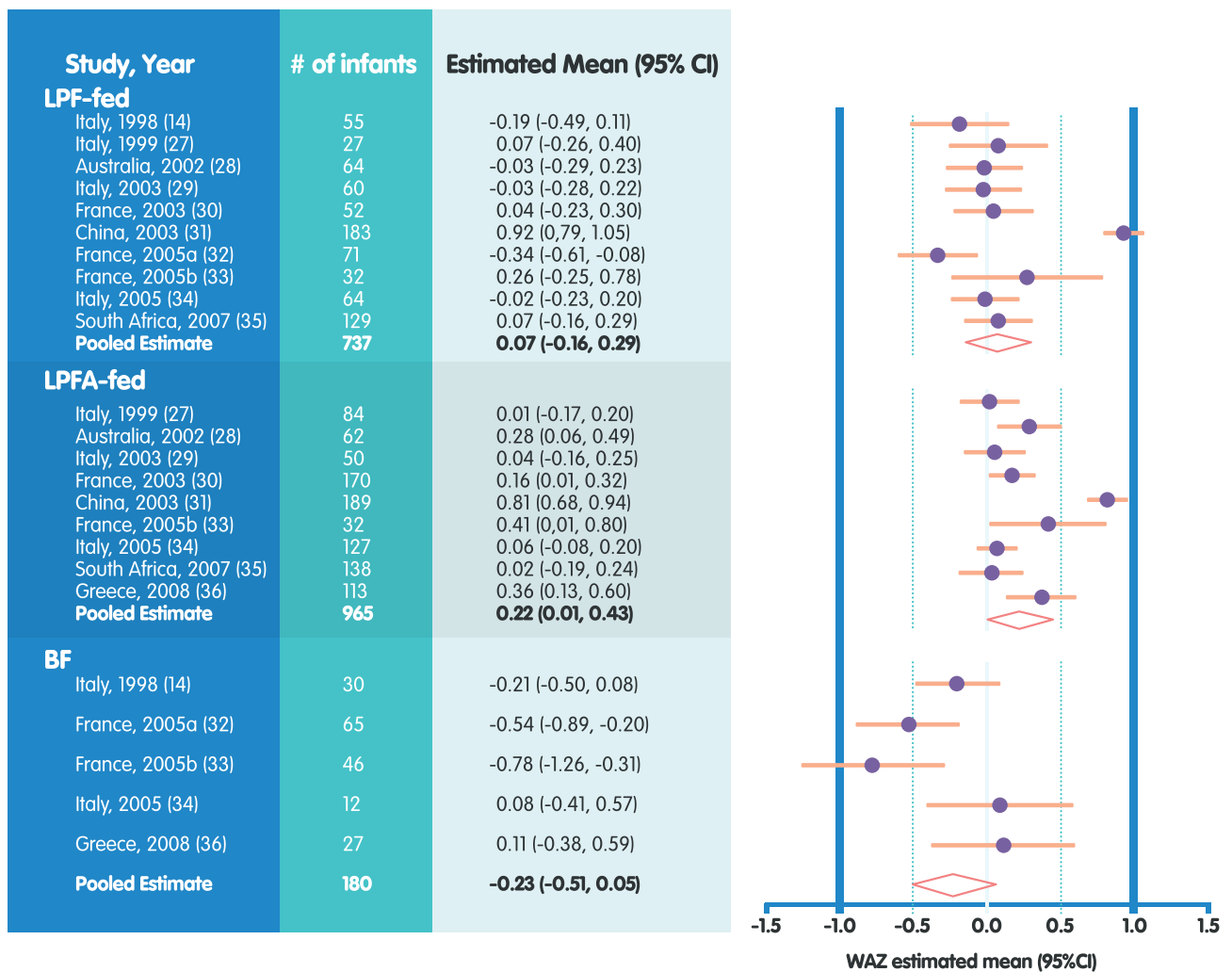
La proteína que está incluida en la leche materna se constituye como el estándar ideal comparativo, y por lo tanto, cuándo ocurre que no es posible

aportar leche materna y se emplean fórmulas infantiles se espera que éstas tengan una composición ⁽⁶⁾ con un perfil (tabla 2) lo más parecido al de la proteína de la leche materna ⁽⁷⁾ y que de esta ingesta resulte un patrón de crecimiento adecuado (figura 1) ⁽⁸⁾.

	Total protein	Total whey protein	Whey protein fractions						
			β-Lactoglobulin	α-Lactoglobulin	Proteosep-tone	Immuno-globulins	Serum albumin	Lactofe-rin	Lysozy-me
Bovine milk, g/L	34.5	6.8	3.3	1.3	1.1	0.8	0.3	9.2	0.00013
% of total protein		19.7	9.6	3.7	3.3	11.2	6.6	0.6	0.0
Human milk, g/L	8.5	6.1	0.0	2.5	0.0	1.1	0.3	2.0	0.15
% of total protein		71.0	0.0	29.0	0.0	12.9	3.5	23.5	1.8

Tabla 2: Composición de leche humana y leche de vaca: las fracciones de proteína de suero.

Figura 1: Meta análisis 12 estudios: Crecimiento en la infancia medido por WAZ (valor Z de índice Peso para Edad) con Nan Optipro, en 1882 niños seguidos a los cuatro meses. El 95% de los valores estimados de WAZ están dentro del 0.5 SD de los estándares de crecimiento de OMS.



Tomado de: Growth of infants consuming whey-predominant term infant formulas with a protein content of 1.8 g/100 kcal: a multicenter pooled analysis of individual participant data. Dominik D Alexander, Jian Yan, Lauren C Bylsma, Robert S Northington, Dominik Grathwohl, Philippe Steenhout et al. Am J Clin Nutr 2016;104:1083–92.

Por otro lado, el proceso de digestión de la leche materna se constituye como el proceso de digestión ideal. La composición de la leche materna es diferente a la de leche de vaca y, por ende, la digestión de una y otra serán diferentes con las limitaciones evidentes para leche de vaca. El contenido de proteína y su composición son esenciales para el vaciamiento gástrico puesto que mientras mayor la concentración de proteína que contiene la leche, más lento será el vaciamiento gástrico. Ha sido estudiada la digestibilidad de la

proteína de leche materna y se sabe que esta es muy alta. ⁽⁹⁾ Tanto la leche materna como la leche de vaca contienen dos tipos de proteínas: suero y caseína. El ratio de suero a caseína en la leche materna varía a través del período de lactancia llegando a 9:1 durante la etapa de calostro a 6:4 para cuando la leche está madura. En contraste el índice suero caseína en la leche de vaca es 2:8 ^(10,11). Un alto contenido de caseína hace más lento el vaciamiento gástrico debido a la formación de cuajo en el medio ácido gástrico (figura 2).

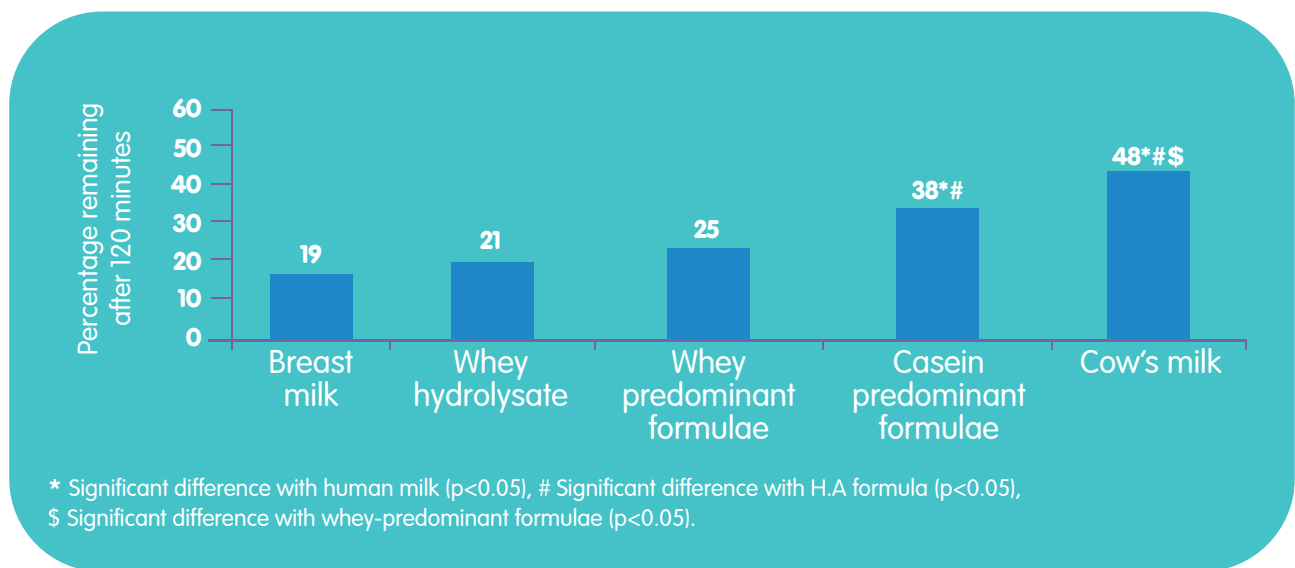


Figura 2: Tasa de vaciamiento gástrico de diferentes tipos de leche.

La precipitación de la caseína en el estómago bajo condiciones de acidez lleva a la caseína a una estancia más larga. La baja proporción de caseína y alta proporción de suero hace a la proteína de leche materna de mucha más fácil digestión. Una fórmula infantil en la cual predomine en su composición la presencia de suero de leche de vaca hace que esta permanezca un tiempo mucho más corto en el estómago, facilitando notoriamente su digestión, porque es mucho más soluble. ^(11,12)

Por otro lado, la diferencia en la composición de la proteína de suero en la leche materna y en la leche de vaca pudiera ser una causa adicional en la diferencia de la digestibilidad de la proteína en el

estómago infantil. La β -lactoglobulina no está presente en la leche materna mientras que es la proteína predominante de suero en la leche de vaca (50%) ⁽¹³⁾ La proteína de suero predominante en la leche humana es la α -lactalbúmina, que constituye el 41% del total de suero y 17-28% del total de proteína, mientras que en la leche de vaca comprende solo 3 a 3.5% del total de proteína. ⁽¹³⁾ Ha sido reportado que la β -lactoglobulina y la α -lactalbúmina resisten la digestión gástrica in vitro en una forma muy diferenciada cuando son enfrentados a pH gástricos variados ⁽¹⁴⁾. Esta condición puede constituir una de las razones de la diferencia en la digestión de estos dos tipos de proteína.

DIGESTIÓN DE LA PROTEÍNA DE LA LECHE HUMANA.

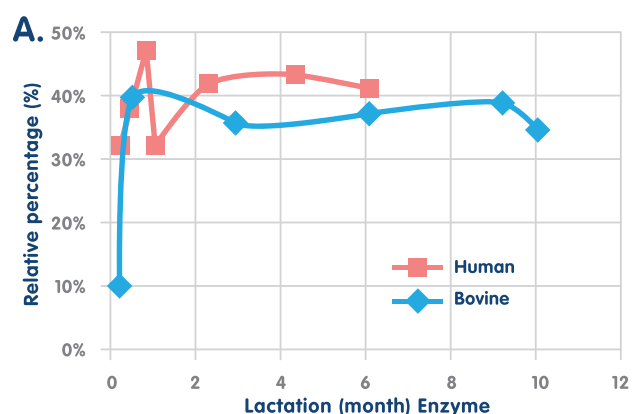
Novedosas técnicas analíticas de Espectrometría en Masa ⁽¹⁵⁾ han permitido revolucionar los conceptos de la digestión de leche humana. Los conceptos clásicos que diferenciaban la composición de la leche humana y la leche de vaca solo por el contenido de las macro proteínas, suero y caseína, ya han sido superados. Ahora es posible medir no sólo la cantidad de proteínas grandes incluidas sino también la presencia de una inmensa cantidad de péptidos más pequeños que se van conformando desde el mismo momento que se genera la leche humana y que son producto de la digestión de ésta, digestión generada por las diferentes enzimas que forman parte de la misma leche humana. ⁽⁵⁾ Estos péptidos que se van liberando durante la digestión de la leche se diferencian en su estructura y en la función que ejercen. Le leche humana contiene múltiples clases de biomoléculas en concentraciones muy discretas. Los estudios en tándem han hecho posible crear una base de datos muy grande de péptidos (a la fecha más de 700) generados tanto en leche humana aislada entera y en leche humana en los diferentes momentos de la digestión gástrica o intestinal. Esta data ha sido analizada y confrontada a la creación de una biblioteca de proteoma de leche humana, péptidos reconocidos en sucesivos estudios previos, siempre derivados de leche humana y que conforman una base de datos de péptidos y proteínas. (The Global Proteome Machine Organization thegpm.org). ⁽¹⁶⁾

Los estudios de digestión in vitro e in vivo de proteína aislada de leche humana ⁽¹⁷⁾ demuestran que durante el proceso se generan un conjunto de péptidos con una variedad de acciones que incluyen efectos antimicrobianos, inmunomoduladores, ligantes de calcio, efectos de probiótico y efectos antihipertensivos. Los efectos que se generan, en muchas oportunidades,

expresan una actividad diferente a la de la proteína de la que se obtuvo el péptido. Una teoría bastante nueva expresa el concepto de que algunas proteínas de la leche humana son expresadas en la leche no por su estructura intacta sino por el péptido funcional que finalmente es liberado durante el proceso de la digestión.

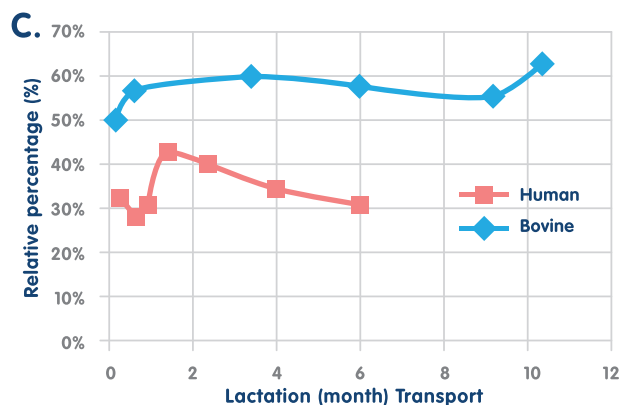
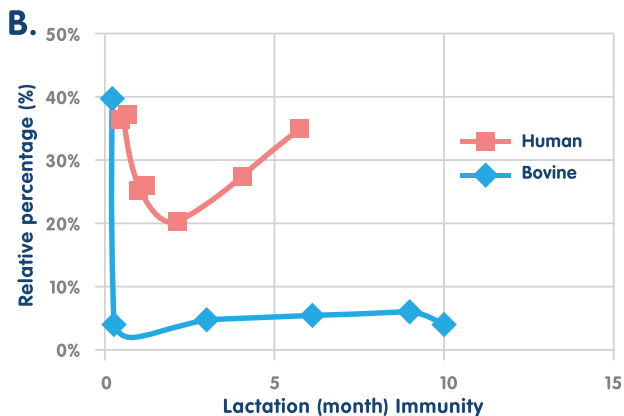
El proteoma de leche humana y el de leche de vaca se muestran parecidos en relación a la distribución de las funciones biológicas de los diferentes péptidos identificados, especialmente la presencia dominante de proteínas o péptidos con funciones de enzima, o de transportador o relativos a función inmune. A un nivel cuantitativo, el proteoma de origen bovino y el proteoma de origen humano se diferencian no solo entre ambas especies, sino que también se muestran diferentes en la misma especie durante la transición temporal, en las observaciones realizadas durante los diferentes momentos del proceso secuencial de lactancia. Las enzimas dominantes que se diferencian entre la leche de especies humana y de vacuno son aquellas que asisten en la digestión. (figura 6). En este gráfico es posible comparar en forma temporal un perfil de actividad de las diversas proteínas de la leche humana versus la actividad de proteínas de leche de vaca tanto para la función enzimática, de inmunidad y de transporte.

Figura 6: Cambios relativos de actividad de proteínas de transporte, enzimas e inmunidad durante el tiempo de lactancia tanto de leche humana como leche bovina





La organización mundial de la salud (OMS*) ha recomendado que se informe a las mujeres embarazadas y a las que acaban de dar a luz de los beneficios y de la superioridad de la lactancia al seno, sobre todo que la lactancia materna es el medio ideal de nutrir a su bebé y de protegerle contra las enfermedades. Las madres deberían ser aconsejadas sobre la manera de prepararse a la lactancia al seno y a su mantenimiento, y sobre la importancia de una buena nutrición materna tanto durante el embarazo como después de dar a luz. Debería evitarse la introducción superflua de la alimentación parcial con biberón u otros alimentos y bebidas, debido a su efecto negativo sobre la lactancia. Asimismo, debería advertirse a las madres de la dificultad de desistirse después de haber decidido no iniciar o interrumpir la lactancia al seno. Antes de utilizar una fórmula infantil, las madres deberían ser informadas de las consecuencias sociales y económicas de dicha decisión; por ejemplo, si el bebé está alimentado exclusivamente con biberón, necesitará más de una lata (450 g) por semana; así pues, hay que tener en cuenta la situación familiar y económica. Habría que recordar a las madres que la leche materna no sólo es el mejor alimento para bebés sino que también es el más económico. Si se decide utilizar una fórmula infantil, es importante darles las instrucciones necesarias para su correcta utilización y llamarles la atención sobre el hecho de que el bebé puede enfermar si no se hierva el agua, no se esteriliza el biberón o no se reconstituye el producto correctamente. *ver: código internacional sobre la comercialización de los sustitutos de la leche materna, adoptado por la asamblea mundial de la salud en su resolución AMS 34.22, Mayo 1981.

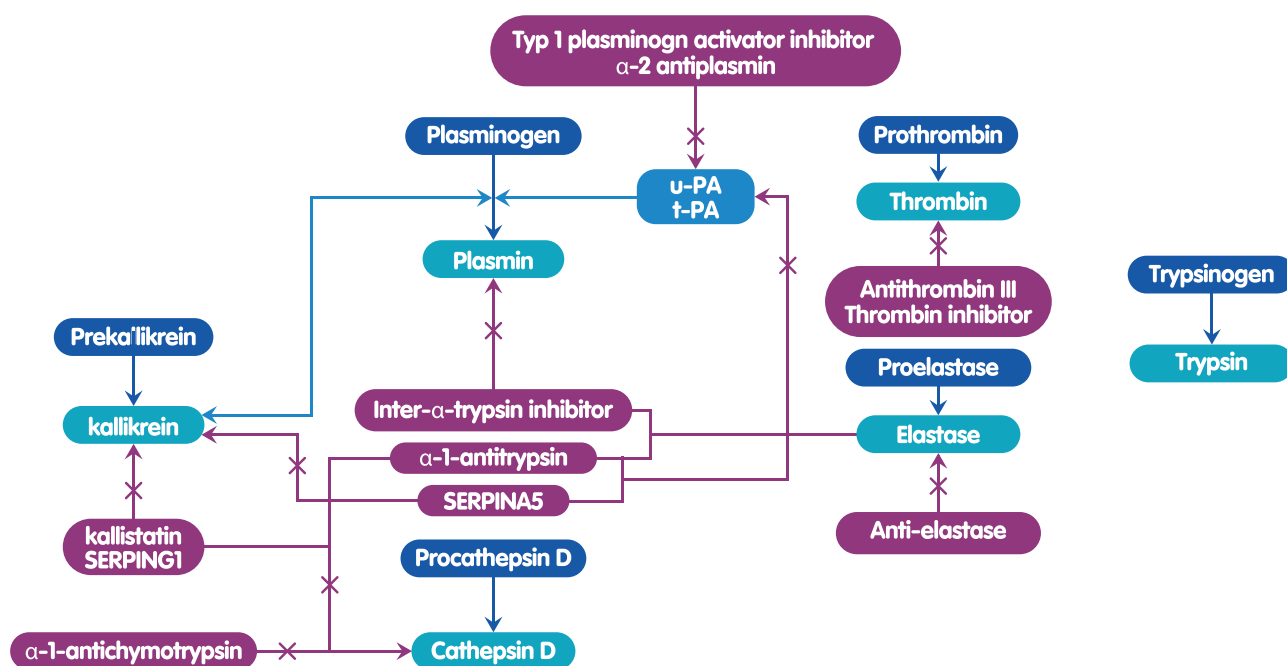


Tomado de: Dallas, D. C.; Guerrero, A.; Khaldi, N.; Castillo, P. A.; Martin, W. F.; Smilowitz, J. T.; Bevins, C. L.; Barile, D.; German, J. B.; Lebrilla, C. B. Extensive in vivo human milk peptidomics reveals specific proteolysis yielding protective antimicrobial peptides. *J. Proteome Res.* 2013, 12, 2295–2304

En la leche humana ⁽¹⁷⁾ existe una variedad importante de proteasas y antiproteasas. (figura 3) Las proteasas presentes en la leche humana incluyen tripsina aniónica, elastasa aniónica, plasminógeno, catepsina D y calicreína. Los efectos combinados de ambas, proteasas y antiproteasas, secretadas en la leche humana resultan finalmente en un efecto sumatorio que influye en la

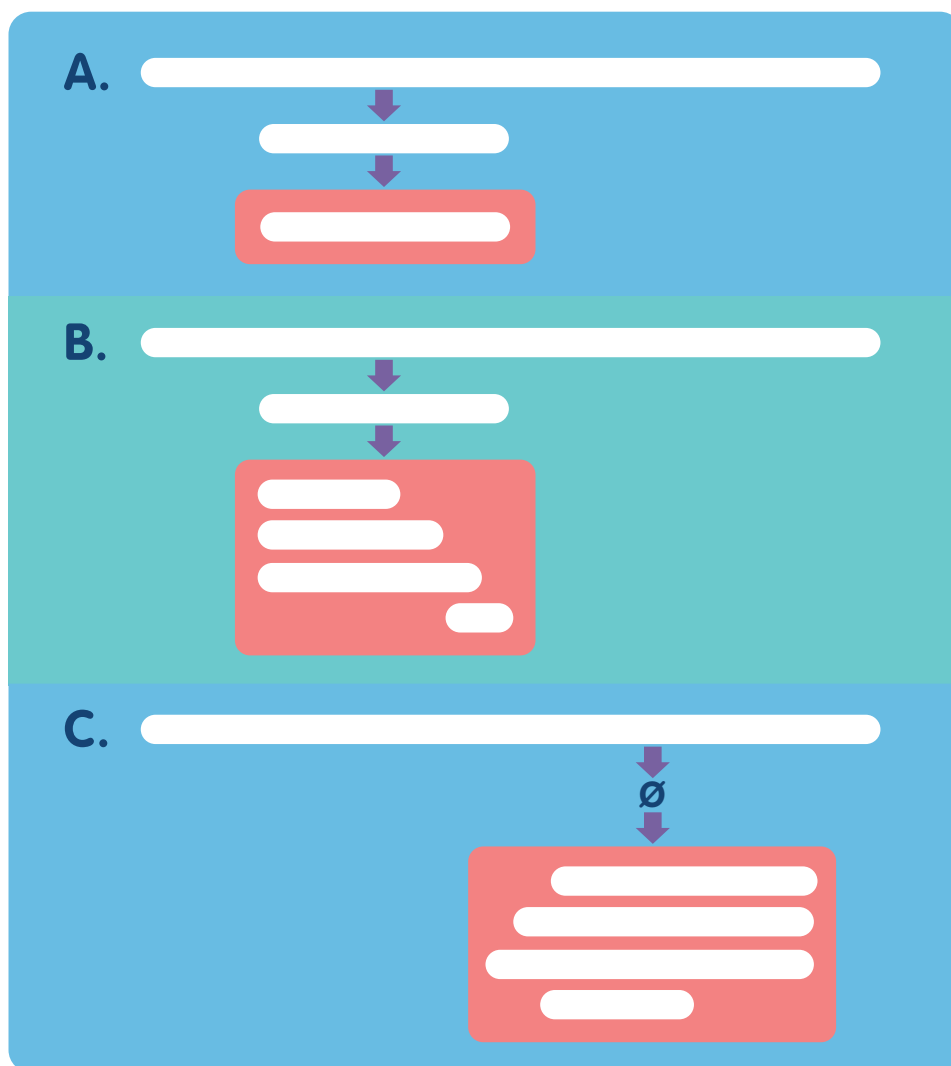
degradación proteolítica en las diferentes etapas de digestión que ocurren en el tracto gastrointestinal. La actividad de estas proteasas puede iniciar muy tempranamente la digestión de las proteínas incluidas en leche materna y su actividad en leche a término disminuye progresivamente durante los diferentes momentos sucesivos de lactancia. (figura 5)

Figura 3: Complejo Sistema de proteasas y antiproteasas en Leche Materna.



Tomado de: Conferencia Dallas 2015 en Ohio State University

Figura 5: Patrones de digestión de proteína de leche humana.



Barra horizontal blanca grande, proteína de leche, en A, se aprecia un péptido que ya inició su digestión antes de ingresar al estómago y que no sufre digestión gástrica. La barra horizontal pequeña es un péptido producido antes de haber ingresado al estómago (área sombreada de color plomo), por efecto de enzimas producidas en la propia leche. En B, péptido que ingresa al estómago y continúa su digestión gástrica por enzimas ingeridas con la leche materna. En C, péptidos no ingeridos y que resultan producto de digestión de enzimas gástricas.

Tomado de Holton: Following the Digestion of Milk Proteins from Mother to Baby. *Journal of Proteome Research* dx.doi.org/10.1021/pr5006907 | J. Proteome Res

Las antiproteasas en la leche humana pueden funcionar como protectores de degradación de las proteínas de leche humana. El balance de proteasas y antiproteasas (antiproteasas α 1-antitripsina y α 1-antichymotripsina) presentes en leche humana puede ser importante en guiar el tiempo preciso de la digestión de proteínas específicas. La concentración de ambas antiproteasas declina en concentración a medida que transcurre desde el primer día hasta dos semanas post parto, sin embargo siguen siendo detectables hasta los 160 días después del parto.

Degradación de la proteína de fórmula en el estómago.

La proteólisis en el estómago ⁽¹⁸⁾ es altamente influida por el pH. La generación de los iones hidrógeno para reducir el pH es mediada tanto por vía endocrina (gastrina), neurocrina (acetilcolina) y paracrina (histamina). Característicamente un pH altamente ácido genera desnaturalización de las proteínas (pérdida de la estructura secundaria y terciaria de la proteína) y proclividad a ser digeridas por proteasas. La producción del ácido gástrico está influida por la masa de células

parietales, la cual incrementa con el crecimiento y con el patrón de alimentación. La proteólisis gástrica depende de la actividad de las proteasas presentes. La actividad de estas depende de la acidez. La pepsina hidroliza proteínas en forma óptima en un pH ácido y es desnaturalizada cuando se expone a un pH mayor a 7. La secreción ácida gástrica es similar a la de un adulto alrededor de los seis meses momento en el cual ocurre que la actividad de la pepsina es óptima. Un alto contenido de caseína hace más lento el vaciamiento gástrico debido a la formación de cuajo en el medio ácido gástrico. La precipitación de la caseína en el estómago bajo condiciones de acidez lleva a la caseína a una estancia más larga. Digestión de proteína en el intestino.

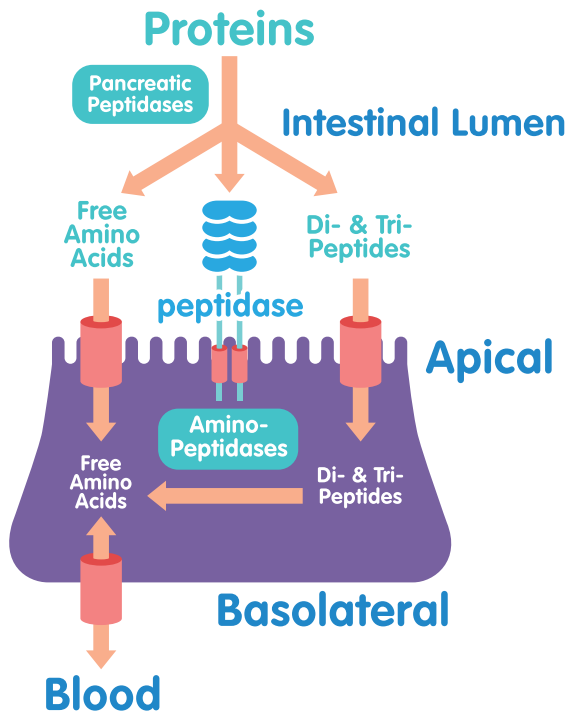
En adultos, (figura 4) la mayor proporción de la degradación de proteína ocurre en el intestino delgado, por una acción combinada de las

enzimas lumbales y las localizadas en el borde en cepillo. ^(19,20) Estamos aún en proceso de aprendizaje del proceso de digestión gástrica e intestinal de la proteína de leche humana y de la proteína de fórmula. Las enzimas intestinales clave en la proteólisis intestinal de un adulto incluyen a tripsina, quimiotripsina, elastasa, enteroquinasa y carboxipeptidasa B, presentes en niños pretérmino y a término, en concentraciones y actividades más bajas que en adultos. La enteroquinasa, conocida también como enteropeptidasa, es una proteasa secretada por las células del intestino delgado en respuesta a estimulación alimentaria y presente y en actividad funcional en prematuros y niños a término. Es responsable de la activación del tripsinógeno a tripsina, que permite la activación de quimotripsinógeno a quimotripsina, protoelastasa a elastasa y protocarboxipeptidasa a carboxipeptidasa.

Figura 4: Concepto clásico de digestión proteica.

		Term	Preterm
Mother's milk	Enzymes present	Proteases (Anionic trypsin, anionic elastase, plasminogen, plasmin and plasminogen activator, cathepsin D-like protease) Antiproteases (α, -antitrypsin and α, -antichymotrypsin)	Proteases undetermined Antiproteases (α, -antitrypsin and α, -antichymotrypsin)
	Degradation	Unkown, but peptide fragments exist	Undetermined
Mouth	Enzymes present	Undetermined	Undetermined
	Degradation	Unkown, but peptide fragments exist	Undetermined
Stomach	Enzymes present	Pepsin	Pepsin
	Degradation	Little to none	Little to none, 15% at 5-6 weeks postpartum (average 29 week gestational age)
Small intestine	Enzymes present	Trypsin, chymotrypsin, elastase, enterokinase and carboxypeptidase B	Trypsin, chymotrypsin, elastase, enterokinase and carboxypeptidase B
	Degradation	Undetermined	Undetermined
Large intestine	Enzymes present	Protein-fermenting bacteria (including <i>Bifidabacterium longum subsp. infantis</i>)	Protein-fermenting bacteria (including <i>Bifidabacterium longum subsp. infantis</i>)
	Degradation	46-63% no longer intact in feces. 37-54% remained intact.	Undetermined

Tomado de Dallas: Digestion of Protein in Premature and Term Infants J Nutr Disord Ther. ; 2(3): 112-. doi:10.4172/2161-0509.1000112.



Tomado de Stevens 2010, Fisiología de Transporte Epitelial

En conclusión, ⁽²¹⁾ la cantidad total de proteína incluida, el predominio de suero en la composición temprana de leche humana y su más fácil digestión que ayudan a un mejor vaciamiento gástrico, además de la presencia de proteínas y péptidos con actividad de enzimas presentes en la leche humana establecen el perfil ideal para favorecer la digestión del alimento ideal en la infancia: la leche materna.

REFERENCIAS:

1. Lönnerdal, B. (2003). Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(6), 1537S-1543S.
2. Ernst Freudenberg Protein digestion in infancy *JAMA*. 1929; 93(16):1208-1210. doi:10.1001/jama.1929.02710160022006. October 19, 1929.
3. Johnston M, Landers S, Noble L, Szucs K, Viehmann L Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129(3):e827-41.
4. Martin CR, Ling PR, Blackburn GL Review of Infant Feeding: Key Features of Breast Milk and Infant Formula. *Nutrients*. 2016 May 11; 8(5). pii: E279. doi: 10.3390/nu8050279.
5. David C. Dallas, Andrés Guerrero A Peptidomic Analysis of Human Milk Digestion in the Infant Stomach Reveals Protein-Specific Degradation Patterns. *J. Nutr.* doi: 10.3945/jn.113.185793.

6. Berthold Koletzko, Susan Baker, Geoff Cleghorn, Ulysses Fagundes Neto, Sarath Gopalan, Olle Hernell, Quak Seng Hock, Pipop Jirapinyo, Bo Lonnerdal, Paul Pencharz, Hildegard Pzyrembel, Jaime Ramirez-Mayans, Raanan Shamir, Dominique Turck, Yuichiro Yamashiro, and Ding Zong-Yi. Global Standard for the Composition of Infant Formula: Recommendations of an ESPGHAN Coordinated International Expert Group *JPGN* 41: 584-599 2005.
7. Sophie Nutten. Proteins, Peptides and Amino Acids: Role in Infant Nutrition. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2016;86:1-10. doi: 10.1159/000442697. Epub 2016 Jun 23.
8. Steven A Abrams, Keli M Hawthorne, and Mohan Pammi. A Systematic Review of Controlled Trials of Lower-Protein or Energy-Containing Infant Formulas for Use by Healthy Full-Term Infants. *Adv Nutr.* 2015 Mar; 6(2): 178-188.
9. Golinelli LP, Del Aguila EM, Flosi Paschoalin VM, Silva JT, Conte-Junior CA (2014) Functional Aspect of Colostrum and Whey Proteins in Human Milk. *J Hum Nutr Food Sci* 2(3): 1035.
10. Lönnerdal B, Erdmann P, Thakkar SK, Sauser J, Destailats F Longitudinal evolution of true protein, amino acids and bioactive proteins in breast milk: a developmental perspective. *J Nutr Biochem.* 2017 Mar;41:1-11. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.06.001. Epub 2016 Jun 21.
11. Kunz, C., & Lönnerdal, B. (1992). Re evaluation of the whey protein/casein ratio of human milk. *Acta Paediatrica*, 81(2), 107-112.
12. Raghild Aab_e Inglingstad, Tove G. Devold, Ellen K. Eriksen, Halvor Holm, Morten Jacobsen, et al.. Comparison of the digestion of caseins and whey proteins in equine, bovine, caprine and human milks by human gastrointestinal enzymes. *Dairy Science & Technology*, EDP sciences/Springer, 2010, 90 (5)
13. Gurr, M. I. (1981). Review of the progress of dairy science: human and artificial milks for infant feeding. *Journal of Dairy Research*, 48(3), 519-554.
14. Rahaman T, Vasiljevic T, Ramchandran L. Digestibility and antigenicity of β -lactoglobulin as affected by heat, pH and applied shear. *Food Chem.* 2017 Feb 15; 217:517-23. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.08.129. Epub 2016 Sep 3.
15. Nora Khaldi, Vaishnavi Vijayakumar, David C. Dallas, Andrés Guerrero, Saumya Wickramasinghe, Jennifer T. Smilowitz, Juan F. Medrano, Carlito B. Lebrilla, Denis C. Shields, and J. Bruce German Predicting the Important Enzymes in Human Breast Milk Digestion *J. Agric. Food Chem.* 2014, 62, 7225-7232.
16. Dallas, D. C.; Guerrero, A.; Khaldi, N.; Castillo, P. A.; Martin, W. F.; Smilowitz, J. T.; Bevins, C. L.; Barile, D.; German, J. B.; Lebrilla, C. B. Extensive in vivo human milk peptidomics reveals specific proteolysis yielding protective antimicrobial peptides. *J. Proteome Res.* 2013, 12, 2295-2304.
17. Dallas, D. C.; Underwood, M. A.; Zivkovic, A. M.; German, J. B. Digestion of protein in premature and term infants. *J. Nutr. Disorders Ther.* 2012, 2, 1-9.
18. Christine Waasdorp Hurtado, MD, Gregg Kobak, MD. Protein Digestion and Absorption NASPGHAN Physiology series University of Colorado School of Medicine Children's Hospital Colorado.
19. Boutrou R, Gaudichon C, Dupont D, Jardin J, Airinei G, Marsset-Baglieri A, Benamouzig R, Tome D, Leonil J. Sequential release of milk protein-derived bioactive peptides in the jejunum in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 2013; 97:1314-23.
20. Van Spaendonck H, Ceuleers H, Witters L, Patteet E, Joossens J, Augustyns K, Lambeir AM, De Meester I, De Man JG, De Winter BY. Regulation of intestinal permeability: The role of proteases. *World J Gastroenterol.* 2017 Mar 28; 23(12):2106-2123.
21. R Paul Ross, Gerald F Fitzgerald, and Catherine Stanton. Unraveling the digestion of milk protein. *Am J Clin Nutr* 2013; 97:1161-2.