

Nutrición Pediátrica

Importancia de los Componentes Bioactivos de la Leche
Materna en el Desarrollo Neonatal

Pág. 1

Consecuencias Clínicas del Aporte Complementario
de la Membrana del Glóbulo de Grasa de la Leche
en Lactantes y Niños

Pág. 3

Digestión y Absorción de Esfingolípidos y su Papel
en la Salud Intestinal y en la Inmunidad del Neonato

Pág. 6



Importancia de los Componentes Bioactivos de la Leche Materna en el Desarrollo Neonatal

Título: Introduction: Emerging Roles of Bioactive Components in Pediatric Nutrition

Autores: Donovan S, Lönnerdal B

Institución: University of Illinois, Urbana; University of California, Davis, EE.UU.

Fuente: Journal of Pediatrics 173(S1):1-3, Jun 2016

Traducción textual: Introducción: Papeles Emergentes de los Componentes Bioactivos en la Nutrición Pediátrica

Introducción

La leche humana constituye una fuente óptima de nutrientes, pero su singularidad radica en la variedad de proteínas bioactivas, lípidos y carbohidratos. Estos componentes aportan enzimas, inhiben enzimas proteolíticas, estimulan el desarrollo intestinal, inmunológico y cerebral del neonato, conforman el microbioma y protegen de infecciones. En un análisis proteómico se demostró la diversidad de las proteínas de la leche humana. En dicho estudio se identificó más de 3 veces del contenido de proteínas en la leche humana en comparación con la leche del macaco *Rhesus*: 1606 frente a 518, respectivamente. De 88 proteínas, el 93% estaban presentes en mayor medida en la leche humana, como la lactoferrina, el receptor de inmunoglobulina polimérico, la alfa-1 antitripsina, la proteína ligadora de vitamina D y la haptocorrina. Las funciones de las proteínas que eran más abundantes en la leche humana frente a la del macaco se asociaban con el desarrollo del aparato gastrointestinal, del sistema inmunitario y del cerebro. La comprensión de las actividades biológicas de los componentes bioactivos específicos de la leche humana puede tener consecuencias para la composición nutricional de las leches maternizadas formuladas para lactantes y niños. Para lograr este objetivo, pueden contribuir los métodos para aislar fracciones biológicamente activas y componentes de la leche de vaca, que comparten similitudes tanto estructurales como funcionales con proteínas de la leche humana.

Los datos clínicos y epidemiológicos aportan pruebas de los beneficios de la leche humana, tanto a corto plazo como a largo plazo. La complejidad de los componentes bioactivos de la leche humana y el potencial de actividades sinérgicas entre lípidos, carbohidratos y proteínas constituye un desafío para los fabricantes de leches maternizadas que buscan reproducir los beneficios funcionales de la leche humana.

En abril de 2015 se reunió en Boston, Massachusetts, un comité de especialistas, apoyado por el Instituto de Nutrición Pediátrica Mead Johnson, para realizar una revisión de investigaciones básicas y clínicas de dos componentes de la leche humana: la lactoferrina y la membrana del glóbulo de grasa de la leche (MFGM, *milk fat globule membrane*) y se analizó el motivo por el que estos componentes bioactivos son importantes para el desarrollo saludable de lactantes y niños, con hipótesis de potenciales mecanismos de acción.

Lactoferrina

La lactoferrina es una glucoproteína multifuncional ligadora de hierro de 77 kDa,

que se encuentra en alta concentración en la leche humana, en comparación con la leche de vaca y las leches maternizadas. Las concentraciones de lactoferrina son más altas durante el inicio de la lactancia (4.91 ± 0.31 g/l) y luego disminuyen rápidamente a una concentración promedio de 2.10 ± 0.87 g/l, que no se modifica sustancialmente durante 1 mes a 2 años de lactancia. La lactoferrina es, además, un inmunomodulador y podría actuar mediante diversos mecanismos. Esta proteína ejerce efectos bactericidas directos y puede interactuar con el sistema inmunitario del huésped mediante interacciones con moléculas del patógeno, como ADN rico en CpG o lipopolisacárido. Además, los linfocitos activados expresan receptores

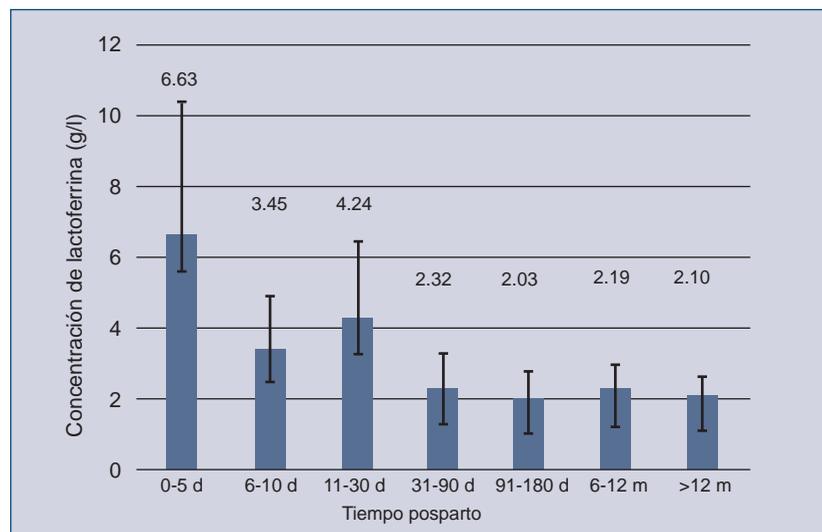


Figura 1. Concentraciones de lactoferrina (g/l) en la leche humana por medio de la lactancia. Adaptada de: Rai y col. Longitudinal changes in lactoferrin concentrations in human milk: A global systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 54:1539-47, 2014.

para lactoferrina. Por otro lado, los niños nacidos en pretérmino presentan riesgo de sepsis y enterocolitis necrotizante, y la lactancia materna ha demostrado reducir dichos riesgos. En una revisión reciente se informó que la lactoferrina bovina reduce el riesgo relativo de enterocolitis necrotizante y la sepsis en bebés prematuros.

MFGM

En la leche, los triglicéridos están rodeados por una membrana fosfolípida triple conocida como MFGM, que es la forma en que la leche es secretada por las células epiteliales mamarias. La MFGM contiene una monocapa interna y una bicapa externa de fosfolípidos y colesterol con proteínas y glucoproteínas derivada de la

membrana plasmática o de vesículas secretoras. Los fosfolípidos y las proteínas, tales como las glucoproteínas, ejercen diversos beneficios nutricionales, digestivos e inmunológicos. Actualmente, la MFGM está ausente de las leches maternizadas, ya que se remueve de la leche de vaca y es reemplazada por aceites vegetales. Los esfingolípidos, componentes de la MFGM, influyen sobre el desarrollo gastrointestinal e inmunológico del bebé. El agregado de MFGM a las leches maternizadas ha demostrado ser seguro y bien tolerado en los estudios clínicos. Los resultados de estudios aleatorizados controlados en niños a término demostraron amplios beneficios en resultados cognitivos, metabólicos y de salud. En resumen, los datos clínicos y epidemio-

lógicos aportan pruebas de los beneficios de la leche humana, tanto a corto plazo como a largo plazo. La complejidad de los componentes bioactivos de la leche humana y el potencial de actividades sinérgicas entre lípidos, carbohidratos y proteínas constituye un desafío para los fabricantes de leches maternizadas que buscan reproducir los beneficios funcionales de la leche humana. Los estudios básicos y preclínicos han permitido identificar proteínas multifuncionales candidatas para suplementar la leche maternizada, como la lactoferrina, la MFGM y la osteopontina. Los hallazgos demuestran que la lactoferrina y la MFGM aisladas de la leche de vaca conservan la bioactividad y son incorporaciones seguras y eficaces para la leche maternizada.

Consecuencias Clínicas del Aporte Complementario de la Membrana del Glóbulo de Grasa de la Leche en Lactantes y Niños

Título: Clinical Benefits of Milk Fat Globule Membranes for Infants and Children

Autores: Hernell O, Timby N, Domellöf M, Lönnerdal B

Institución: Umeå University, Umea, Suecia; University of Illinois, Urbana, EE.UU.

Fuente: Journal of Pediatrics 173(S1):60-65, Jun 2016

Traducción textual: Beneficios Clínicos de la Membranas del Glóbulo de Grasa de la Leche para Bebés y Niños

Introducción

La membrana del glóbulo de grasa de la leche (MFGM) de la leche materna contiene muchos componentes bioactivos. Las leches maternizadas suelen carecer de la fracción MFGM, pero actualmente la tecnología ha permitido el agregado de MFGM bovina. Los autores hallaron seis estudios controlados, aleatorizados y a doble ciego sobre los efectos del aporte complementario de MFGM en lactantes o niños. Los resultados sugieren que dichos suplementos son seguros y muestran efectos positivos, tanto sobre el desarrollo neurológico como sobre el sistema inmunitario. Los autores resaltan que el aporte complementario de MFGM en las leches maternizadas puede achicar la brecha en el rendimiento cognitivo y en las tasas de infección en los bebés alimentados con lactancia materna o con leches maternizadas. Los estudios observacionales han mostrado que la nutrición temprana tiene influencia sobre la salud del bebé, tanto a corto como a largo plazo. En los bebés alimentados con leche maternizada se acelera el aumento de peso temprano, presentan mayor incidencia de infecciones durante el primer año de vida, menor puntaje en la evaluación cognitiva, y mayor riesgo de sobrepeso, obesidad, diabetes tipo 2 y dislipidemia durante la edad adulta, en comparación de aquellos alimentados con leche materna. Dichas diferencias se deben a la composición distinta entre las leches maternizadas y la leche materna. Los bebés alimentados con leche maternizada presentan mayor consumo de proteínas y energía y menor consumo de varios fac-

El aporte complementario de la membrana del glóbulo de grasa de la leche en lactantes o niños parece ser seguro y se asocia con efectos positivos, tanto sobre el desarrollo neurológico como sobre el sistema inmunitario.

tores biológicamente activos que se hallan normalmente en la leche humana. Algunos de estos factores se encuentran en la MFGM.

Composición de la MFGM

Durante la lactancia, la glándula mamaria secreta lípidos por un mecanismo particular. En el citoplasma de las células epiteliales, las gotas de triglicéridos están rodeadas por una monocapa de fosfolípidos y colesterol con proteínas. Estas gotas de lípidos son secretadas por las células por un mecanismo de fusión con la membrana plasmática apical o por exocitosis en la membrana plasmática apical, luego de rodearse por vesículas secretoras. Esto confiere a la gota lipídica, en la luz, una membrana fosfolipídica de tres capas: la monocapa externa y la bicapa de fosfolípidos y colesterol con proteínas y glucoproteínas derivada de la membrana plasmática o de la vesícula secretora. Las proteínas se encuentran localizadas en diferentes capas dentro de las membranas, con los carbohidratos de las glucoproteínas orientados hacia afuera de la superficie hidrófila de la gota lipídica. La membrana que rodea a las gotas lipídicas secretadas se denomina MFGM. La relación de peso de lípidos/proteínas es 1/1. La fracción lipídica de la MFGM es rica en fosfolípidos y colesterol. Los fosfolípidos conforman el 30% del peso lipídico total de la MFGM. El contenido de fosfolípidos de la MFGM incluye un 30% de esfingomielina, 30% de fosfatidilcolina y 30% de fosfatidiletanolamina.

Efectos biológicos de los componentes de la MFGM

La colina es un compuesto altamente metilado y precursor de la síntesis de componentes de la membrana, como fosfatidilcolina, esfingomielina y plasmalógenos de colina, así como del neurotransmisor

acetilcolina. En los alimentos, la colina se encuentra tanto no esterificada como esterificada como fosfolcolina, glicerofosfolcolina, fosfatidilcolina y esfingomielina. El metabolismo de la colina se encuentra estrechamente relacionado con el metabolismo del folato. La colina es, al igual que el folato, esencial para el desarrollo del sistema nervioso. El feto y el neonato presentan concentraciones elevadas de colina en la sangre y en los tejidos. Las mujeres que se encuentran en el cuartil más bajo de consumo diario de colina presentan el doble del riesgo de tener un hijo con defecto en el tubo neural, en comparación con las mujeres en el cuartil más alto.

El nivel disminuido de colina en la primera mitad del embarazo se asoció con bajo desarrollo cognitivo.

La esfingomielina y sus metabolitos, ceramida, esfingosina, ceramida-1-fosfato y esfingosina-1-fosfato, actúan como segundos mensajeros en la señalización celular y ejercen efectos reguladores sobre la apoptosis, la detención del ciclo celular, la supervivencia celular, la proliferación celular y la inflamación. En estudios en animales, la esfingomielina se asoció con incremento de procesos de mielinización y maduración del intestino y efectos anti-colesterolémicos. En un estudio piloto en 24 bebés con muy bajo peso al nacer, la administración de leche fortificada con esfingomielina, además de la leche materna, se asoció con resultados más favorables que los del grupo que no recibió dicha leche, en escalas de conducta, en pruebas de inteligencia, latencias de potenciales evocados visuales y pruebas de atención.

Los gangliósidos son glucoesfingolípidos que contienen ácido siálico, que se sabe que están implicados en el crecimiento, la migración y maduración, la neuritogénesis, la sinaptogénesis y la mielinización neuronal. Los estudios en animales sugieren la importancia de los gangliósidos alimenta-

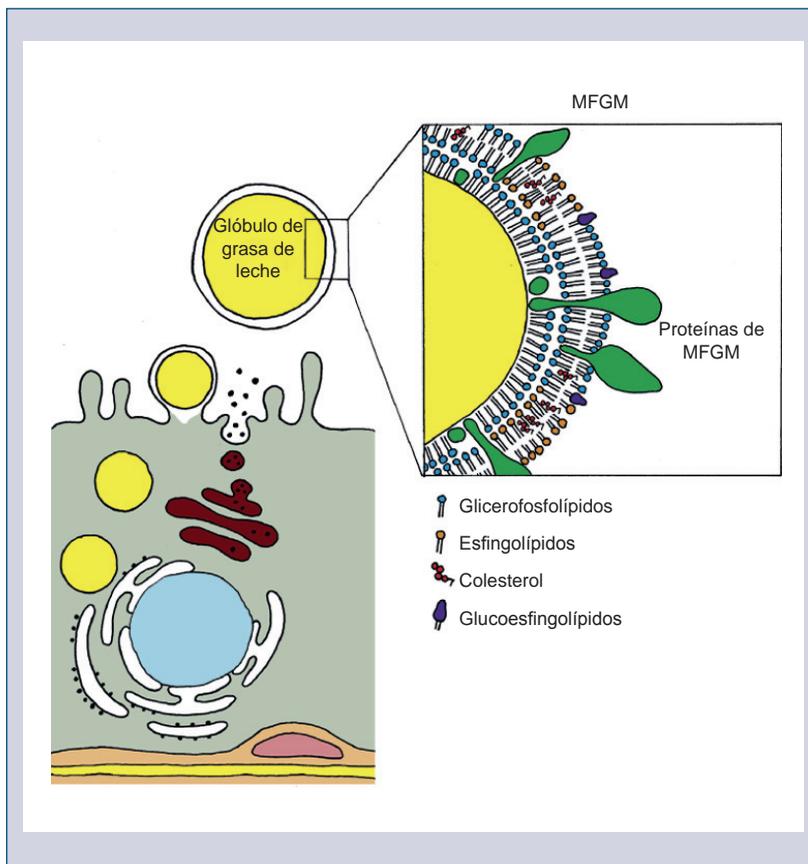


Figura 1. Dibujo esquemático de la secreción del glóbulo de grasa de la leche y composición de la MFGM.

Adaptado de la ilustración de Erik Domellöf.

rios para el óptimo desarrollo cerebral durante los primeros años de vida y para el óptimo funcionamiento cerebral durante toda la vida.

El colesterol es esencial para la formación de la mielina en el sistema nervioso, tanto central como periférico, e interviene en la diferenciación de las células gliales mielinizadas, en el proceso de la génesis de la mielina y en el funcionamiento de la mielina madura. En los ancianos, la concentración sérica de colesterol total se asoció en forma positiva con la función cognitiva. El colesterol sérico en los bebés es mayor en los alimentados con leche materna que en aquellos que reciben leches maternizadas debido al mayor contenido de colesterol en la leche humana. La diferencia en el colesterol sérico desaparece en la niñez; a partir de la adolescencia, el antecedente de lactancia materna se asocia con menor colesterolemia frente a la leche maternizada, aunque la diferencia es leve. La lactancia materna produce la disminución de la síntesis endógena de colesterol.

El proteoma de la MFGM humana comprende 191 proteínas. Si bien las proteínas

de la MFGM representan sólo entre 1% y 4% del contenido de proteínas total de la leche, han cobrado interés luego de que algunos estudios mostraran que muchas de estas proteínas tienen efectos beneficiosos para la salud. Casi la mitad de las proteínas de la MFGM desempeñan funciones de transporte proteico de membrana o señalización celular. Se ha demostrado que la proteína ligadora de ácidos grasos (FABP, *fatty acid binding protein*), *BCRA1*, *BCRA2* y el inhibidor de la beta-glucuronidasa tienen efectos anticancerígenos, el inhibidor de *Helicobacter pylori* previene enfermedades gástricas y la butirofilina inhibe la esclerosis múltiple. La butirofilina, *MUC1*, la lactadherina, *CD14*, los receptores tipo *toll* (*toll-like*) tipos 1 y 4 y la xantina oxidasa tienen efectos antimicrobianos. Todas estas proteínas se encuentran en la MFGM de la leche materna.

El ácido siálico es un azúcar de 9 carbonos, presente en forma libre y como componente estructural y funcional de gangliósidos, glucoproteínas y oligosacáridos. La concentración de ácido siálico en los líquidos corporales refleja el estado metabólico y los niveles tisulares. Los niños alimentados con leches maternizadas presentan

menor concentración de ácido siálico en la saliva, en comparación con los alimentados con leche materna. El cerebro humano tiene la mayor concentración conocida de ácido siálico en la naturaleza y se ha sugerido a esta sustancia como componente de la leche materna que estimula la función neural óptima.

Estudios clínicos sobre concentrados de MFGM administrados a lactantes y niños

Los autores identificaron 6 estudios aleatorizados, controlados y a doble ciego sobre los efectos del aporte complementario de MFGM en las dietas de bebés o niños. En uno de esos estudios realizados en Perú, 499 bebés sanos de entre 6 y 11 meses de edad alimentados con lactancia fueron asignados al azar a 6 meses de administración de 40 g/día de alimento fortificado instantáneo complementario con consumo diario recomendado de múltiples micronutrientes, con la fuente proteica proveniente de la fracción proteica de MFGM o leche en polvo descremada. No se observó diferencia entre los grupos en la incidencia de diarrea (criterio principal de valoración), pero la prevalencia longitudinal de diarrea fue significativamente inferior en el grupo con MFGM. En otro estudio realizado en Indonesia, se examinó el impacto sobre la función cognitiva de la alimentación con leche maternizada estándar enriquecida con gangliósidos de leche de vaca a bebés sanos nacidos a término, entre las 2 y 8 semanas y hasta las 24 semanas de edad; 35 recibieron la leche suplementada con gangliósidos y 35, leche control. Algunos puntajes de la *Griffiths Mental Developmental Scale* fueron mayores en el grupo con gangliósidos que en el grupo control. El grupo con gangliósidos no difirió de un grupo de referencia con lactancia materna.

En un estudio realizado en Bélgica, los autores evaluaron el efecto de un concentrado de MFGM rica en fosfolípidos en 182 preescolares de entre 2.5 y 6 años. Los participantes fueron asignados al azar a 200 ml diarios de leche chocolatada sin fosfolípidos (placebo) o enriquecida con 500 mg de fosfolípidos con la adición de 2.5% de leche con MFGM durante 4 meses. El grupo de intervención presentó menos días de fiebre y menor puntaje, asignado por los padres, de trastornos de conducta.

En un estudio realizado en India, se asignaron al azar 450 bebés con edades de entre 8 y 24 meses a una dosis diaria de leche en polvo suplementada con 2 g de un concentrado de gangliósidos o a leche

Tabla 1. Revisión de estudios aleatorizados controlados sobre los efectos del aporte complementario de MFGM sobre la dieta de bebés y niños.

Autores	Año	Edad	Suplementos	Criterios de valoración primarios (P) y secundarios (S) seleccionados	Resultados principales del grupo MFGM
Zavaleta y col.	2011	6-11 meses	MFGM	Diarrea (P)	Menor prevalencia de diarrea Menor incidencia de diarrea sanguinolenta
Gurnida y col.	2012	2-8 a 24 semanas	Lípidos lácteos complejos	<i>Griffiths Mental Developmental Scale</i> a las 24 semanas (P)	Mayor coeficiente intelectual de coordinación de mano y ojo, de rendimiento y general
Veereman-Wauters y col.	2012	2.5-6 años, durante 4 meses	MFGM	Morbilidad durante la intervención (P)	Menos días con fiebre y mejor puntaje de los padres de problemas conductuales
Poppitt y col.	2014	8-24 meses, durante 12 semanas	Lípidos de la leche complejos	Diarrea por rotavirus (P) Diarrea por todas las causas (S)	Sin diferencias entre los grupos
Timby y col.	2014 y 2015	< 2-6 meses	MFGM	Escala de Bayley de Desarrollo Infantil, 3ª ed. (P) Infecciones, lípidos séricos (S)	Mayor puntaje cognitivo Menor incidencia de otitis media Mayor concentración de colesterol sérico

MFGM, membrana del glóbulo de grasa de la leche; MFGM-L, fracción de MFGM rica en lípidos; MFGM-P, fracción de MFGM rica en proteínas.

en polvo sola, durante 12 semanas. No se observó diferencia en la aparición de diarrea, de diarrea por rotavirus (criterio principal) o diarrea por todas las causas (criterio secundario).

Los autores del presente estudio realizaron una investigación en Suecia sobre bebés sanos (< 2 a 6 meses de edad) alimentados con leche maternizada para recibir una leche maternizada experimental suplementada con una fracción de MFGM rica en proteínas (MFGM-P) o leche maternizada estándar. La primera tenía menor densidad energética y proteica y las proteínas de MFGM representaban el 4% del total de proteínas. A la edad de 12 meses, el grupo de leche experimental presentó puntajes más altos en el dominio cognitivo de la Escala de Bayley de Desarrollo Infantil, en comparación con la leche estándar, y no difirió de un grupo de referencia con lactancia materna (criterio principal). El grupo de leche experimental presentó menos incidencia de otitis media aguda, menor incidencia y prevalencia de uso de antipiréticos y menores concentraciones de IgG secretora contra neumococo luego de la vacunación. Asimismo, este grupo alcanzó mayores concentraciones séricas de colesterol, sin diferencias con el grupo de referencia de lactancia materna, a la edad de 6 meses.

En otro estudio multicéntrico de no inferioridad en 149 bebés sanos nacidos a término, se evaluó la seguridad de 2 leches maternizadas enriquecidas con MFGM rica en lípidos (MFGM-L) o fracción bovina de MFGM-P, respectivamente. A los 14 días de edad, los be-

bés fueron distribuidos aleatoriamente para recibir leche maternizada estándar (control), enriquecida con MFGM-L o MFGM-P hasta los 4 meses de edad. El criterio principal de valoración fue el aumento de peso, que resultó no inferior en los grupos MFGM-L y MFGM-P, en comparación con el grupo control.

Áreas futuras de investigación y aplicaciones de MFGM en bebés y niños

Bebés pretérmino

Los beneficios de la lactancia materna son mayores para los niños nacidos pretérmino que para los nacidos a término, y la leche humana se recomienda como alimentación enteral para los primeros. No obstante, los nacidos antes de término presentan depósitos inadecuados de un mayor número de nutrientes que los nacidos a término y mayor requerimiento de nutrientes para lograr un crecimiento adecuado. Por lo tanto, los factores presentes en la MFGM podrían requerirse en mayores concentraciones en niños prematuros que lo aportado en la leche materna; además, la fortificación de la MFGM de la leche materna en bebés prematuros podría, en teoría, mejorar los desenlaces clínicos en otras áreas frente a los beneficios actualmente reconocidos de la lactancia materna. Las áreas en las que la leche materna parece tener efecto positivo y en las que podría también tenerlo la MFGM incluyen enterocolitis necrotizante, desarrollo cerebral, retinopatía del prematuro e infecciones. Un mayor

consumo de grasa se ha asociado en forma positiva con el crecimiento del perímetro cefálico en bebés pretérmino; en este sentido, los componentes de la MFGM podrían desempeñar un papel importante. Por último, podría resultar beneficioso suplementar leches maternizadas para bebés pretérmino con MFGM.

Lesiones cerebrales adquiridas

Varios factores alimentarios han sido estudiados para la recuperación posterior a lesiones adquiridas en el sistema nervioso central; la MFGM podría contribuir con el proceso de curación luego de lesiones traumáticas, vasculares, inflamatorias, malignas o iatrogénicas.

Conclusiones

El aporte complementario de MFGM parece ser seguro dentro de la primera semana de vida en niños nacidos a término, dado que no se han informado efectos adversos graves. Los suplementos de leche maternizada con MFGM pueden permitir estrechar la brecha en el rendimiento entre bebés alimentados con leche materna y con leche maternizada.

Los estudios sobre el agregado de MFGM a las dietas de los bebés y niños han mostrado resultados promisorios respecto del desarrollo del sistema nervioso y la inmunidad contra infecciones. Estos hallazgos están sustentados por los efectos conocidos de los componentes individuales de la MFGM sobre el desarrollo nervioso e inmunológico, sobre la base de estudios *in vitro* y en animales.

Digestión y Absorción de Esfingolípidos y su Papel en la Salud Intestinal y en la Inmunidad del Neonato

Título: Role of Sphingolipids in Infant Gut Health and Immunity

Autor: Nilsson A

Institución: Skane University Hospital, Lund, Suecia

Fuente: Journal of Pediatrics 173(S1):53-59, Jun 2016

Traducción textual: Papel de los Esfingolípidos en la Salud Intestinal y la Inmunidad del Lactante

Introducción

La esfingomielina (EM), los glucoesfingolípidos y los gangliósidos son importantes lípidos polares de la membrana del glóbulo de grasa de la leche (MFGM). Sin embargo, no se encuentran en las leches maternizadas estándar. La digestión y absorción de la EM y los glucoesfingolípidos genera ceramida, esfingosina y esfingosina-1-fosfato (E1F) y, dado que los gangliósidos pueden tener efectos intestinales beneficiosos, esto puede resultar importante para la integridad intestinal y la maduración inmunitaria del neonato. Las enzimas del ribete en cepillo que hidrolizan la EM de la leche, la esfingomielinasa alcalina (nucleótido fosfodiesterasa pirofosfatasa 7 [NFP7]) y la ceramidasa neutral (CN), se expresan tanto en lactantes nacidos a término como aquellos pretérmino. La esfingosina resultante se absorbe, se fosforila a E1F y se convierte en ácido palmítico a través de la E1F liasa en la mucosa intestinal. La E1F también podría ser secretada de células absortivas y ejercer funciones paracrinas a favor de la integridad, la renovación y la función inmunitaria, incluidas la síntesis de IgA secretora y la migración de linfocitos T. La glucosilceramida, la galactosilceramida y la lactosilceramida son hidrolizadas a ceramida por la lactasa-floricina hidrolasa, que también hidroliza a la lactosa. Los gangliósidos pueden adherirse al ribete en cepillo y ser internalizados, modificados y, posiblemente, transportados al torrente circulatorio y ejercer funciones de defensa por sus interacciones con bacterias, toxinas bacterianas y el ribete en cepillo.

La esfingomielina de la leche es degradada en el intestino a metabolitos que son una importante fuente de colina y etanolamina y actúan como factores de señalización e intermediarios. Estos metabolitos pueden afectar el crecimiento de la mucosa intestinal y la maduración inmunitaria del neonato.

La MFGM contiene lípidos anfífilos, colesterol y proteínas. Además de glicerosfolípidos (GFL), fosfatidilcolina (FC) y fosfatidiletanolamina, contiene EM, glucosilceramidas, lactosilceramidas y gangliósidos (Figura 1). Aproximadamente la mitad de los lípidos polares de la MFGM son esfingolípidos (EL). Esto no ocurre en las leches maternizadas estándares, que suelen contener lecitina de soja. Los lípidos polares aportan colina, etanolamina y ácidos grasos, necesarios para la síntesis de GFL de la membrana celular y acetilcolina durante el crecimiento de los GFL tisulares en el neonato. Además, los EL de la MFGM ejercen efectos biológicos que podrían contribuir a los efectos beneficiosos de la leche materna.

La digestión de la EM, el EL principal de la leche, por la NFP7, una enzima del ribete en cepillo dependiente de las sales biliares y resistente a las proteasas, genera ceramida, esfingosina y E1F. Estos compuestos son intermediarios metabólicos durante la síntesis y degradación de los EL y, además, ejercen numerosas funciones de señalización mediadas por vías intracelulares en el caso de la ceramida y por receptores asociados con la proteína G en el caso de E1F. Dado que muchos de estos efectos están relacionados con la regulación del crecimiento, la diferenciación, la apoptosis celular y la migración de células inmunitarias, existe el interrogante de si los EL de la leche pueden influir sobre la función de la mucosa y la maduración inmunitaria del intestino.

La NFP7 tiene propiedades antiinflamatorias que pueden asociarse con su capacidad de inactivar al factor activador de plaquetas (FAP), un mensajero proinflamatorio. Los EL con ácido siálico de la leche, como los gangliósidos, pueden influir sobre la flora intestinal, desempeñar interacciones con los patógenos y tener efectos sobre las funciones de la mucosa epitelial y la inmunidad.

EL en la MFGM

Los lactantes ingieren aproximadamente 150 mg de EM por día, lo que representa un 40% de los lípidos polares de la MFGM. La MFGM también contiene glucosilceramida, lactosilceramida y gangliósidos. En la leche materna, el contenido de glucoesfingolípidos es mucho menor que en la EM. La MFGM de la leche de vaca contiene más lactosilceramida que la de la humana. El ribete en cepillo contiene cantidades significativas de EM, ceramidas, glucoesfingolípidos y gangliósidos, que se sintetizan en el epitelio durante la diferenciación en el eje cripta-vellosidad.

Digestión de EM y glucosilceramidas

La EM alimentaria es hidrolizada por la NFP7 y la CN en el ribete en cepillo y en la luz intestinal. A diferencia de la EM y la ceramida, la esfingosina se absorbe rápidamente y es convertida en ácido palmítico en la mucosa y transportada en triglicéridos en el quilo, al igual que la glucosilceramida (Figura 2).

En los seres humanos, la NFP7 se expresa en el intestino (en mayor medida en el yeyuno y el íleon) y en el hígado y es secretada en la bilis. Esta enzima tiene un papel central en la digestión de EM, pero también tiene actividad de fosfolipasa sobre FC y FAP. Este último parece desempeñar un papel en la patogenia de la enfermedad intestinal inflamatoria y en la enterocolitis necrotizante (ECN) del neonato. Tanto la NFP7 como la CN son resistentes a las proteasas y permanecen activas en la luz intestinal; por ello, pueden utilizarse los niveles de estas enzimas en el meconio para determinar la expresión en el neonato. La glucosilceramida y la galactosilceramida no son hidrolizadas por enzimas pancreáticas, pero se degradan en el intestino a ceramida y esfingosina. La lactasa-floricina hidrolasa no solo hidroliza la lactosa, sino también las glucosilceramidas.

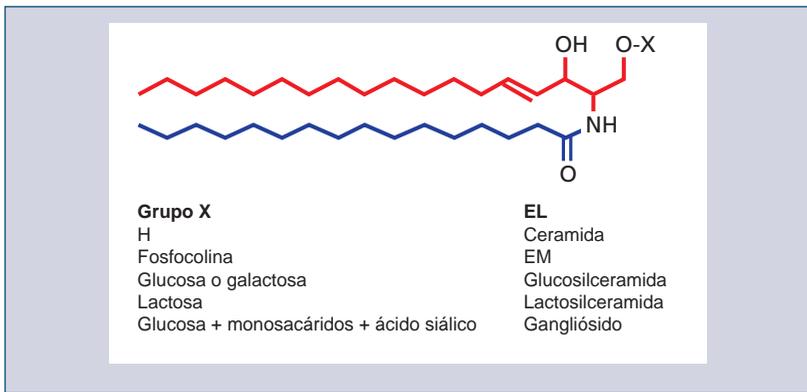


Figura 1. Estructura de EL. La esfingosina es una amino-alcohol hidrófila con 18 carbonos y un grupo hidroxilo terminal en la posición 1. En la posición 2, un grupo amino forma un enlace amida con un ácido graso de cadena larga en ceramida. El grupo OH en la posición 1 forma un éster con la fosfocolina en la EM y un enlace glucosídico con la glucosa o galactosa en la glucosilceramida. En la lactosilceramida, el enlace se forma con lactosa, y en los gangliósidos, con un carbohidrato que contiene ácido siálico.

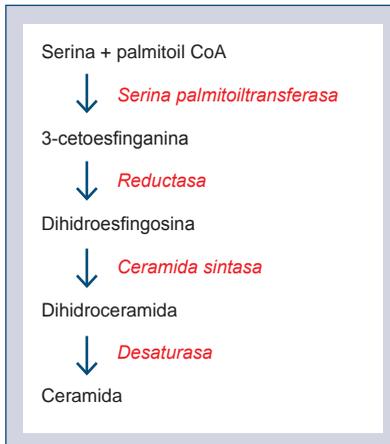


Figura 2. Síntesis *de novo* de ceramida. La EM no es digerida por ninguna enzima pancreática, sino por la enzima NFP7 del ribete en cepillo, lo que genera ceramida, y luego es hidrolizada a esfingosina y ácidos grasos libres. La esfingosina es fosforilada a E1F por la esfingosina quinasa y convertida a ácido palmítico y etanolamina fosfato por la E1F liasa, que tiene alta expresión en el intestino. Los ácidos grasos formados son incorporados principalmente en triglicéridos de quilomicrones. CoA, coenzima A.

Metabolismo de la esfingosina en las células epiteliales

La esfingosina es absorbida y convertida a E1F por las esfingosinas-quinasas. La E1F es convertida en hexadecanal y etanolamina fosfato por la E1F liasa. El hexadecanal es oxidado a ácido palmítico, que es incorporado en los triglicéridos en el quilomicrón. Parte de la esfingosina es reaclada a ceramida y utilizada para la síntesis de EL, rehidrolizada o convertida en ceramida-fosfato, que también ha sido implicado en la señalización celular. Las esfingosinas-quinasas 1 y 2 y la E1F-liasa están altamente expresadas en la mucosa intestinal, que

también contiene niveles más elevados de E1F-liasa que otro tejido. Por lo tanto, en el intestino, la E1F es un intermediario clave en la conversión irreversible de esfingosina en ácido palmítico y etanolamina-fosfato.

Digestión de la EM en el neonato

La EM representa un 40% de los lípidos polares en la leche materna y en la de vaca, por lo que es importante conocer en qué medida el neonato puede utilizar los componentes de la molécula de EM. En un estudio se encontraron niveles significativos de NFP7 y CN en el meconio de bebés prematuros y de nacidos a término. Tanto la palmitoilesfingosina como la esfingosina, que pueden ser productos de NFP7 y CN, se encontraron en el meconio. En la leche se secreta esfingomielinasa ácida. Los estudios muestran que las enzimas que contribuyen a la digestión de EM están presentes en los bebés prematuros y a término y que ambos pueden digerir EM y glucosilceramidas de la leche materna. Los hallazgos también indican la capacidad de la NFP7 de hidrolizar e inactivar al FAP, que puede tener un papel patogénico en la ECN.

Influencia de la EM en la lipólisis y la absorción del colesterol

Durante la lactancia, la superficie polar de las partículas de la grasa láctea puede tener influencia sobre la digestión de los triglicéridos de la leche. La EM tiende a favorecer la tasa de lipólisis con lipasa gástrica, pero inhibe a la colipasa dependiente de la lipasa pancreática.

Efectos biológicos de los EL y sus metabolitos en el intestino

El intestino suele desarrollarse rápidamente luego del nacimiento, con expansión del sistema inmunitario. La función intestinal

es importante para la resistencia a las infecciones, en particular en los prematuros, en los que la integridad de la mucosa es crucial. Los EL de la leche pueden ser uno de los diversos componentes que contribuyen a las ventajas de la leche materna. La ceramida desempeña diversas funciones de señalización en relación con la regulación del crecimiento celular, la inducción de la apoptosis y la inflamación. La formación de ceramidas deriva de la síntesis y degradación de EL. La síntesis de ceramida en las células epiteliales intestinales por acilación de la esfingosina absorbida puede aumentar por la ingestión de EL de la leche. El alto contenido de ácido palmítico de la leche aporta un exceso de sustratos para la síntesis de dihidroesfingosina, que es reaclada a dihidroceramida y desaturada a ceramida. En el intestino del neonato, así como en el intestino maduro, las células vellosas maduras sufren apoptosis durante la renovación de la mucosa y las ceramidas pueden afectar este proceso. Las ceramidas formadas durante la digestión de EL tienen baja captación por las células absorbivas.

La esfingosina, que se sintetiza en la luz y en el ribete en cepillo por acción de la CN, ha sido relacionada con procesos celulares, como la inducción de la detención del ciclo celular y la apoptosis por la modulación de proteínas-quinasas y otras vías de señalización. Desempeña un papel en la regulación del citoesqueleto de actina y en la endocitosis e inhibe a la proteína quinasa C, con inducción de la apoptosis en líneas celulares de carcinoma de colon. Dado el rápido metabolismo a E1F y ceramida, cualquier función de señalización de la esfingosina en sí resulta difícil de determinar *in vivo*.

En recientes revisiones se resaltan las importantes funciones de señalización de E1F, que conducen a la supervivencia de la célula endotelial y a la angiogénesis. Afecta la diferenciación y migración de linfocitos, células dendríticas, macrófagos y leucocitos. Tiene influencia sobre el crecimiento celular y el equilibrio entre la apoptosis y la proliferación y diferenciación celular. Se ha asociado con efectos sobre la integridad intestinal y la proliferación de células epiteliales. La E1F suele estar presente en muy bajas concentraciones en los tejidos, pero ante la exposición a estímulos, las esfingosinas-quinasas se activan y se secreta E1F, que actúa en el espacio extracelular sobre 5 diferentes receptores de membrana asociados con la proteína G. La E1F también parece ejercer acciones dependientes del receptor en forma intracelular. La E1F presente en el torrente circulatorio está unida a la albúmina y a la apolipoproteína M, y se origina en eritrocitos, plaquetas y células endoteliales. Su elevada concentración sanguínea genera un gradiente que de-

sempaña un papel central en la salida de los linfocitos de los tejidos linfoides secundarios y las glándulas linfáticas. La cantidad de E1F sintetizada en el intestino aumenta con la cantidad de EL ingerida. Una reciente revisión resalta la potencial importancia de E1F en la regulación del sistema inmunitario intestinal.

Los estudios sobre los efectos de los EL sobre la inflamación intestinal y el cáncer colorrectal apoyan el concepto de que la señalización de EL es importante a nivel intestinal. Los EL retardan el crecimiento tumoral en modelos con animales y en seres humanos con cáncer colorrectal y los casos de colitis crónica han sido relacionados con niveles bajos de NFP7. Asimismo, se ha enfatizado el papel de la E1F como una señal para el estímulo del crecimiento en células de cáncer colorrectal y la elevada relación esfingosina quinasa/E1F liasa en los tumores del colon.

Efectos potenciales de otros EL en la leche

Dado su contenido de ácido siálico, los gangliósidos son hidrosolubles y forman micelas mixtas, mientras que la EM y las glucosilceramidas dependen de las sales biliares para su solubilización. Los gangliósidos ejercen un efecto protector al interactuar con toxinas bacterianas. Sin embargo, esta función ha sido atribuida a GM1, que no predomina en la leche materna, que sí contiene GD3 y GM3. No obstante, los gangliósidos pueden actuar como receptores no intencionales para los patógenos,

con reducción de su acción y con influencia potencial sobre la flora intestinal en los neonatos prematuros, con aumento de las bifidobacterias y disminución de *E. coli*. Los datos experimentales también apuntan a la influencia sobre la maduración inmunitaria.

EM, NFP7 y colina

En los neonatos se requieren grandes cantidades de colina para la síntesis de GFL durante el crecimiento de los órganos y para la síntesis de acetilcolina. Los receptores de acetilcolina se expresan también en los linfocitos y las células epiteliales intestinales y la acetilcolina tiene efectos antiinflamatorios y tróficos en el intestino. Los adultos secretan grandes cantidades de FC en la bilis: entre 6 y 10 g/día. La bilis de los neonatos contiene sales biliares y FC en una relación similar a la de los adultos. Por lo tanto, la colina de la FC biliar debe ser reciclada también en el neonato. La colina se encuentra en la leche materna como colina libre, colina fosfato, glicerofosfolina, FC y EM. La digestión de EM también debe ser considerada en relación con la colina. Algunos estudios en ratas mostraron que la colina liberada durante la digestión de EM es reutilizada para la síntesis hepática de FC. Más aún, el metabolismo de las bases de esfingosina en el intestino genera etanolamina, que puede utilizarse para la síntesis de fosfatidiletanolamina, parte de la cual se metila a FC en el hígado.

En los adultos, la fosfolipasa A2 pancreática (FLA2) hidroliza el enlace 2-éster de la

FC para generar liso-FC, que se absorbe y reacciona o degrada en la mucosa. En el neonato, FLA2, como la colipasa dependiente de la lipasa, tiene baja expresión al nacer. La lipasa gástrica, la lipasa pancreática estimulada por la leche y las sales biliares, y la lipasa pancreática asociada con la proteína 2, que se expresan en forma más temprana, carecen de actividad fosfolipasa. El ribete en cepillo contiene una fosfolipasa B/lipasa con actividad sobre FC y liso-FC, glicéridos y retinil éster. Esta enzima tiene un pH óptimo, es dependiente de las sales biliares y tiene una extensión longitudinal en el intestino similar a NFP7. La fosfolipasa B/lipasa mucosa tiene también amplios efectos bactericidas.

Conclusiones

La EM de la leche se degrada en el intestino a metabolitos que son una importante fuente de colina y etanolamina y actúan como factores de señalización e intermedios. Estos metabolitos pueden afectar el crecimiento de la mucosa y la maduración inmunitaria. Los hallazgos respecto de la mayor susceptibilidad de los animales con carencia de NFP7, CN o E1F liasa intestinal a la inducción de inflamación intestinal o de tumores sugieren fuertemente el importante papel de la digestión de EL en la adaptación intestinal a los estímulos externos. Por último, los conocimientos actuales sobre los efectos de los EL alimentarios aportan hipótesis bien fundadas sobre los potenciales efectos beneficiosos de la MFGM.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
www.siicsalud.com

Investigación+Documentación S.A.
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430
(C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de este fascículo han sido seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por el laboratorio Mead Johnson. Los resúmenes fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

El contenido de esta publicación refleja las opiniones, las conclusiones o los hallazgos propios de los autores. Dichas opiniones, conclusiones o hallazgos no son necesariamente los de Mead Johnson ni de SIIC, por lo que Mead Johnson no asume ninguna responsabilidad derivada de éstos.
Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.